



Manifestaciones muco-cutáneas de la infección por *Mycoplasma pneumoniae*: Presentación de cuatro casos

Julia Villarroel B., M. Cecilia Bustamante F., Marisol Denegri C. y Lilian Pérez C.

Mucocutaneous findings of the *Mycoplasma pneumoniae* infection: Presentation of four cases.

The mucocutaneous manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection appear in approximately 20 % of all the infections produced by this microorganism. Maculopapular rash, vesicular or urticarial exanthemas, are frequent manifestations that can constitute Erythema multiforme or more rarely, Stevens - Johnson syndrome or epidermal toxic necrosis. We describe the clinical evolution, diagnosis and treatment of four children with mucous and cutaneous manifestations associated to infection by *Mycoplasma pneumoniae* and a review of the medical literature.

Key words: Mucositis, *Mycoplasma*, mucocutaneous manifestations

Palabras clave: Mucositis, *Mycoplasma*, lesiones mucocutáneas.

**Hospital Clínico Félix Bulnes,
Santiago, Chile**

Servicio de Pediatría

Unidad de Infecciosos (IVB, CBF)

Unidad de Dermatología (MDC, LPC)

No hay conflictos de interés

Fuentes de financiamiento: propias

Recibido: 8 de abril de 2009

Aceptado: 1 de agosto de 2009

Correspondencia a:

Julia Villarroel Barrera

julia.villarroel@vtr.net

Introducción

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* es de ocurrencia universal, afecta tanto a niños como adultos en forma endémica, con brotes epidémicos cada cuatro años, y se presenta durante todo el año¹.

El compromiso respiratorio es la expresión clínica más frecuente; sin embargo, la infección por *M. pneumoniae* incluye una extensa variedad de manifestaciones clínicas que pueden comprometer cualquier órgano y que, en muchos casos, representan expresiones de la estimulación del sistema inmune por este microorganismo¹. Cuando existe compromiso pulmonar, aparecen otras manifestaciones en 30% de los casos, generalmente dentro de las primeras dos semanas; esta cifra baja a 17% en ausencia de dicha localización. No está claro si éstas son desencadenadas por acción de toxinas del microorganismo, por efecto de auto-anticuerpos o su invasión directa a los diferentes órganos. Entre estas manifestaciones, una de las más frecuentes son las dermatológicas; también se describen afecciones neurológicas, cardíacas, digestivas, articulares, genitourinarias y oftalmológicas².

El compromiso de piel y mucosas aparece en alrededor de 12 a 20% de todos los casos que presentan infección por *M. pneumoniae*² y se manifiesta frecuentemente como lesiones máculo-papulares, vesiculares, urticariales en general de evolución autolimitada, constituyendo, en algunos casos, un eritema multiforme; menos frecuentemente se expresan como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o como necrosis epidérmica tóxica (NET). También puede manifestarse como eritema nodoso, vasculitis, pitiriasis

rosada, etc. En general, se ha observado que las manifestaciones muco-cutáneas se acompañan de compromiso respiratorio simultáneo².

Nos pareció de interés comunicar cuatro casos que se han presentado en nuestro hospital con algunas manifestaciones de piel y mucosas de grado variable, y efectuar una revisión de la literatura.

Casos clínicos

En un período de dos años ingresaron al servicio de Pediatría de nuestro hospital, cuatro pacientes de sexo masculino que presentaban lesiones extensas de piel y mucosas. Estos niños corresponden al total de pacientes ingresados con lesiones dermatológicas en ese período. Sus edades fluctuaron entre los 2 años y 12 años (promedio 6,8 años). Dos de los niños tenían antecedentes remotos de patología previa (estomatitis y bronconeumonía, respectivamente) y en ninguno de los casos hubo ingesta de medicamentos (Tabla 1),

En todos los casos la sintomatología de inicio fue fiebre, mayor de 38,5 °C axilar, con una duración de tres a 10 días, tos productiva y aparición de lesiones vesiculosas que, en todos los casos, comprometieron la mucosa oral. En tres casos se presentó además compromiso de la mucosa conjuntival, en dos niños se agregaron lesiones en la mucosa genital y en uno hubo además manifestaciones digestivas (Figuras 1, 3 y 4). Aparecieron lesiones cutáneas en tres de los cuatro pacientes las que fueron diversas: ampollares, en diana, eritematosas y/o polimorfas. Los



Tabla 1. Características clínicas de cuatro pacientes pediátricos con infección por *Mycoplasma pneumoniae* y manifestaciones muco-cutáneas

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad	12 años	9 años	2 años	4 años
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
Días de evolución	4	9	5	9
Antecedentes mórbidos	Estomatitis	no	Bronconeumonía	no
Ingestión de fármacos	no	no	no	no
Fiebre (días de evolución)	3	9	5	10
Compromiso cutáneo	no	Lesiones ampollares en tronco y extremidades	Lesiones eritematosas, ampollares, o en diana	Lesiones eritematosas, ampollares y polimorfos extensas
Compromiso mucoso	Mucosa oral, conjuntival, genital	Mucosa oral, nasal, conjuntival	Mucosa oral, conjuntival genital, digestivo	Mucosa oral
Compromiso pulmonar	Consolidación basal derecha	Consolidación basal derecha	Imágenes intersticiales bilaterales	no
Signo de Nikolsky	(-)	(+)	(-)	(+)
% de piel comprometida	0%	10%	10%	30%
Leucocitos en sangre/mm ³	7.500	15.500	8.700	15.500
Desviación a izquierda	no	no	no	no
VHS	50	117	23	12
PCR	192	87	39	11
IgM (EIA)	39	24,3	30	25
Antimicrobianos	Claritromicina	Claritromicina	Eritromicina	Claritromicina
Antihistamínicos	Clorfenamina	no	no	no
Corticosteroides	Betametasona	no	no	no
IgEV	no	no	no	2gr/kg/1vez
Diagnóstico final	Mucositis extensa, neumonía basal derecha	S. Stevens-Johnson, neumonía basal derecha	Eritema multiforme, neumonía intersticial	Necrosis epidérmica tóxica

IgEV: inmunoglobulina endovenosa.



Figura 1. Caso 1. Lesiones ampollares y costras en la mucosa oral asociado a eritema conjuntival.



Figura 2. Caso 2: Extensas lesiones ampollares.



diagnósticos fueron mucositis, SSJ, eritema multiforme y NET (Figuras 1, 2, 3 y 6). Se presentó compromiso pulmonar en tres de los cuatro niños, el que se manifestó como foco de consolidación basal derecho en dos casos y en el tercero sólo hubo compromiso intersticial bilateral. (Tabla 1).

Los exámenes de laboratorio tomados al ingreso mostraron leucocitosis mayor de $15.000/\text{mm}^3$ en dos casos, pero sin desviación a izquierda; la VHS mostró elevación variable, en rango de 23 a 117 mm/h (promedio 57 mm/h) y la proteína C reactiva (PCR) presentó grandes fluctuaciones desde valores en rango normal a niveles sugerentes de infección bacteriana ($> 90 \text{ mg/l}$). Se sospechó como agente etiológico *M. pneumoniae*, por lo cual, en todos los pacientes se efectuó IgM específica para micoplasma por método de EIA (enzimoinmunoanálisis), (Kit Novatec) cuyos rangos variaron entre 24,3 y 39 UE, todos considerados positivos (punto de corte $> 11 \text{ U}$), (Tabla 1), exámenes obtenidos entre el 7° y 13° día de evolución de la sintomatología. No fue posible efectuar estudio de otros agentes etiológicos como herpes simplex, enterovirus, virus de Epstein-Barr o parvovirus B19 por falta de financiamiento. El tratamiento antimicrobiano incluyó macrólidos (eritromicina o claritromicina) durante 10 días. En un caso se adicionó antihistamínicos (clorfenamina) y corticosteroides endovenoso (betametasona). En otro caso se usó inmunoglobulina endovenosa (IGEV) en una dosis de 2 gr/kg por una vez, debido al gran compromiso ampollar de piel y mucosas, lo que fue interpretado como una NET. La evolución fue favorable en todos los pacientes lográndose la desaparición de las lesiones de piel y mucosas en un plazo variable de 10 a 20 días. No se presentó compromiso de otros sistemas (hepático, renal, SNC, etc) ni hubo fallecidos.



Figura 3. Caso 3: Extensas lesiones ampollares en la mucosa oral y pápulas faciales.



Figura 4. Caso 3: Erosiones y costras en la piel del escroto y en la mucosa genital.



Figura 5. Caso 3: Lesiones en tiro al blanco o diana ("target") en región anterior de tórax.



Figura 6. Caso 4: Lesiones ampollares y pápulas eritematosas en palma de manos.



Discusión

Los micoplasmas representan los agentes bacterianos más pequeños conocidos hasta ahora con capacidad patogénica para el hombre. Pertenecen a la familia *Mycoplasmataceae*, la que está constituida por dos géneros *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Dentro del género *Mycoplasma* hay 16 especies patógenas para el hombre, entre las cuales se encuentra *M. pneumoniae*¹.

En general, son anaerobios facultativos, aparecen en los cultivos en agar con el característico aspecto de las colonias: presentan un centro más denso y oscuro y una zona periférica más clara, lo que se ha denominado aspecto de “huevo frito”. *Mycoplasma pneumoniae* -la excepción- es aerobio estricto y sus colonias tienen un aspecto más homogéneo y granular¹⁻⁴.

Frecuentemente causan infecciones del tracto respiratorio, siendo el hombre el único reservorio conocido. Estudios serológicos han permitido estimar que se producen entre 11 y 15 millones de infecciones anuales por micoplasmas en el mundo⁵. Únicos estudios latinoamericanos, efectuados en Argentina y Panamá, revelan una prevalencia de infección respiratoria baja por *M. pneumoniae* de 15 y 7% respectivamente^{6,7}. En Chile no se conoce la prevalencia de esta infección; sin embargo, una investigación efectuada en consultorios de atención primaria de la Región Metropolitana (comunas de Maipú y La Florida) buscó la presencia de *M. pneumoniae* en secreción faríngea utilizando reacción de polimerasa en cadena (RPC), en niños asintomáticos y encontró 2% de portación faríngea⁸. Hasta hace un tiempo se estimaba que las edades más afectadas eran los escolares y los adultos jóvenes; sin embargo, en los últimos años, se ha visto que las infecciones por este microorganismo se producen más precozmente, ya antes de los tres años de vida⁹. Esto se evidenció en dos de nuestros pacientes, en los cuales, la infección se presentó en un lactante mayor (dos años) y en un preescolar (cuatro años).

Las manifestaciones extra-pulmonares de la infección por *M. pneumoniae* se presentan en ~ 25% de los casos y pueden aparecer antes, durante o después de una infección pulmonar, e incluso en ausencia del compromiso pulmonar; dentro de este grupo, las lesiones de piel y mucosas son frecuentes⁹. Habitualmente, el compromiso cutáneo-mucoso típico se expresa como exantema máculo-papular, vesiculoso o urticarial, generalmente autolimitados, aunque en algunos casos conforma un eritema multiforme y más raramente SSJ (1 a 5%)¹⁰ o NET, también denominado síndrome de Lyell. En raros casos se ha descrito infección por *M. pneumoniae* asociada a angioedema no episódico, púrpura de Schoenlein-Henoch y vasculitis leucocitoclástica¹¹. La vasculitis de piel es una inusual manifestación de la infección por micoplasma y se ha reportado en la literatura en contadas oportunidades (seis

casos) una de los cuales se asoció a compromiso retinal¹². El SSJ y la NET son parte de un mismo espectro clínico y generalmente se acompañan de un cuadro respiratorio, el que puede ser ocasionado por micoplasma en ~1 a 5% de los casos^{9,10}. También se han descrito casos de neumonías por *M. pneumoniae* asociadas a enfermedad de Kawasaki, eritema nodoso, exantema ampollar, angioedema no episódico, y otros¹¹⁻¹⁵.

Patogenia de las lesiones mucocutáneas. El eritema multiforme rara vez se asocia a alérgenos o a fármacos; en 90% de los casos es secundario a infección por virus herpes simplex o por micoplasma. Se produce por una respuesta inmune citotóxica dirigida contra los queratinocitos que expresan antígenos extraños e involucra daño a los vasos sanguíneos de la piel con la subsecuente destrucción tisular. Aparecen lesiones máculo-papulares que presentan un centro rojo, rodeadas periféricamente por un anillo pálido y un segundo anillo externo oscuro, (lesión en diana o *target*) las que se distribuyen en las palmas y plantas a lo largo de las extremidades, siendo inusual el compromiso del tronco. También se pueden observar lesiones de tipo ampollar y en algunos pacientes se produce compromiso de mucosas, siendo la mucosa oral la más frecuentemente comprometida. Presenta baja morbilidad y nula mortalidad. Se resuelve en un plazo variable de alrededor de un mes, situación que se evidenció en nuestros pacientes¹⁶.

El SSJ tiene una incidencia de 0,4 a 1,2 casos por millón de habitantes por año y la NET tiene una incidencia de 1,2 a 6 casos por millón de habitantes por año¹⁷. Ambos están íntimamente relacionados y son casi idénticos salvo por el porcentaje de compromiso de la superficie corporal (de menos del 10% en SSJ y mayor al 30% en la NET). Tanto en el SSJ como en la NET se encuentra gran cantidad de macrófagos y linfocitos CD8 en la epidermis afectada y estos reaccionarían frente a antígenos o a fármacos^{17,18}. Los queratinocitos normales expresan en su superficie el antígeno soluble CD95 (Fas) que se une a un ligando de Fas (s Fas L) generando la apoptosis normal. En los pacientes con NET se han encontrado concentraciones normales de Fas, pero grandes cantidades de s-Fas L en los queratinocitos; esto origina una intensa apoptosis de todas las capas de la epidermis. Por otra parte, hay gran liberación de factor de necrosis tumoral, interferon gama, e interleuquinas (IL5, IL6, IL10 e IL13) que intensifican aún más la apoptosis, al elevar las concentraciones de s-Fas-L^{17,18}.

En ambos síndromes (SSJ y NET) la sintomatología es muy similar, de inicio brusco, con fiebre, malestar general, compromiso respiratorio, cefalea, odinofagia, vesículas y ampollas en la cavidad oral y en otras mucosas, ya sea conjuntival, genital, digestiva o respiratoria. Posteriormente, aparecen pseudo-membranas, sialorrea y ulceraciones que dificultan la ingestión de alimentos, al igual



que lo ocurrido en todos nuestros pacientes. Las lesiones cutáneas se presentan en forma simétrica en la superficie de extensión de las extremidades, zona glútea y tronco, luego se hacen confluentes y muestran el signo de Nikolsky (+): desprendimiento y separación de la epidermis al presionar la piel, debido a la separación previa existente entre la dermis y la epidermis. Este signo puede estar presente en otras patologías como pénfigos y penfigoides auto-inmunes. El compromiso de las superficies flexoras es menos frecuente. En general, las lesiones evolucionan hacia la mejoría en un plazo variable de 1 a 4 semanas, aunque se describe en algunos casos lesiones mucosas persistentes por varios meses y que eventualmente pueden dejar secuelas^{17,18}. La NET es la expresión más grave de este proceso inmunológico; inicialmente se aprecia la piel enrojecida dolorosa, semejante a una quemadura solar, el eritema es oscuro, luego aparecen lesiones en diana (o tiro al blanco) y ampollas, las que se diseminan con rapidez provocando un desprendimiento de la epidermis y queda la dermis al descubierto, lo que origina grandes pérdidas proteicas, desequilibrio hidro-electrolítico, alteraciones en la termo-regulación y se favorecen las sobre-infecciones¹⁵⁻¹⁹. Esta situación se evidenció en el cuarto caso, el cual se trató como un gran quemado y se administró IGEV. Puede estar asociado a conjuntivitis, úlceras corneales, retinitis, uveítis anterior, exudados retinales, hemorrágicos y neuropatías del nervio óptico; en nuestros casos el compromiso de la mucosa ocular se expresó sólo como conjuntivitis^{20,21}.

Como se mencionó anteriormente, la diferencia entre SSJ y NET está dada por la extensión del compromiso de piel y por la profundidad, ya que en el SSJ sólo hay compromiso de la epidermis y en la NET se compromete además la dermis^{15,17-19}.

En la literatura médica reciente se han reportado casos esporádicos de neumonía por *M. pneumoniae* con mucositis aislada, pero carentes de lesiones de piel. En estos casos, el diagnóstico es más difícil, dado que un número importante de otras patologías pueden manifestarse con cambios en las mucosas, incluyendo enfermedades infecciosas producidas por virus mucotrópicos como enterovirus, herpes simplex y virus de Epstein-Barr, enfermedades auto-inmunes, reacciones a fármacos, etc^{17,18,21-25}. En uno de nuestros casos la infección se expresó sólo con compromiso de varias mucosas (oral, conjuntival, nasal y genital) asociado a un proceso neumónico consolidante.

Diagnóstico de laboratorio. Los micoplasmas activan varios componentes del sistema inmune, las células B y linfocitos T, con la consiguiente estimulación de citocinas pro-inflamatorias y aumento importante en la producción de anticuerpos, algunos con función neutralizante y otros de tipo auto-anticuerpos como las aglutininas contra pulmón, cerebro, músculo liso, etc.; los más importantes y conocidos son las crio-aglutininas dirigidas contra

el antígeno "Y" de los eritrocitos. Los niveles de crio-aglutininas se elevan entre la primera y segunda semana de infección y son inespecíficos, apareciendo sólo en 50% de los casos. Se utilizaron bastante para el diagnóstico de la infección y anteriormente se consideraba que títulos superiores a 1:64 eran positivos. Actualmente, se prefieren técnicas que permitan medir niveles de anticuerpos específicos como la técnica de EIA, la que fue efectuada en nuestros pacientes²⁶.

La respuesta inmunológica a micoplasma es variable de una persona a otra, lo que condiciona el daño tisular; a mayor vigor en la respuesta inmune mediada por células e interleuquinas, mayor es el daño tisular. Por otra parte, la inmunidad del hospedero no bloquea de manera efectiva la adherencia celular del micoplasma, lo que explica las altas tasas de re-infección observadas⁴. En la primera infección se produce una rápida elevación de IgA específica, previa a la elevación de IgM específica. Los títulos de IgM suben alrededor de los siete días de comenzada la sintomatología, precediendo en dos semanas a la IgG, alcanzan una elevación máxima entre las 4 y 6 semanas, y luego caen lentamente hasta desaparecer entre 14 y 6 meses desde iniciada la infección; sin embargo, la primoinfección no deja inmunidad duradera²⁶⁻²⁹.

En las re-infecciones, en general no hay respuesta de IgM, sino un rápido aumento de la IgG que se acompaña de aumento en la producción de IgA. En algunas re-infecciones se produce elevación de IgM, la que puede persistir por meses o años, de modo que en el adulto joven la detección de IgM no implica infección reciente. Por lo anterior, las técnicas de detección de IgM tienen una buena sensibilidad y especificidad en la primoinfección, mientras que en las re-infecciones no permiten descartar una infección reciente. En los niños mayores y adultos se recomienda la determinación de IgA e IgG²⁹.

Las primeras determinaciones de anticuerpos se realizaron por técnica de fijación del complemento (FC) que mide predominantemente anticuerpos IgM y sólo una pequeña cantidad de anticuerpos IgG, por lo que el valor diagnóstico de la FC es muy sensible en la primoinfección por este microorganismo. Títulos superiores a 1/32 proporcionan una sensibilidad de 90% y una especificidad de 88%, no así en las re-infecciones²⁹.

La técnica de EIA usada actualmente, permite detectar IgM o IgG, y se ha visto que en población pediátrica basta identificar la IgM en la fase aguda. La sensibilidad de esta técnica varía entre 42 y 67% para la muestra en fase aguda y entre 75 y 100% para muestras de fase aguda y crónica combinadas. La especificidad es de 98%²⁵⁻²⁹.

La RPC en exudado faríngeo está cobrando cada vez mayor importancia, por ser rápida, sensible y específica para *M. pneumoniae*. Tiene una sensibilidad de 75% y una especificidad de 97%. Es importante recordar que se ha descrito la presencia de *M. pneumoniae* en secreción fa-



ríngica de individuos sanos (asintomáticos) lo que le resta valor clínico a la pesquisa. La RPC ha demostrado ser útil para el diagnóstico de infecciones por este microorganismo en niños inmunodeprimidos y en lactantes menores. Al combinar RPC e IgM en fase aguda la sensibilidad aumenta a 100%, situación que estuvo fuera del alcance de nuestros pacientes por el costo que ello representa²⁸⁻³².

Las técnicas de cultivo son caras, laboriosas, lentas y no son abordables para la mayoría de los laboratorios clínicos. Su sensibilidad no es mayor a 60% pero la especificidad es de 100%^{29,32}.

La infección por este microorganismo no muestra alteraciones específicas en la serie leucocitaria del hemograma; se describe que en un tercio de los casos puede haber leucocitosis, situación que se evidenció en nuestros niños³².

Considerando que la condición dermatológica es fácil de establecer desde el punto de vista clínico, la biopsia de piel tendrá indicación sólo en casos excepcionales. Tratándose de un eritema multiforme, la biopsia muestra dermatitis de interfase, con queratinocitos necróticos, licuefacción de la capa basal, infiltrado inflamatorio mixto con predominio de linfocitos T y separación de la unión dermo-epidérmica que puede llevar a la formación de ampollas. En el SSJ y NET se aprecian los mismos fenómenos más una necrosis epidérmica total con una dermis relativamente poco afectada³³.

En el diagnóstico diferencial se deben considerar otras causas de mucositis oral intensa, como Kawasaki, gingivo-estomatitis herpética, herpangina, enfermedad mano pie boca, y más raros, pénfigo vulgar y enfermedad de Behcet.

Tratamiento específico y sintomático. *Mycoplasma pneumoniae* es susceptible a antimicrobianos que actúan en la síntesis proteica, como son macrólidos, tetraciclinas y quinolonas. Los macrólidos, utilizados en nuestros pacientes, producen mejoría clínica y erradicación microbiológica. Se prefiere actualmente utilizar macrólidos nuevos como claritromicina o azitromicina, por su cómoda posología y mejor tolerancia digestiva. Los corticosteroides, en aplicación tópica como sistémica, son indicados en los casos de eritema multiforme; sin embargo, en los

casos de SSJ o NET su uso, ha sido controvertido en el último tiempo. Según algunos estudios sería ventajoso utilizarlos en las etapas tempranas de la enfermedad y deletéreo en las tardías. No se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados³⁴. En la NET el uso de IGEV sería beneficioso, ya que, proporciona anticuerpos contra el Fas, bloqueándolo y por lo tanto deteniendo la intensa apoptosis que se produce al impedir la unión de Fas y s-Fas L en los queratinocitos³⁴⁻³⁶. Esto lo pudimos apreciar en nuestro caso, el que mostró franca mejoría del estado general y del compromiso muco-cutáneo después del uso de IGEV.

Con respecto a las complicaciones y mortalidad, ausentes en nuestros niños, el eritema multiforme puede ser recurrente pero no presenta mortalidad, en el SSJ y en la NET se pueden comprometer otros sistemas como el respiratorio, renal, SNC o hepático y la mortalidad es frecuencia variable: en el SSJ alrededor de 5% y en la NET fluctúa entre 30 y 40%³⁷.

El compromiso muco-cutáneo dado por *M. pneumoniae* es una entidad que exige un diagnóstico precoz, especialmente en las formas más graves. Además, es importante saber reconocerlo y diferenciarlo de otras etiologías infecciosas y/o farmacológicas. Del mismo modo nos parece fundamental investigar la real dimensión del problema en nuestro país.

Resumen

El compromiso muco-cutáneo de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* se presenta en aproximadamente 20% de todas las enfermedades producidas por este microorganismo. Frecuentemente se manifiesta con lesiones máculo-papulares, vesiculosas o urticariales, que pueden constituir el eritema multiforme, más raramente síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica. Describimos la evolución clínica, diagnóstico y el tratamiento administrado a cuatro niños que presentaron manifestaciones de piel y mucosas en relación a la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Se efectuó además una revisión de la literatura médica.

Referencias

- 1.- Baum S. Capítulo 162. *Mycoplasma* Diseases. En Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE & Dolin R, eds. 6th Ed. 2006. Churchill Livingstone Inc; Philadelphia, pp 2015-27.
- 2.- Waites K. New concepts of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 267- 78.
- 3.- Waites K, Talington D. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 697-728
- 4.- Carreazo J. Fisiopatología de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*. *Paediatrica* 2003; 5 (2): 101-8.
- 5.- González-Zárate P. Infecciones por *Mycoplasma*. *Medicine* 2002; 66 (8): 3512-14.
- 6.- Ferrero E, Osorio M, Eriksson P, Durán A. *Mycoplasma pneumoniae* en niños con neumonía. *Arch Argent Pediatr* 2000; 98: 12-7.
- 7.- Sáez-Llorens X, Castaño E, Wubbel L, Castrejón M, De Morales I, Vallarino D, et al. Importancia de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* en niños con neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Méd Panamá* 1998; 23: 27-33.
- 8.- Palma C, Martínez M A, Salinas M, Rojas P. Portación faríngea de *Mycoplasma pneumoniae* en niños chilenos. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (3): 247-50.



- 9.- Paul M, García C, Vega-Briceño L. Infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Neumología Pediátrica 2007; 2 (3): 140-6.
- 10.- Ravin K, Rappaport L, Zuckerbraun N, Wadosky R, Wald E, Micheals M. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical Stevens-Johnson Syndrome: A case series. Pediatrics 2007; 119: 1002-5.
- 11.- Gómez-Campdera J, Alonso R, Navarro M, Sanz E, Dobón P, Rodríguez R. Manifestaciones dermatológicas de la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Acta Pediatr Esp 2006; 64 (9): 446-52.
- 12.- Greco F, Sorge A, Salvo V, Sorge G. Cutaneous vasculitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: Case report and literature review. Clin Pediatr (Phila) 2007; 46: 451-3.
- 13.- Corral M, Arranz D, Vera E, Vidaurrázaga C, Casado M. Vasculitis leucocitoclástica cutánea debida a infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Rev Chil Dermatol 2005; 21 (2): 102-3.
- 14.- Pardes R, Wadowksy R. Rhabdomyolysis associated with infection by *Mycoplasma pneumoniae*: A case report. Pediatrics 2000; 105: 433-6.
- 15.- Stockner I, Thaler J, FichtelG, Egarter-Vigl E, Wallnoffer W, Wiedermann C. Non-episodic angioedema associated with eosinophilia following *Mycoplasma pneumoniae* infection. Clin Rheumatol 2008; 27: 1573-6.
- 16.- Schalock P, Dinulos J, Pace N, Schwarzenberger K, Wenger J. Erythema multiforme due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in two children. Pediatr Dermatol 2006; 23 (6): 546-55.
- 17.- Modesto M, Reyes S, Calabuig E, Nauffal D. Síndrome de Stevens-Johnson asociado a neumonía atípica. Arch Bronconeumol. 2003; 39 (8): 373-5.
- 18.- Borchers A, Lee J, Naguwa S, Cheema G, Gershwin M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Autoimmun Rev 2008 (7): 598-605.
- 19.- Aburto C, Torres R, Caro A, Salinas E. Síndrome de Stevens-Johnson asociado a infección por *Mycoplasma pneumoniae* y virus herpes simplex. Folia Dermatol 2005; 16 (2): 81-4.
- 20.- Salzman M, Sood S, Slavin M. Ocular manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. Clin Infect Dis 1992; 14: 1137-9.
- 21.- Milla E, Zografos L, Piguet B. Bilateral optic papillitis following *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Ophthalmologica 1998; 212: 344-6.
- 22.- Fearon D, Hesketh E, Mitchell A, Grimwood K. *Mycoplasma pneumoniae* infection complicated by pneumomediastinum and severe mucositis. J Paediat Child Health 2007; 43 (5): 403-5.
- 23.- Latsch K, Girschick J, Abele-Horn M. Stevens-Johnson syndrome without skin lesions. J Med Microbiol 2007; 56: 1696-9.
- 24.- Vantleteren L, Van Gysel D, De Brandt C. Stevens-Johnson syndrome: a diagnostic challenge in the absence of skin lesions. Pediatr Dermatol 2003; 20: 52-6.
- 25.- Schalock P, Dinulos J. *Mycoplasma pneumoniae* induced Stevens-Johnson syndrome without skin lesions. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 312-5.
- 26.- Csangó P, Pedersen J, Hess R. Comparison of four *Mycoplasma pneumoniae* IgM-, IgG- and IgA-specific enzyme immunoassays in blood donors and patients. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 1094-8.
- 27.- Souliou E, Almasri M, Papa A, Theodoridou A, Diza E. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections in children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 513-5.
- 28.- Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 263-73.
- 29.- Matas L, Molinos S, Fernández G, González V, Ausina N. Diagnóstico serológico de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 19-23.
- 30.- Martínez M, Pino Y, Salazar T, Yover E, Caroca C, Espinoza M, et al. Utilidad de la reacción de polimerasa en cadena para la detección de *Mycoplasma pneumoniae* en adultos mayores con neumonía adquirida en la comunidad. Rev Chil Infect 2005; 22 (3): 251-6.
- 31.- Templeton K E, Scheltinga S A, Graffelman A W, Van Schie J M, Crielaard J W, Sillekens P, et al. Comparison and evaluation of real-time PCR, real-time nucleic acid sequence-based amplification, conventional PCR, and serology for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*. J Clin Microbiol 2003; 41: 4366-71.
- 32.- Murray H, Tuazon C. Atypical pneumonias. Med Clin North Am 1980; 64: 507-27.
- 33.- Melloni L, Padron A, Larrazabal L, Sony B. Necrosis epidérmica tóxica inducida por fármacos. Caso clínico. Cir Plast Ibero-latinoam 2008; 34 (4): 305-12.
- 34.- Gatti C, Rodríguez M, Cha D, Barquín M A. Necrosis epidérmica tóxica inducida por lamotrigina: tratamiento con inmunoglobulina endovenosa. Med Cutan Ibero-latinoam 2003; 31 (3): 182-6.
- 35.- Redman D, Friedman B, Still J, Law E, Still J. The use of immune globulin G in the treatment of toxic epidermal necrolysis. Crit Care Med 2004; 32 suppl A36.
- 36.- Khalili B, Bahna S. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97 (3): 272-80.
- 37.- Stern R. Improving the outcome of patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dermatol. 2000; 136 (3): 410-1.