

# Espectro clínico-epidemiológico de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* en un hospital infantil

I. Pocheville Guruceta<sup>1</sup>, P. Angulo Barrena<sup>1</sup>, A. Ortiz Andrés<sup>1</sup>, B. Fernández Fernández<sup>1</sup>, M.A. Vázquez Ronco<sup>1</sup>, C. Garea Ibáñez<sup>2</sup>, J.L. Corral Carranceja<sup>2</sup>, J.M. Quintana López<sup>3</sup>, C. Gutiérrez Villamayor<sup>1</sup>

**Resumen. Fundamento:** Conocer la epidemiología de las infecciones ocasionadas por *Mycoplasma pneumoniae* en nuestro Hospital y valorar la utilización de macrólidos en el tratamiento empírico de las infecciones respiratorias en la edad pediátrica.

**Metodos:** Se realizó un estudio prospectivo de un año de duración. Para conocer la prevalencia de infección por *M. pneumoniae*, se determinaron los valores de IgG frente a *M. pneumoniae* en una muestra de 519 niños que acudieron a Consultas Externas de nuestro Hospital. Para conocer la incidencia de infección por *M. pneumoniae*, se determinaron los valores de IgM frente a *M. pneumoniae* en 255 niños ingresados en nuestro Hospital por patologías compatibles con infección por este microorganismo.

**Resultados:** La prevalencia de infección por *M. pneumoniae* fue baja en los primeros años de la vida. En nuestro estudio, tan sólo el 3,3% de los niños de 1 año tenían anticuerpos frente a *M. pneumoniae*. A partir de los 5 años de edad se produjo un aumento significativo en las tasas de anticuerpos. La prevalencia más alta se objetivó entre los 8 y 12 años de edad con cifras entre 58,5% y 63,3%. La incidencia de infección fue baja (6,7%) entre los niños ingresados. La entidad clínica más frecuente fue la neumonía (82%). La frecuencia más alta de infección se produjo entre los 8 y 10 años de edad. La sintomatología resultó ser predominantemente subaguda. Las criohemaglutininas constituyeron el dato analítico de mayor valor predictivo para el diagnóstico etiológico.

**Conclusiones:** Las infecciones ocasionadas por *M. pneumoniae* cobran importancia a partir de los 5 años de edad. La incidencia de infecciones agudas sintomáticas es baja en nuestro medio. Consideramos que deberían tenerse en cuenta la edad y la forma de presentación de los procesos respiratorios agudos, a la hora de establecer un tratamiento empírico con macrólidos en la edad pediátrica.

*An Esp Pediatr* 1998;48:127-131.

**Palabras clave:** *Mycoplasma pneumoniae*; Epidemiología.

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL SPECTRUM OF MYCOPLASMA PNEUMONIAE INFECTIONS IN A CHILDREN'S HOSPITAL

**Abstract. Objective:** The objective of this study was to determine the epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections at our hospital and to evaluate the prescription of macrolides to empirically treat respiratory infections in children.

**Patients and methods:** A one year prospective study was performed. To find out the prevalence of *M. pneumoniae* infections, we obtained blood samples of 519 children attending our hospital out-patient department to determine *M. pneumoniae* IgG levels. In order to establish the incidence, IgM antibodies against *M. pneumoniae* were measured in 255 children admitted to the hospital showing clinical pictures compatible with this infection.

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría y <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. <sup>3</sup>Unidad de epidemiología, Hospital de Galdakao. Bizkaia.

**Correspondencia:** I. Pocheville. Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil 2º E. Hospital de Cruces. Plaza de Cruces s/n. Cruces. Barakaldo. Bizkaia 48903.

**Recibido:** Febrero 1997

**Aceptado:** Octubre 1997

**Results:** In the first years of life, prevalence of *M. pneumoniae* infection was low. According to our study, only 3.3% of 1 year-old patients had *M. pneumoniae* antibodies. Antibody levels increased in children of 5 years or older. The highest rates, between 58.5% and 63.3%, were detected in patients between 8 and 12 years of age. The incidence rate (6.7%) was low among the children admitted. The most frequent clinical entity was pneumonia (82%). The highest rate of infection was found in children of 8 to 10 years. Symptomatology was mainly sub-acute. Cryoagglutinins provided the most significant predictive value for etiological diagnosis.

**Conclusions:** *M. pneumoniae* infections gain significance in patients over 5 years of age. In our environment, incidence of acute symptomatic infection is low. We consider that both age and presentation of acute respiratory processes should be taken into account when establishing empirical macrolide treatment in children.

**Key words:** *Mycoplasma pneumoniae*. Epidemiology.

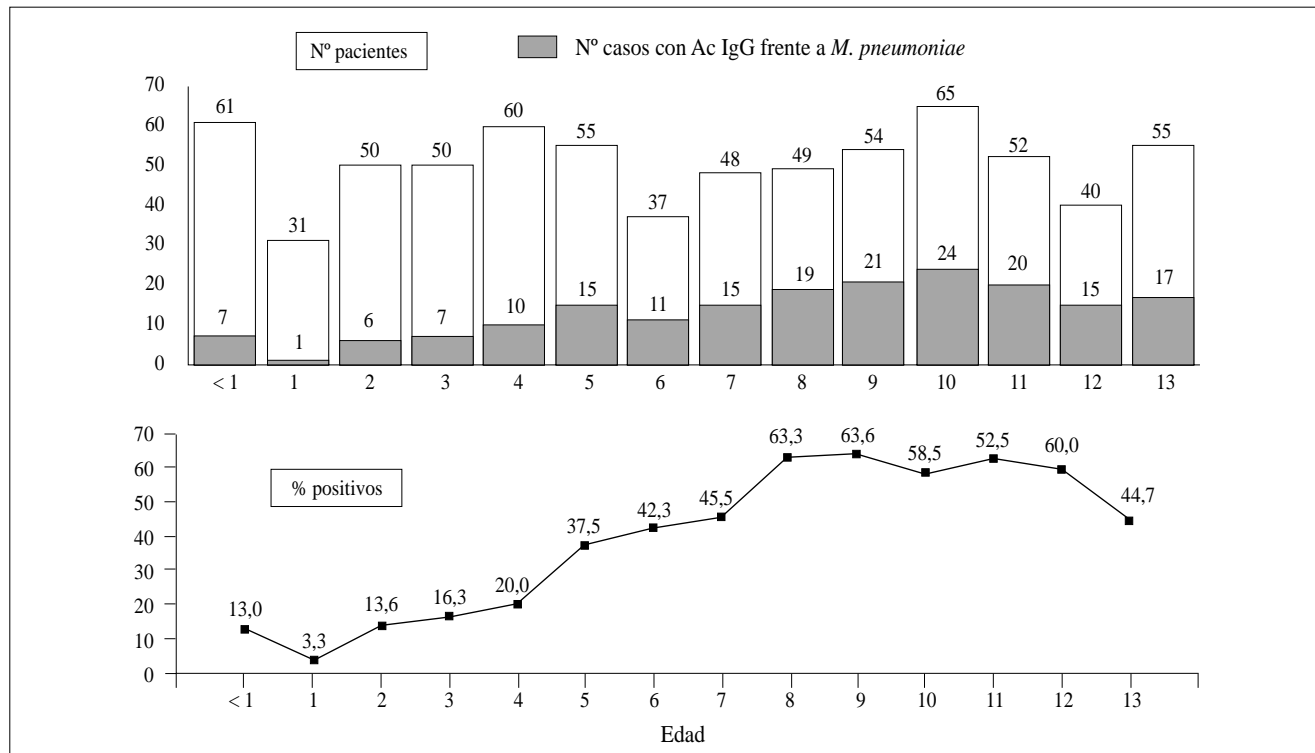
## Introducción

*Mycoplasma pneumoniae* ha sido relacionado con un amplio abanico de entidades clínicas, entre las que destacan las infecciones del tracto respiratorio superior y sobre todo inferior. Otras entidades relacionadas con este agente infeccioso son: eritema multiforme, eritema nodoso, artritis, síndrome de Guillain-Barré, anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica, entre las más frecuentes. Las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* son endémicas en todo el mundo y periódicamente se producen brotes epidémicos. La prevalencia varía según los grupos de edad y la tasa de infección anual es distinta de un país a otro.

Se ha observado una tendencia actual a etiquetar y tratar empíricamente con macrólidos diversos cuadros respiratorios, sin discriminar grupos de edad, como si el microorganismo responsable fuese *M. pneumoniae*. Para determinar si esta actitud es adecuada en nuestro medio, hemos diseñado un estudio prospectivo de un año de duración, con el fin de conocer la epidemiología de las infecciones por *M. pneumoniae* en nuestro Hospital.

## Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo desde el 1 de febrero de 1994 hasta el 31 de enero de 1995. Para el estudio de prevalencia de anticuerpos frente a *M. Pneumoniae*, se estudiaron 519 niños valorados en consultas externas que no presentaban patologías relacionadas con infección por este microorganismo. Se utilizó la técnica de enzoinmunoensayo para detección de anticuerpos específicos de tipo IgG anti-*Mycoplasma pneumoniae* (corEIA Myco IgG. Cormédica S.A. Código 302615). Se calcularon los



**Figura 1.** Prevalencia de anticuerpos IgG frente a *Mycoplasma pneumoniae*. Distribución por edades.

resultados utilizando como valor límite la media de las observaciones del control positivo bajo. Se consideraron positivas las muestras cuyo valor excedía al del "cut off" y como negativas aquellas con cifras inferiores al mismo.

Para el estudio de incidencia de infección por *M. pneumoniae*, se incluyeron un total de 255 niños que ingresaron en nuestro Hospital en ese período de tiempo por patología respiratoria, artritis o reacciones cutáneas.

El criterio utilizado para el diagnóstico serológico de infección por *M. pneumoniae* se basó en la presencia en el suero de los pacientes, previamente absorbido con Gullisorb, de anticuerpos de tipo IgM específicos a título  $>1/20$  detectados por inmunofluorescencia indirecta (*Mycoplasma pneumoniae* IgM antibody (MP) test system-cod MP-Z-IgM. Zeus Technologies. Bayer. Código 73908).

Asimismo, en el Laboratorio de Microbiología de nuestro Hospital, se revisaron los resultados serológicos IgM anti-*M. pneumoniae* positivos obtenidos desde el año 1988 hasta 1994, correspondientes, tanto a niños hospitalizados, como a los valorados en Urgencias que no requirieron ingreso hospitalario.

Para el análisis estadístico se utilizaron datos descriptivos de las principales variables del estudio en tablas de frecuencia y medias, mediana, rango y desviaciones estándar para variables continuas. Se efectuó un análisis por separado de los pacientes ingresados y del grupo control. Para relacionar las variables categóricas entre sí, se utilizó la prueba de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher. Los datos fueron introducidos en el programa Epi-

Info 6,2. Todos los datos se consideraron significativos a  $p < 0,005$ .

## Resultados

Para el estudio de prevalencia de anticuerpos anti-*M. pneumoniae*, se determinó el título de IgG en muestras correspondientes a 519 pacientes. En cuanto a la edad (Fig 1), la tasa de anticuerpos en niños menores de 1 año fue de 13%, dato atribuible a la presencia de anticuerpos maternos transferidos por vía transplacentaria. Este valor desciende progresivamente hasta el año de edad (3,3%), acorde con la pérdida de anticuerpos maternos, manteniéndose bajo en los primeros años de la vida, para aumentar significativamente a los 5 años de edad (37,5%). En los niños en edades comprendidas entre 8 y 12 años, la prevalencia de anticuerpos es elevada alcanzando valores entre 58,5% y 63,3%. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de anticuerpos entre niños (35%) y niñas (37%).

Hubo 255 niños que a su ingreso en el hospital, cumplían criterios para estudio de incidencia de infección por *M. pneumoniae*. La determinación de IgM anti-*M. pneumoniae* resultó positiva en 17 niños (6,7%). La entidad clínica más frecuente fue la neumonía 14 casos (82%), seguido de procesos asmáticos en 2 casos (12%) y eritema multiforme en 1 caso (6%). No hubo ningún caso de artritis.

En cuanto a la distribución por edad (Fig. 2), no hubo serologías positivas en niños menores de 2 años, se observó 1 caso en un niño de 2 años (5,9%) y 2 casos a los 3 años (11,7%). El mayor número de casos se acumuló en edades comprendidas entre 4 (29%) y 10 años (29%) con 14 casos (82,4%).

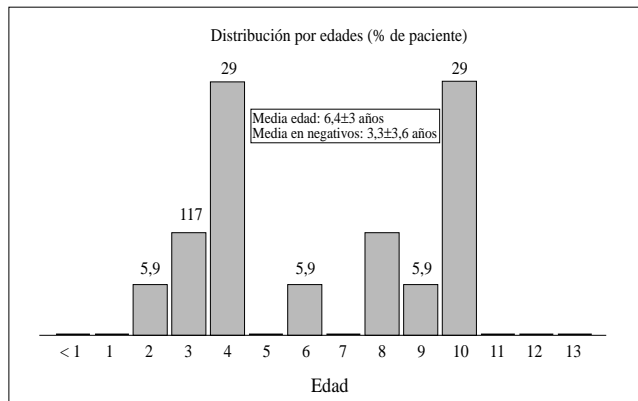


Figura 2. Infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Distribución por edades.

La máxima frecuencia de infección por *M. pneumoniae* se observó en el grupo de edad comprendido entre 8 a 10 años, en el que de 25 niños ingresados, hubo 8 casos (32%). No hubo ninguno en los 18 niños ingresados con problemas respiratorios con edades entre 11 y 13 años. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de infección en cuanto a sexo: niños 11/163 (6,7%) y niñas 6/92 (6,5%).

En la distribución estacional (Fig. 3), se aprecia un neto predominio de casos en los meses de invierno, con un acúmulo de casos (54%) en enero y febrero.

Con respecto a la clínica, los pacientes con infección por *M.*

*pneumoniae* tenían más de 2 semanas de evolución de síntomas previos al ingreso en el 23% de los casos, dato que se observa sólo en el 5% de los niños con serología negativa ( $p < 0,005$ ) (Tabla I).

Cuando se compararon los síntomas y signos en ambos grupos, no se encontró diferencias significativas en cuanto a presencia de tos, broncospasmo, fiebre, exantema, recuento de leucocitos ni valores de proteína C reactiva (PCR). Sin embargo, las criohemaglutininas eran positivas en el 54% de los casos de infección por *M. pneumoniae* frente al 4% de pacientes con serología negativa ( $p < 0,001$ ) (Tabla I).

En cuanto a la presentación clínica, la neumonía fue más frecuente (70,6%) en los niños con serología positiva que en los que no se hizo este diagnóstico (59,1%). En el grupo de pacientes con asma, 2 casos (11,8%) tenían serología positiva frente a 48,2% en que resultó negativa.

En la figura 4 se muestra el número total de serologías igM frente a *M. pneumoniae* positivas obtenidas entre los años 1988 a 1994. Parece haber un ligero acúmulo de casos cada tres años: 1988 (12 casos), 1991 (12 casos), 1994 (10 casos).

## Discusión

Durante los últimos años se han publicado muchos estudios serológicos poblacionales que demuestran que, tanto la infección, como la enfermedad por *Mycoplasma pneumoniae* son frecuentes<sup>(1)</sup>. Hornsleth en Dinamarca<sup>(2)</sup> estudió un grupo de 367 muestras en niños hospitalizados y determinó anticuerpos anti-*M. pneu-*

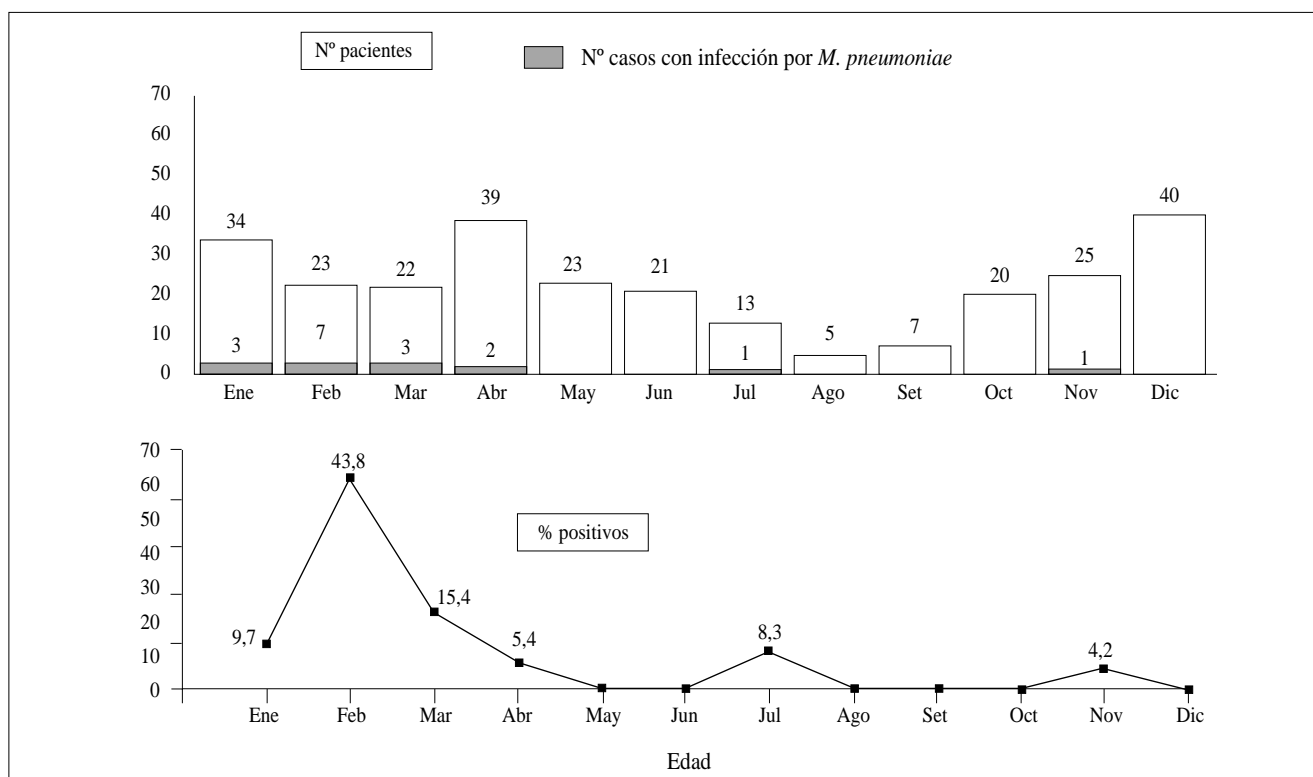


Figura 3. Infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Distribución por meses.

Tabla I Análisis estadístico de los datos clínico-analíticos entre enfermos con serología (IgM frente a *M. pneumoniae*) positiva y negativa

|                                    | Serología (+) | Serología (-) | p       |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------|
| Tos                                | 88 %          | 83 %          | NS      |
| Fiebre                             | 76 %          | 53 %          | NS      |
| Broncoespasmo                      | 35 %          | 53 %          | NS      |
| Exantema                           | 6 %           | 15 %          | NS      |
| Leucocitosis (> 15.000)            | 12 %          | 27 %          | NS      |
| PCR > 2                            | 29 %          | 16 %          | NS      |
| Crioaglutininas                    | 54 %          | 4 %           | < 0,001 |
| Días clínica previa al diagnóstico |               |               | < 0,005 |
| > 2 sem                            | 23 %          | 5 %           |         |
| > 1 sem                            | 53 %          | 23 %          |         |

*moniae* por fijación de complemento. En este estudio, el 42% de los niños de edades comprendidas entre 6 a 11 meses eran positivos y entre 1 y 9 años, más del 75% tenían anticuerpos. En otro estudio realizado en USA<sup>(3)</sup> Sutis y Feldman encontraron una prevalencia similar en niños residentes en Alaska, sin embargo, sólo el 5% de los niños en el estado de New York tenía serología positiva frente a este microorganismo. Brunner y cols.<sup>(4)</sup> utilizando método de radioinmunoprecipitación, encontraron que los niños estudiados entre 7 y 12 meses de edad tenían anticuerpos en un 28%, entre 13 y 24 meses en un 55% y entre 2 y 5 años había un 67% de positividad. Con estos datos de prevalencia, se podría estimar que la incidencia de infección por *M. pneumoniae* anual sería alrededor del 20%.

En nuestro estudio en 519 niños sin clínica respiratoria (Fig.1), encontramos una prevalencia de anticuerpos anti-*M. pneumoniae* en menores de 1 año de 12,9%. En este grupo, los menores de 6 meses presentaban una tasa de 20,3% mientras que entre 6 y 12 meses dicho valor era de 13,3%. Esta observación unida a una drástica caída de la tasa de anticuerpos en el 2º año de vida (3,3%), parece demostrar que los anticuerpos en los primeros 12 meses representarían la transferencia materna y no una infección real, por lo que creemos que este grupo etario no debería ser valorado para los cálculos teóricos de incidencia. Según nuestros datos, la incidencia por año en el grupo de 2 a 14 años sería de 11,8% por año, totalmente superponible al 12% encontrado por Fernold<sup>(5)</sup> en cuyo estudio monitorizó sistemáticamente un grupo de niños comprobando la tasa de seroconversión real.

En uno de los más amplios estudios epidemiológicos sobre *M. pneumoniae* realizado por Monto y cols.<sup>(6)</sup> se estudió una población de 3.243 sujetos y encontraron que la tasa de infección anual fue del 5,3% y que la tasa más alta (8,8%) se produjo entre los 5 y 9 años de edad, dato que es similar al encontrado en nuestra serie. En este mismo estudio, el 24,4% de las 172 infecciones detectadas en sujetos de todas las edades, fueron reinfecciones.

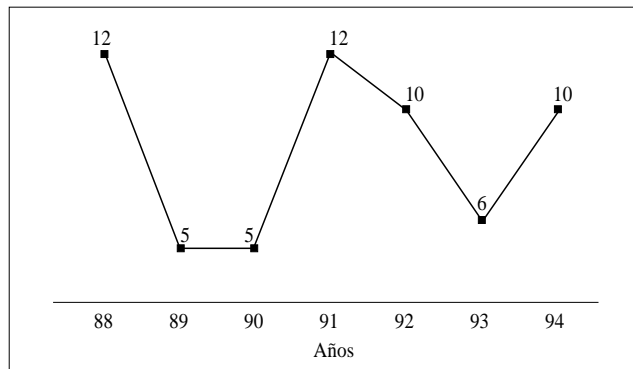


Figura 4. Incidencia de infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Distribución por años.

La segunda parte de nuestro estudio se realizó en niños hospitalizados con infecciones respiratorias agudas y otros cuadros compatibles con infección por este microorganismo. En ellos se estudió la presencia de anticuerpos IgM frente a *M. pneumoniae*. No se realizó estudio de seroconversiones, sin embargo, tanto la técnica de inmunofluorescencia, empleada por nosotros, como ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) que detectan anticuerpos Ig M e IgA específicos, tienen similar sensibilidad y especificidad en relación a las técnicas que miden el aumento de títulos de anticuerpos en dos muestras espaciadas. Su presencia puede prolongarse durante meses, por lo que su determinación en una sola muestra podría originar un falso incremento de diagnóstico de infección por *Mycoplasma*<sup>(7)</sup>. Los resultados obtenidos apoyan los datos inferidos del estudio de prevalencia. La incidencia de infección aguda sintomática en ese período fue de 6,5%, con dos picos de incidencia a los 4 y 10 años de edad. En el estudio de Valls Roselló y cols.<sup>(8)</sup> realizado durante un año en Barcelona, la edad media de los 27 pacientes diagnosticados de infección por *M. pneumoniae* fue de 5,5 años, mientras que Contreras<sup>(9)</sup> encuentra una media de edad de 6 años en los 81 pacientes estudiados. Nagayama<sup>(10)</sup> estudió la incidencia de infección por este microorganismo en 1.485 pacientes menores de 14 años basándose en el cultivo del mismo en faringe y en algunos casos en los que fue posible, en cultivo de esputo. Encontró un pico de incidencia máxima a los 4 años de vida. En una epidemia ocurrida en el Reino Unido entre 1970-1972, la incidencia máxima ocurrió en el grupo de edad de 5 a 9 años, aunque el grupo de 10 a 14 años también reflejó una alta incidencia. En nuestra casuística, el grupo de 10 a 14 años está escasamente representado con tan sólo 18 sujetos estudiados, entre los cuales no hubo ningún caso de infección. Este hecho podría ser debido a que *M. pneumoniae*, produce en general sintomatología leve o moderada, por lo que es improbable que estos niños requieran ingreso hospitalario.

En varias series se ha comprobado una ligera preponderancia de niños sobre niñas<sup>(11)</sup> mientras que en otras<sup>(9)</sup>, la enfermedad fue algo más frecuente en niñas. En nuestra serie, en los 255 pacientes estudiados, hubo una frecuencia de infección en niños (6,7%) similar a la obtenida en niñas (6,5%). Considerando la incidencia en ambos grupos, la tasa de ataque fue la misma en ambas po-

blaciones. La incidencia de infecciones por *M. pneumoniae* varía de año en año. Estas variaciones no son uniformes en todos los estudios, pero generalmente hay un ciclo de 4 años con un año de alta frecuencia seguido por dos o tres años de baja incidencia<sup>(12)</sup>. En nuestro medio puede comprobarse que los casos se acumularon en los años 1988, 1991 y 1994. La distribución estacional también es variable, sin embargo en la mayoría de los estudios se constata un predominio de casos en los meses de invierno al igual que en nuestra serie, aunque se han descrito epidemias producidas en verano<sup>(13)</sup>.

La infección por *M. pneumoniae* es asintomática entre el 15%<sup>(12)</sup> y el 55%<sup>(14)</sup> de los casos. Cuando la infección es sintomática, la entidad clínica más frecuente es la neumonía. En nuestras serie, 13 de los 91 casos de neumonía (14,1%) fueron ocasionadas por este agente infeccioso, mientras que cuando el diagnóstico clínico fue de asma, se encontró IgM positiva frente a *M. pneumoniae* tan sólo en el 2,9%. Durante los primeros cinco años de vida *M. pneumoniae* es solamente uno de muchos otros agentes infecciosos (virus y bacterias) responsables de neumonía. En niños mayores y adolescentes, las neumonías debidas a virus y bacterias son menos frecuentemente diagnosticadas desde el punto de vista microbiológico, por lo tanto *M. pneumoniae* parece ser el agente causal más importante en este grupo de edad. En nuestra serie, sólo ingresaron 18 niños entre 11 y 14 años de edad y en ninguno de ellos se objetivó IgM anti-*M. pneumoniae* positivo. Generalmente la neumonía en estos grupos de edad es de evolución tórpida y de curso leve o moderado, en consecuencia, resulta poco sorprendente el hecho de no encontrar neumonías ocasionadas por este microorganismo en niños hospitalizados ya, que generalmente no precisan ingreso hospitalario.

En el Group Health Cooperative de Seattle<sup>(15)</sup>, se determinó la tasa de hospitalización por neumonía según la edad; las edades con mayor incidencia de hospitalización fueron en el grupo de niños entre 0 y 9 años de edad y en mayores de 60 años. La incidencia más baja se encontraba en el grupo de 10 a 19 años, edades en las que la etiología de neumonía por *M. pneumoniae* es la más frecuente.

Algunos estudios muestran que *M. pneumoniae* es una causa relativamente frecuente de bronquitis con broncoespasmo y de exacerbaciones de asma<sup>(16)</sup>. En nuestros casos, sólo 2 (2,9%) de los 68 casos de niños con crisis asmática tenían infección por este microorganismo.

Los estudios de faringitis debidas a *M. pneumoniae* entre niños y adultos jóvenes muestran resultados discordantes con tasas que varían entre 5% y 16%. Puesto que estos estudios han sido de duración variable, estas discrepancias podrían ser atribuidas a la naturaleza cíclica de las infecciones ocasionadas por este agente infeccioso<sup>(17)</sup>. En nuestra casuística, dado el tipo de muestra consistente en pacientes hospitalizados, este diagnóstico no fue incluido.

Como conclusión, habría que señalar la baja frecuencia con la que la patología por *M. pneumoniae* está representada en nuestro Hospital. La edad de presentación se inició a los 2 años de forma esporádica, empezando a cobrar importancia a los 6 años y mostrando su máxima frecuencia a los 10 años. La entidad clínica

más relevante fue la neumonía y la prueba de laboratorio de más valor predictivo para el diagnóstico etiológico fue la presencia de criohemaglutininas.

En consecuencia, no consideramos justificado el tratamiento empírico con macrólidos en la patología respiratoria en los niños menores de 5 años, mientras que en los mayores de esta edad, deberían tenerse en cuenta las características clínicas y evolutivas de las neumonías causadas por *Mycoplasma pneumoniae* en el diagnóstico diferencial con las de etiología bacteriana, antes de establecer un tratamiento empírico con macrólidos.

## Bibliografía

- 1 Foy HM. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clinic Infect Dis* 1993; **7**(S1):37-43.
- 2 Hornsleth A: *Mycoplasma pneumoniae* infections in infants and children in Copenhagen 1963-65. Incidence of complement fixing antibodies in age groups 0-9 years. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1967; **69**:304-313.
- 3 Suttis RH and Feldman HA. Serologic epidemiologic studies with *Mycoplasma pneumoniae*. Prevalence of antibodies in several populations. *Am J Epidemiol* 1966; **83**:357-365.
- 4 Brunner H, Prescott B, Greenberg H et al. Unexpectedly high frequency of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in human sera as measured by sensitive techniques. *J Infect Dis* 1977; **135**:524-530.
- 5 Fernold GW, Collier AM and Clyde WA. Respiratory infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in infants and children. *Pediatrics* 1975; **55**:327-335.
- 6 Monto AS, Bryan ER, Rhodes LM. The Tecumseh study of respiratory illnesses. Further observations on the occurrence of Respiratory Syncytial virus and *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Am J Epidemiol* 1975; **100**:458-468.
- 7 Feigin-Cherry: Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 3ª edición. Filadelfia/Londres/Toronto: W. B. Saunders 1992:1866-1884.
- 8 Vall Roselló ML, Puig de la Capilla I, Calvo Vergés E, Ferrés Mataró J, Juliá Bragues A. Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* en la infancia. *An Esp Pediatr* 1983; **18**:447-458.
- 9 Ruiz Contreras V, Pascual Ruiz V. La infección por *Mycoplasma pneumoniae* en la patología respiratoria infantil. *An Esp Pediatr* 1986; **24**:15-25.
- 10 Nagayama Y, Sakurai N, Yamamoto K, Honda A, Makuta M, Suzuki R. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from children with lower respiratory tract infections. *J Infect Dis* 1988; **157**:911-917.
- 11 Noah ND. *Mycoplasma pneumoniae* infection in the United Kingdom 1967-73. *Brit Med J* 1974; **2**:544-546.
- 12 Clyde WA. Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 1993; **17**(S1):32-36.
- 13 Balasanian N and Robbins FC. *Mycoplasma pneumoniae* infection in families. *N Engl J Med* 1967; **277**:719-725.
- 14 Saliva GS, Glezen WP, Chin PD. *Mycoplasma pneumoniae* infection in a resident boy, home. *Am J Epidemiol* 1967; **86**:408-418.
- 15 Foy HM, Kenny GE, Cooney MK, Alan ID. Long-term epidemiology of infection with *Mycoplasma pneumoniae*. *J Infect Dis* 1979; **139**:681-689.
- 16 Mertsola J, Ziegler T, Ruuskanen O, Vanto T, Koivikko P, Halonen P. Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch Dis Child* 1991; **66**:124-132.
- 17 Segger JS, Lis I, Simon-Tov R. *Mycoplasma pneumoniae* is a frequent cause of exacerbation of bronchial asthma in adults. *Ann Allergy* 1986; **57**:263-269.