

INFECÇÃO RESPIRATÓRIA a *Chlamydia Pneumoniae*

PAULA CORREIA, M.^a JOÃO BRITO, CONCEIÇÃO NEVES, G. CORDEIRO FERREIRA, M.^a DO CÉU MACHADO
Departamento de Pediatria. Hospital Fernando Fonseca. Amadora.

RESUMO

Introdução: A *Chlamydia pneumoniae* é um microorganismo que habitualmente se associa a patologia respiratória. Estima-se que seja responsável por cinco a 15% das pneumonias da comunidade mas desconhece-se a sua incidência em crianças hospitalizadas por infecção respiratória.

Objectivos: Caracterizar as formas de infecção respiratória por *C. pneumoniae* em crianças internadas.

Doentes e Métodos: Estudo longitudinal retrospectivo das crianças com infecção respiratória a *C. pneumoniae*, internadas no Departamento de Pediatria do Hospital Fernando da Fonseca (Amadora/Sintra) de Janeiro de 1999 a Junho de 2001. Analisaram-se as variáveis: sexo, idade, raça, condições sócio-económicas, número de irmãos em idade escolar, frequência infantário/escola, hábitos tabágicos dos pais, atopia familiar, antecedentes pessoais, clínica, diagnóstico, terapêutica e evolução.

Resultados: Registaram-se 55 casos, 60% do sexo masculino e 73% de raça branca. A idade variou 17 dias e 14 anos, com maior incidência abaixo dos cinco anos (60%). Vinte e três (42%) das crianças frequentavam o infantário e/ou escola e 12 (44%) tinham irmãos em idade escolar. Em 21 (38%) os pais tinham hábitos tabágicos e em 21 (38%) havia história familiar de atopia. Tinham antecedentes de atopia respiratória (6 doentes), refluxo gastro-esofágico (3), paralisia cerebral (1), fenda palatina (1) e de prematuridade (1). A apresentação clínica mais frequente foi a pneumonia 64% seguida de bronquiolite (20%). A clínica foi inespecífica, sendo a tosse (84%), a dificuldade respiratória (65%) e a febre (58%) os sinais mais frequentes. O padrão radiológico mais prevalente foi o intersticial (42%). Em cinco casos houve coinfeção com outros agentes infecciosos: *S. pneumoniae* (2), *H. influenzae* tipo b (1), *P. aeruginosa* (1) e tuberculose (1). Registaram-se complicações em 32 crianças (58%): hipoxémia (20), derrame pleural (8), atelectasia (2) e atelectasia e hipoxémia (2). Os macrólidos foram prescritos em 44% dos casos.

Discussão: Este estudo chama a atenção para o facto da *Chlamydia pneumoniae* ser também um agente etiológico a considerar em crianças com infecção respiratória e com critérios de internamento. Esta infecção pode ocorrer em todos os grupos etários. Sendo a apresentação clínica inespecífica e podendo ocorrer complicações, é necessário um elevado índice de suspeição para o seu diagnóstico.

Palavras-chave: *Chlamydia pneumoniae*, criança, infecção respiratória

SUMMARY

RESPIRATORY INFECTION CAUSED BY *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

Introduction: *Chlamydia pneumoniae* is a pathogen usually associated with respiratory pathology. It has been estimated that this agent causes 5 to 15% of all pneumonias but its incidence among hospitalised children with respiratory infections is unknown. **Objective:** Characterization of the *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections in hospitalised children.

Patients and Methods: Retrospective longitudinal study of the *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections in children admitted between January 1999 and June 2001 in the Department of Pediatrics in the Fernando Fonseca Hospital - Portugal. Sex, age, race, socio-economic status, number of scholar siblings, frequency of nursery/school, parents smoking habits, familiar atopy, personal history, clinical presentation, diagnosis, treatment and follow-up were analysed for each child.

Results: 55 cases were documented, 60% males and 73% whites. The age on admission varied between 17 days and 14 years-old, with a higher incidence below 5 years-old (60%). Twenty-three (42%) of the children were in nursery or in school and 12 (44%) had siblings at school-ages. Parent smoking habits were documented in 21 (38%) and familiar atopy in 21 (38%) children. Respiratory atopy (6 children), gastroesophageal reflux (3), cerebral palsy (1), cleft palate (1) and prematurity (1). Pneumonia was the most frequent clinical presentation (63%), followed by bronchiolitis (20%). The clinical presentation was not specific, with cough (84%), respiratory distress (65%) and fever (58%) being the most frequent signs. The most prevalent radiological pattern was the interstitial (42%). Coinfection by other agents occurred in five cases: *S. pneumoniae* (2), *H. influenzae* tipo b (1), *P. aeruginosa* (1) and tuberculosis (1). Complications were documented in 32 (58%) children: hypoxemia (20), pleural effusion (8), atelectasis (2) e atelectasis and hypoxemia (2). Macrolids were prescribed in 44% cases. **Discussion:** This study calls the attention to the fact that *Chlamydia pneumoniae* infection is an etiology to be considered in children with respiratory infection and hospitalisation criteria. This infection can occur in all ages. Because the clinical presentation is not specific and complications can occur, a high level of suspicion is necessary for its diagnosis.

Key-words: *Chlamydia pneumoniae*, children, respiratory infection

INTRODUÇÃO

A *Chlamydia pneumoniae*, foi reconhecida como agente etiológico de infecção respiratória no ser humano, pela primeira vez em 1985¹. Actualmente é identificada como um agente de pneumonia atípica e infecção respiratória alta²⁻⁴, estimando-se que 5 a 15% de todos os casos de pneumonia se associem a *Chlamydia pneumoniae*^{5,6}.

O único serotipo identificado até à data denomina-se TWAR, nome derivado dos primeiros dois isolamentos realizados em humanos em Taiwan em 1965, e em Seattle nos anos oitenta^{1,2}.

Muitos aspectos relacionados com a patogénese deste agente são ainda mal compreendidos. A *Chlamydia pneumoniae* é uma bactéria intra-celular obrigatória, com um ciclo de vida bifásico que envolve duas formas morfológicas altamente especializadas: o corpo elementar - forma extra-celular, infecciosa, que é fagocitada pela célula hospedeira, e o corpo reticular - forma intra-celular, metabolicamente activa. Dois a três dias depois da invasão celular, a maioria dos corpos reticulares reorganizam-se como corpos elementares que podem sair da célula permitindo a infecção de novas células hospedeiras. A

bactéria multiplica-se nos macrófagos alveolares, células do músculo-liso e células endoteliais, induzindo alterações nos cílios do epitélio pulmonar⁷.

A *Chlamydia pneumoniae* tem uma distribuição mundial e transmite-se de pessoa a pessoa, através das secreções do tracto respiratório^{8,9}. A infecção primária ocorre mais frequentemente em crianças dos cinco aos 15 anos de idade, com uma maior incidência entre os cinco e os nove anos. As reinfeções são frequentes estimando-se que 50% dos adultos tenham anticorpos para este agente³ pelo que não cursa com doença grave. Este facto, aliado à variabilidade da apresentação clínica, às dificuldades ainda existentes nos meios laboratoriais de diagnóstico, levam a que seja necessário um elevado índice de suspeição para a realização do diagnóstico⁷.

Classicamente a infecção a *Chlamydia pneumoniae* tem sido associada à pneumonia da comunidade mas desconhece-se qual a sua incidência nas crianças com critérios de hospitalização por infecção respiratória. O objectivo deste estudo foi caracterizar a infecção respiratória a *Chlamydia pneumoniae* nas crianças internadas no nosso departamento.

DOENTES E MÉTODOS

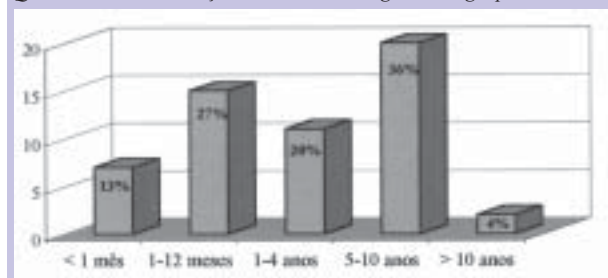
Realizou-se um estudo retrospectivo das crianças com infecção respiratória por *Chlamydia pneumoniae* internados no período de 1 de Janeiro de 1999 a 30 de Junho de 2001 (2,5 anos).

Foram estudadas as variáveis: sexo, raça, idade, condições sócio-económicas (utilizando a escala de Gratford adaptada), mês de internamento, frequência de infantário ou escola, número de irmãos em idade escolar, número de elementos do agregado familiar, hábitos tabágicos dos pais, atopia familiar, antecedentes pessoais de atopia e outras patologias associadas, manifestações clínicas, exames laboratoriais e radiológicos, complicações, terapêutica e evolução. O diagnóstico de infecção a *Chlamydia pneumoniae* realizou-se por serologia por microimunofluorescência. Considerou-se indicador de infecção actual a existência de títulos de IgM ≥ 16 de acordo com os critérios internacionais. Em todos os doentes foi excluída infecção por vírus sincicial respiratório, adenovírus, *influenza A e B* e *parainfluenza 1, 2 e 3* por imunofluorescência indirecta das secreções brônquicas e/ou orofaringe.

RESULTADOS

Identificaram-se 55 casos de infecção respiratória a *C. pneumoniae*, 60% do sexo masculino e 73% da raça branca. A idade variou entre 17 dias e 14 anos, com maior incidência no grupo etário do 5 aos 10 anos (36%). Sete (13%) crianças eram recém-nascidos e registaram-se casos em todos os grupos etários (Quadro I). A maioria, (70%) pertenciam à classe média-baixa (classes de Graffard III: 33%; IV: 31%; v: 9%). A infecção ocorreu em todos os meses do ano e não houve predomínio sazonal.

Quadro I - Distribuição da amostra segundo o grupo etário



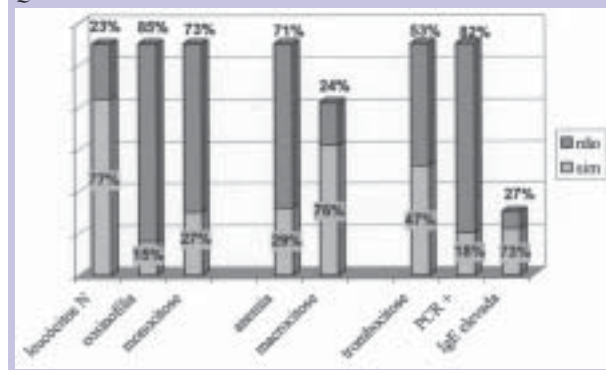
Verificou-se que 23 (42%) das crianças frequentavam o infantário e/ou escola. Das restantes, 12 (44%) tinham irmãos em idade escolar. A média de habitantes por agregado familiar foi de quatro conviventes. Em 21 (38%) casos os pais tinham hábitos tabágicos e em 21 (38%) havia história familiar de atopia. Doze (22%) crianças tinham antecedentes pessoais de patologia crónica: atopia respi-

ratória (6), refluxo gastro-esofágico (3), paralisia cerebral (1), fenda palatina (1) e prematuridade (1).

O sintoma *major* foi a tosse que ocorreu em 46 (84%) dos casos, apresentando-se em metade com carácter irritativo. Registou-se dificuldade respiratória obstrutiva baixa em 36 (65%) doentes, acompanhada de hipoxémia em 22 (40%). Em 58% registou-se febre e em 31% dos casos febrícula com temperaturas entre os 37,5° e 38°. Na maioria (64%) havia sintomatologia prévia com obstrução nasal e coriza, que surgiu entre dois e noventa dias antes do internamento (média de 15.7 dias; mediana de sete dias).

Relativamente aos parâmetros laboratoriais (Quadro II), 42 (77%) crianças apresentavam valores de leucócitos normais para a idade. A mediana da contagem de leucócitos foi de 10750/mm³ (4300-23900/mm³), neutrófilos de 5581/mm³ (852-19072/mm³), eosinófilos 150/mm³ (0-2525/mm³), monócitos 952/mm³ (164-2400/mm³), e da proteína C reactiva de 1.0 mg/dl (0-28.9 mg/dl). Dezasseis (29%) crianças apresentavam anemia e 26 (47%) trombocitose. Nas crianças em que se determinou o volume globular médio (VGM), 31% tinham macrocitose. A imunoglobulina E total sérica (IgE total), determinada em 15 doentes, estava elevada em 10 deles e em nenhum destes casos havia antecedentes de atopia. A maioria (87%) das crianças apresentava IgM e IgG simultaneamente positivas por microimunofluorescência para *Chlamydia pneumoniae*.

Quadro II- Laboratório



O padrão radiológico mais prevalente foi o de pneumonia intersticial (47%). Mas registaram-se também outros padrões: broncopneumónico 13 (24%); lobar 6 (11%); alveolar 2 (11%) e em 5 (9%) casos a radiografia do tórax era normal (figura 1).

Verificou-se a existência de outra patologia do tracto respiratório ou co-infecção em 16 (29%) doentes: otite média aguda (7), crise de asma (4), pneumonia bacteriana

por *Streptococcus pneumoniae* (2), *Haemophilus influenzae* tipo b (1) e *Pseudomonas aeruginosa* (1) e tuberculose (1).

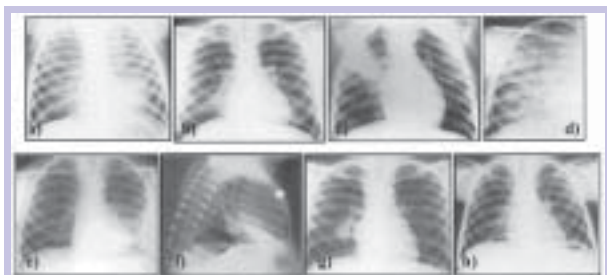


Fig. 1 - Radiografias do tórax de crianças com infecção por *Chlamydia pneumoniae* mostrando diferentes padrões radiológicos: a) padrão intersticial; b) padrão broncopneumônico; c) padrão lobar; d) padrão alveolar; e) derrame pleural; f) atelectasia; g) adenopatia hilar; h) radiografia normal

Surgiram complicações em 32 (58%) das crianças: hipoxemia (20), derrame pleural (8), atelectasia (2) e atelectasia e hipoxemia (2). Dos casos que cursaram com complicações: duas crianças eram recém-nascidos (uma com antecedentes de prematuridade), seis tinham antecedentes de asma brônquica e duas refluxo gastro-esofágico e em três casos havia coinfeção por outros agentes bacterianos (Quadro III).

Quadro III - Complicações da infecção por *C. pneumoniae* em crianças com patologia subjacente ou outros factores de risco.

Factores de Risco/ Patologia Associada	COMPLICAÇÃO
Recém-nascido / Pneumonia a <i>H. Influenzae</i> Tipo b	Hipoxemia e insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica
Recém-nascido / Antecedentes de Prematuridade	
RGE / Pneumonia a <i>P. Aeruginosa</i> Asma Brônquica (6 Crianças)	Hipoxemia
RGE	Hipoxemia e Atelectasia
Tuberculose Pleuropulmonar	Derrame Pleural

A antibioticoterapia foi instituída em 54 (98%) crianças e os macrólidos prescritos em 44% dos casos. Necessitaram de outras terapêuticas 40 crianças: oxigenoterapia (40%), β -2 agonistas inalatórios (62%), brometo de ipratrópio (49%), corticóides (20%) e cinesioterapia respiratória (40%). Dois recém-nascidos, um com pneumonia bacteriana concomitante, necessitaram de ventilação mecânica. O diagnóstico final da infecção foi de pneumonia em 35 (64%) casos, bronquiolite em 11 (20%) e infecção respiratória alta em dois (4%) casos. O período de tempo entre o início da doença e o diagnóstico variou entre um e 45 dias (mediana - 15 dias). O seguimento foi realizado em sete (13%) crianças e instituída terapêutica com azitromicina aos familiares em dois (4%) casos.

DISCUSSÃO

A maior incidência de primoinfecção pela *Chlamydia pneumoniae* ocorre entre os 5 e os 15 anos, embora em zonas tropicais e em países em vias de desenvolvimento se observe uma prevalência mais elevada em crianças mais jovens⁹⁻¹². No nosso estudo mais de metade das crianças tinham menos de quatro anos e duas delas eram recém-nascidas. As más condições sócio-económicas e a percentagem significativa de população africana que recorre ao nosso hospital podem explicar a existência de grupos etários diferentes dos descritos habitualmente na literatura. No entanto, recentemente descreveram-se infecções a *C. pneumoniae* como causa de pneumonia da comunidade, em idades pré-escolares, em países desenvolvidos¹³. Por outro lado, sendo a maioria dos estudos realizados na comunidade, a gravidade da infecção em idades mais jovens, com necessidade de hospitalização, pode também justificar o predomínio de grupos etários mais baixos encontrados na nossa casuística. O predomínio do sexo masculino encontrado na nossa revisão está também descrito noutras séries⁷.

Verificou-se que 64% das crianças infectadas frequentavam o infantário e/ou escola ou tinham irmãos em idade escolar o que se poderá relacionar com a existência de pequenos surtos em infantários, escolas ou agregados familiares^{8,9}. Num número significativo (38%) havia história familiar de atopia o que poderá ser explicado pelo maior risco de reinfeções no adulto atópico. O papel epidemiológico dos portadores assintomáticos, variando entre 3 a 5%, não está ainda completamente esclarecido mas parece aceitável considerá-los como reservatórios da infecção.

Na literatura não há referência para a associação entre esta infecção e o tabagismo dos pais. É sabido que o fumo do tabaco altera o epitélio respiratório por mecanismos mecânicos e imunológicos e facilita a aderência de bactérias tornando-se um factor predisponente à colonização bacteriana. Por isso não é estranho que o tabagismo dos pais possa também ser um factor favorecedor da infecção por *C. pneumoniae* na criança.

A infecção a *C. pneumoniae* pode associar-se a outras doenças respiratórias como doença pulmonar crónica obstrutiva, asma brônquica, fibrose quística e sarcoidose^{6,14,15}. Na asma brônquica a infecção agrava a hiperreatividade brônquica e pode também estar implicada na patogénese da doença, tanto no adulto como na criança^{9,16,17}. Também é conhecida a associação entre refluxo gastro-esofágico patológico, paralisia cerebral, fenda palatina e história de prematuridade com a susceptibilidade aumentada a infecções respiratórias¹⁸. Estes aspectos

estão de acordo com a nossa série em que 12 (22%) crianças apresentavam patologia subjacente.

A inexistência de sintomas, sinais, padrão radiológico ou parâmetros laboratoriais específicos da infecção por *C. pneumoniae*, tornam o diagnóstico um importante desafio para o clínico^{7,19}.

O espectro das manifestações da doença são variados. Um número significativo de infecções pode cursar com poucos sintomas e inclusivamente ser assintomática²⁰. Geralmente a doença inicia-se de forma insidiosa. À disfonia e odinofagia, associa-se frequentemente febre. Este episódio pode ser auto-limitado ou progredir para tosse com envolvimento do tracto respiratório inferior, sendo a pneumonia e a bronquite os quadros clínicos mais frequentes^{7,10}, tal como se verificou no nosso estudo. Na admissão 65% dos nossos doentes tinham dificuldade respiratória e 40% hipoxémia. Alguns autores sugerem que a infecção a *Chlamydia pneumoniae* persistente e prolongada, pode originar inflamação crónica e broncospasma em pessoas susceptíveis e hiperreactividade brônquica mediada por IgE²¹. Relativamente aos exames laboratoriais, embora possa existir leucocitose com neutrofilia, habitualmente a contagem de leucócitos é tipicamente inferior a 10.000/mm³ como na nossa revisão¹⁰. A IgE total, determinada apenas num pequeno número de doentes (15 doentes) sem antecedentes familiares ou pessoais de atopia, encontrava-se elevada na maioria (10 doentes), o que pode reflectir o papel de uma reacção mediada por IgE como já referimos.

O padrão radiológico habitual é o de pneumonia intersticial como aconteceu na nossa revisão mas todos outros padrões podem estar presentes, inclusivamente uma radiografia do tórax normal. Padrões radiológicos de pneumonia intersticial extensa, envolvendo todos os lobos, não permitem diferenciar esta infecção de outros agentes como o *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* ou *L. Pneumophila* que podem coexistir com a infecção por *Chlamydia pneumoniae*^{7,22}.

As infecções mistas com outras bactérias ocorrem com elevada frequência, provavelmente devido ao efeito ciliostático da *Chlamydia pneumoniae*, facilitador de infecção posterior²³. A coinfeção com o *S. pneumoniae* e *M. pneumoniae* é descrita frequentemente²⁰. No nosso estudo encontramos associação com pneumonia a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Pseudomonas aeruginosa*. As infecções mistas são mais graves, com evolução complicada e mortalidade significativa. Uma das crianças do nosso estudo com pneumonia concomitante a *H. influenzae* tipo b cursou com doença mais grave e necessitou de ventilação mecânica. A coin-

fecção com tuberculose, como aconteceu com outro dos nossos doentes, não é habitualmente descrita mas poderá eventualmente ser subvalorizada e pouco procurada.

As complicações, nomeadamente hipoxémia, derrame pleural, atelectasia e hipoxémia foram mais frequentes em crianças susceptíveis como recém-nascidos ou crianças com doença crónica. A associação entre uma maior gravidade da infecção e doença crónica ou imunodepressão tem também sido sugerida na literatura²¹.

Os métodos para o diagnóstico da infecção aguda a *C. pneumoniae* não são consensuais. A detecção de ácido nucleico da *C. pneumoniae* através da técnica *Polymerase Chain Reaction* (PCR), tem maior sensibilidade e especificidade que a cultura mas não se utiliza por rotina^{24,25}. O isolamento em cultura é dificultado pelo facto da bactéria ser difícil de isolar o que não acontece com a *Chlamydia trachomatis*, em que o isolamento em cultura é o método de diagnóstico por excelência⁷. O isolamento do agente pode ser feito a partir de esfregaços da nasofaringe ou orofaringe, na expectoração, ou no líquido de derrame pleural.

Alguns autores consideram que a nasofaringe é o melhor local para a colheita das amostras^{20,26}. No entanto, a *C. pneumoniae* pode multiplicar-se até atingir camadas mais profundas que o epitélio superficial e por isso encontrar-se em pequeno número nos esfregaços da naso e orofaringe. Por outro lado, a presença deste agente nas vias aéreas superiores pode significar apenas colonização e não infecção⁷. Por isso e até à data, o método diagnóstico mais sensível, específico e por isso recomendado para o diagnóstico de infecção aguda por *Chlamydia pneumoniae* é a serologia por microimunofluorescência (MIF)^{7,27}. Com esta técnica não se têm observado reacções cruzadas com outras espécies de *Chlamydia* (ex: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*), mas podem ocorrer falsos positivos na determinação da IgM, nomeadamente em doentes idosos em que esteja presente o factor reumatóide (FR)²³. Para obviar esta situação e sendo o FR uma IgG, pode ser realizado o teste Gullisorb para remoção das IgG por anticorpos anti-IgG humanos, antes da determinação da IgM. O aumento de quatro vezes o título de IgG entre a fase aguda e a fase de convalescença, um título único de IgM ≥ 16 ou um título único de IgG ≥ 512 são critérios para diagnóstico laboratorial de infecção aguda. A infecção passada ou preexistente define-se por um título de IgG ≥ 16 e < 512 ^{3,20,27}. Alguns autores referem ainda que a colheita de duas amostras de soro, de preferência na fase aguda e fase de convalescença, permite determinar com mais precisão alterações dos anticorpos tornando o diagnóstico serológico mais preciso²⁷. No

nosso estudo, e por impossibilidade de obtenção de duas amostras de soro, considerámos apenas um título de $IgM \geq 16$ para o diagnóstico de infecção aguda. O facto de 87% das crianças apresentarem IgG positiva à data do diagnóstico relaciona-se, provavelmente, com o período de tempo longo que decorreu entre o início da doença e o diagnóstico com uma média de 16 e mediana de 15 dias.

Os antimicrobianos de primeira linha são os macrólidos e as tetraciclina, que interferem com a síntese proteica da bactéria^{21,20,28,29}. No nosso estudo, a antibioticoterapia foi instituída em 98% dos casos, mas apenas em 44% foi utilizado um macrólido, na maioria dos casos a eritromicina. Estes resultados podem relacionar-se com o facto do diagnóstico ter sido realizado tardiamente e reforça ainda mais a necessidade de um elevado índice de suspeição para uma terapêutica correcta e atempada.

Relativamente ao seguimento, os resultados do nosso estudo não foram satisfatórios. Das 55 crianças, o seguimento foi realizado em apenas sete. O seguimento destas crianças teria permitido avaliar a taxa de recorrência/recidiva da infecção e instituir terapêutica aos familiares, impedindo possíveis reinfeções.

CONCLUSÃO

Este é o primeiro estudo realizado em Portugal sobre a infecção por *Chlamydia pneumoniae* na idade pediátrica, uma infecção provavelmente subvalorizada na nossa prática clínica. Chama a atenção para o facto da *Chlamydia pneumoniae* ser um agente infeccioso a considerar na etiologia de infecções respiratórias em crianças e adolescentes hospitalizados, podendo ocorrer em todos os grupos etários. Sendo a clínica, os exames laboratoriais e radiológicos inespecíficos é necessário um elevado índice de suspeição para o seu diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. SAIKKU P, WANG S-P, KLEEMOLA M, BRANDER E, RUSANEN E, GRAYSTON JT: An epidemic of mild pneumonia due to an unusual strain of *Chlamydia psittaci*. *J Infect Dis* 1985; 151: 832-9
2. GRAYSTON JT, KUO C-C, WANT S-P, ALTMAN J: A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *N Engl J Med* 1986; 315: 161-8
3. GRAYSTON JT, CAMPBELL LA, KUO C-C, MORDHORST CH, SAIKKU P, THOM DH: A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR. *J Infect Dis* 1990;161(4):618-25
4. GRAYSTON JT: *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:675.
5. PRINCIPI N, ESPOSITO S, BLASI F, ALLEGRA L, MOWGLI study group: Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001;32(9):1281-9
6. KUO C-C, JACKSON LA, CAMPBELL LA, GRAYSTON JT: *Chlamydia pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:451-61
7. KAUPPINEN M, SAIKKU P: Pneumonia Due to *Chlamydia pneumoniae*: Prevalence, Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Clin Infect Dis* 1995;21(3):244-52
8. NIKI Y, KISHIMOTO T: Epidemiology of intracellular pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1996;1(1):11-13
9. BLASI F, TARSIA P, AROSIO C, FAGETTI L, ALLEGRA L: Epidemiology of *Chlamydia pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(4):1-6
10. MCMILLAN JA: *Chlamydia pneumoniae*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone 1997:1002-4
11. GENCAY M, ROTH M: *Chlamydia pneumoniae* infections in asthma: clinical implications. *Am J Respir Med* 2003;2(1):31-8
12. LIKITNUKUL, SASITHORN, NUNTHAPISUD, PONGPUN, PRAPPHAL, NUANCHAN: Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* infection in Thai children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(8):749
13. ESPOSITO S, BOSIS S, CAVOGNA R, FAELLI N, BEGLIATTI E, MARCHISIO P: Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children two to five years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;35:1345-52
14. JEBRACK G, BRUGIERE O, UFFREDI ML: Impact des Infections a *Chlamydia pneumoniae* sur la maladie asthmatique. *Presse Med* 2000;29(25):1425-31
15. WU L, SKINNER SJ, LAMBIE N, VUIETIC JC, BLASI F, BLACK PN: Immunohistochemical staining for *Chlamydia pneumoniae* is increased in lung tissue from subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3Pt1): 1148-51
16. FERRARI M, POLI A, OLIVIERI M et al: Respiratory symptoms, asthma, atopy and *Chlamydia pneumoniae* IgG antibodies in a general population sample of young adults. *Infection* 2002;30(4):203-7
17. THURNERELLE C, DESCHILDRE A, BOUQUILLON C et al: Role of virus and atypical bacteria in exacerbations of asthmatic hospitalised children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). *Pediatr Pulmonol* 2003;35(2):75-82
18. PLATZKER ACG: Gastroesophageal Reflux and Respiratory Illness. In: Chernick V, Kendig EL, editors. *Kendig's disorders of the Respiratory Tract in Children*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Company 1990:466-75
19. ESPOSITO S, BLASI F, BELLINI F, ALLEGRA L, PRINCIPI N, MOWGLI Study Group: *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with pneumonia. Mowgli Study Group. *Eur Respir J* 2001;17(2):241-5
20. HARNRNSCHLAG MR: Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae* in Children: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:384-390
21. Infection caused by *Chlamydia pneumoniae* In: FEIGIN RD, CHERRY JD, DERNRNLER GJ, KAPLAN SL editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Saunders 2004;2488-95
22. MACFARLANE JT, MILLER AC, RODERICK SMITH WH, MORRIS AH, ROSE DH: Comparative radiographic features of

community acquired legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia and psittacosis. *Thorax* 1984;39:28-33

23. KAUPPINEN MT, HERVA E, KUJALA P, LEINONEN M, SAIKKU P, SYRJALA H: The etiology of community-acquired pneumonia requiring hospitalisation during a *Chlamydia pneumoniae* epidemic in Finland. *J Infect Dis* 1995;172(5):1330-5

24. CAMPBELL LA, MELGOSA MP, HAMILTON DJ, KUO CC, GRAYSTON JT: Detection of *Chlamydia pneumoniae* by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiology* 1992; 30:434-9

25. GAYDOS CA, EIDEN JJ, OLDACH D et al: Diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with community-acquired pneumonia by polymerase chain reaction enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 1994;19:157-60

26. ROBLIN PM, DUMORNAY W, HAMMERSCHLAG M: Use of Hep-2 cells for improved isolation and passage of *Chlamydia pneumoniae* with cell lines derived from the human respiratory tract. *J Clin Microbiol* 1992;30:1625-30

27. WANG S-P: The Microimmunofluorescence Test for *Chlamydia pneumoniae* Infection: Technique and Interpretation. *J Infect Dis* 2000;181(3):421-5

28. KUO C-C, JACKSON LA, LEE A, GRAYSTON JT: *In vitro* activities of Azithromycin, Clarithromycin and other antibiotics against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrobial Agents Chemother* 1996;40(11):2669- 70

29. VALENTE P: Terapêutica empírica inicial de infecções e doenças infecciosas. In: Dias PG, Valente P, eds. *Antibióticos em Pediatria*. 2a ed. Lisboa: SmithKLine Beecham 2000,1002-4

