

7° Congresso Nazionale del Gruppo di Studio di Pediatria Ospedaliera

**Roma, 21 – 23 Gennaio 1999
Auditorium del Massimo - EUR**

***Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*.**

Approccio terapeutico

GIUSEPPE CARAMIA, ERMANNO RUFFINI

Divisione Pediatria-Neonatologia Azienda Ospedaliera "G. Salesi", Ancona

Il *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) e la *Chlamydia pneumoniae* (Cp) fino a pochi anni fa erano considerati patogeni minori responsabili di patologie a carico delle vie respiratorie di lieve entità. Con il progredire della ricerca scientifica è emerso che tali germi possono determinare anche patologie extra-respiratorie con quadri clinici anche gravi. La terapia antibiotica nelle patologie causate da tali germi deve essere sempre eseguita e deve tener conto di alcune caratteristiche microbiologiche di tali germi come l'assenza della parete cellulare per il Mp e il parassitismo intracellulare della Cp. Le uniche classi di antibiotici attivi su tali germi sono i fluorochinoloni, le tetracicline ed i macrolidi. I fluorochinoloni per la possibilità che hanno di determinare un danno articolare su giovani animali da esperimento sono assolutamente controindicati in età pediatrica. Le tetracicline per le ben note alterazioni a carico dei denti sono controindicate sotto gli 8 anni di vita ma anche dopo tale età hanno una scarsa compliance terapeutica per i numerosi effetti collaterali alcuni anche gravi. I macrolidi sono i farmaci di scelta in età pediatrica nelle infezioni da Mp e da Cp grazie anche alla loro elevata diffusione polmonare ed intracellulare. La scelta della singola molecola dei macrolidi si basa essenzialmente sulle caratteristiche farmacocinetiche, sulla tollerabilità e sul costo. I macrolidi di ultima generazione hanno una migliore compliance terapeutica rispetto all'eritromicina nonostante un costo economico maggiore. La durata della terapia delle infezioni da Mp e da Cp non deve essere inferiore a 2 settimane per la possibilità di prolungamento o di recrudescenza del quadro clinico. Circa la possibile relazione tra infezione da Mp e soprattutto Cp con l'asma bronchiale non controllata sono necessari ulteriori studi sperimentali e clinici per verificare questa ipotesi e precisare il ruolo degli antibiotici, in particolare dei macrolidi, nell'arsenale terapeutico dell'asma.

Parole Indice: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, patogeni emergenti, terapia antibiotica

Il *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) per molti anni è stato sottovalutato e considerato un patogeno minore responsabile solo di rare forme di polmoniti atipiche, perché non rispondevano alle penicilline, clinicamente modeste che non richiedevano terapia antibiotica. A differenza del Mp, di cui si conosceva l'esistenza da molti anni, la *Chlamydia pneumoniae* (Cp) è stata identificata in questi ultimi anni. Prima definita ceppo TWAR, TW da Taiwan ceppo ivi isolato nel 1965 da un tampone

congiuntivale e AR da Acute Respiratory isolato nel 1983 a Seattle, oggi la Cp comprende i due ceppi su citati (avendo un DNA omologo maggiore del 94%) e fino a pochi anni fa è stata ritenuta responsabile solo di polmoniti comunitarie di lieve entità.

Con il miglioramento delle tecniche diagnostiche e con l'ampliamento degli studi epidemiologici è emersa invece la vasta diffusione di questi patogeni che possono anche essere responsabili di patologie infettive gravi non solo delle vie respiratorie ma anche extra-respiratorie.

La patologia delle vie respiratorie da Mp è rappresentata in particolare dalle polmoniti (circa il 30% dei casi in età pediatrica) soprattutto in bam-

bini tra i 5 e 9 anni di età e vi sono fondati motivi per ritenere che anche l'incidenza sotto i 5 anni sia sottostimata (1). Altre patologie delle vie respiratorie dovute a tale germe sono: otiti (5%), faringiti (11% in età superiore 11 anni), crup (2%), bronchiti (10-20%), bronchioliti (5%), bronchite asmatica (6%) (1). Inoltre a livello respiratorio il Mp può determinare quadri polmonari inusuali quali: polmonite fulminante, versamento pleurico (20% dei casi), ascessi polmonari, pneumatoceci, Sindrome di Swyer-James (enfisema unilaterale), epatizzazione lobare, esacerbazione di asma bronchiale (2). Tra le manifestazioni extra-polmonari associate a infezione da Mp quelle più frequenti interessano: fegato (30% dei casi) con epatopatie caratterizzate da aumento delle transaminasi senza elevazione della bilirubina; cute (10-15% dei casi) con esantemi morbilliformi o eritema marginato o nodoso fino alla Sindrome di Steven-Johnson; sistema nervoso (2-4%) con alterazioni neurologiche che comprendono encefalite, meningoencefalite, meningite, atassia cerebellare, paralisi asimmetrica, paralisi ascendente, mielite trasversale, Sindrome di Guillain-Barré, poliradicolite con una mortalità del 10.3% (1,2,3). Tra le manifestazioni rare sono da segnalare quelle ematologiche (anemia emolitica complemento-dipendente, il fenomeno di Raynaud, la CID, trombocitopenia), renali (insufficienza renale), cardiache (miocardite, pericardite, insufficienza cardiaca), pancreatiche (pancreatite), oculari (congiuntivite, irite, edema della papilla ottica) ed articolari (spesso in soggetti ipogammaglobulinemici) (1,2). Nella patogenesi dei quadri clinici delle infezioni da Mp bisogna tener presente i dati che indicano l'esistenza di una parentela tra antigeni della membrana citoplasmatica del Mp e quelli della membrana citoplasmatica di cellule di vari organi quali polmone, muscoli, sistema nervoso, cute. In corso di infezione i pazienti formano vari anticorpi quali crioglobuline, anticorpi verso linfociti, muscolo liscio, polmone, cervello responsabili di alcuni aspetti clinici legati all'infezione. Negli ultimi anni inoltre sono state segnalate infezioni severe in soggetti immunodepressi (1).

La patologia respiratoria da Cp è rappresentata soprattutto da polmoniti (circa il 30% delle polmoniti acquisite in comunità in età pediatrica sono associate a infezione da Cp) ed in misura minore otiti, faringiti, sinusiti (< 5%) e bronchiti (25%) (4,5). Inoltre sempre a livello respiratorio alcuni AA hanno ipotizzato la possibilità che l'infezione da Cp possa determinare l'inizio o l'esacerbazione di asma bronchiale (2). Quadri di pol-

moniti gravi sono stati evidenziati in soggetti con bronchite asmatica in trattamento con steroidi (6, 7). Altre rare manifestazioni extra-respiratorie sono associate all'infezione da Cp quali: solo febbre elevata, malattie cardiovascolari (miocarditi, pericarditi, endocarditi) o neurologiche (encefaliti, meningiti, Sindrome di Guillain-Barré) (5). Infine negli ultimi anni l'infezione da Cp è stata associata alla coronaropatia con infarti ed in particolare nell'eziologia dell'aterosclerosi (2,5). L'approccio terapeutico verso questi patogeni, che come abbiamo visto possono determinare malattie gravi, va sempre preso in considerazione e deve tener conto di alcune prerogative microbiologiche proprie di questi germi. Il Mp fa parte della famiglia dei Micoplasmi che sono i più piccoli procarioti ma che a differenza degli altri procarioti non possiedono una parete cellulare. Come conseguenza di questa caratteristica non possono essere classificati in gram negativi o gram positivi ma soprattutto sono insensibili agli antibiotici che inibiscono la sintesi della parete cellulare (beta-lattamine e glicopeptidi). I micoplasmi sono invece sensibili a macrolidi, tetracicline, fluorochinoloni e parzialmente agli aminoglicosidi mentre hanno una resistenza innata alla rifampicina. La Cp fa parte della famiglia delle Clamidie che sono un gruppo di microrganismi coccoidi gram negativi a parassitismo intracellulare obbligato. Per la presenza di questo parassitismo intracellulare sono sensibili solo a quei farmaci che penetrano all'interno della cellula (rifampicina, tetracicline, macrolidi, fluorochinolonici). Tale germe è generalmente resistente ai sulfamidici. In definitiva le uniche classi di antibiotici attivi verso questi germi sono i macrolidi, le tetracicline, i fluorochinoloni e, per la Cp, anche la rifampicina.

Criteria di scelta nella terapia delle infezioni da Mp e da Cp

I fluorochinoloni sono chemioterapici di recente comparsa che possiedono una elevata attività antibatterica ed una notevole diffusione tissutale ma purtroppo in giovani animali di laboratorio possono determinare un danno alle cartilagini di accrescimento (8). Sebbene nei pochi studi disponibili in età pediatrica, soprattutto bambini grandi con fibrosi cistica, non sia stata mai evidenziata questa malattia articolare è generalmente controindicato l'utilizzo di questi farmaci in età pediatrica tranne in alcune situazioni dove i benefici possono superare i rischi (8). Queste situazioni ricorrono quando: 1) non tolleranza o inefficacia di

farmaci attivi per via orale, il che rende necessario la somministrazione di un farmaco alternativo per via parenterale; 2) in presenza di infezioni provocate da germi gram negativi multiresistenti o da altri patogeni come lo *Ps. aeruginosa* o il *M. tuberculosis*. In particolare è giustificato l'utilizzo dei fluorochinoloni nelle infezioni delle vie urinarie, nell'otite media cronica purulenta, nell'osteomielite cronica, nella riacutizzazione nella fibrosi cistica, nelle infezioni da *M. tuberculosis*, nelle infezioni da gram negativi in pazienti immunocompromessi che necessitano una prolungata terapia orale. Quindi tali farmaci non sono indicati nelle infezioni da Mp e da Cp ma comunque data l'elevata diffusione nel liquor (40-85% Ofloxacin, 50-60% Perfloxacin e 90% Sparfloxacin) possono essere presi in considerazione nella terapia delle forme con interessamento del sistema nervoso in adolescenti anche se in questi casi il decorso della malattia risente scarsamente della terapia (9). La seconda classe di antibiotici attivi sul Mp e sulla Cp sono le tetracicline farmaci batteriostatici ma che pur avendo un ampio spettro d'azione, per il diffondersi di notevole resistenze, sono impiegate principalmente nei confronti di germi a localizzazione intracellulare (esempio la Cp) (9). Per la possibilità molto frequente di alterazioni dentarie ed ossee come discromie, colorazione giallastra o brunastra dei denti dei bambini, ipoplasia dello smalto e maggiore tendenza alle carie dentarie dovute all'azione chelante sul calcio dentario tale classe di farmaci è assolutamente controindicata nei bambini di età inferiore agli 8 anni (9). Da sottolineare che oltre questa controindicazione asso-

sono scarsamente utilizzabili anche sopra gli 8 anni di età (9). Inoltre sono sempre più frequentemente segnalati ceppi di Mp e di Cp resistenti alle tetracicline sia per mutazione genica che per acquisizione di geni di resistenza (produzione di proteina Tet che determina la fuoriuscita della tetraciclina con conseguente diminuzione della concentrazione intrabatterica del farmaco) (10). Quindi le tetracicline rappresentano farmaci di seconda scelta, almeno in età pediatrica, nelle infezioni da Mp e da Cp. Inoltre se la scelta delle tetracicline è necessaria sarebbe da preferire la Doxiciclina che sembrerebbe quella meno tossica e che necessita solo di due dosi giornaliere (9). La Rifampicina è attiva sulla Cp ma data la sua epatotossicità non trova indicazioni nella terapia delle infezioni respiratorie, dove possono essere somministrati farmaci più maneggevoli, mentre potrebbe essere presa in considerazione nelle forme con interessamento del sistema nervoso grazie alla sua elevata diffusione liquorale (9). In età pediatrica gli antibiotici di scelta nelle infezioni determinate dai suddetti germi sono pertanto i macrolidi antibiotici ad azione batteriostatica, battericida sui germi molto sensibili, con spettro d'azione ampio che comprende sia germi gram positivi che germi gram negativi ed include ovviamente anche il Mp e la Cp. L'attività in vitro delle singole molecole verso questi due ultimi germi è varia anche se tutte le molecole della famiglia sono attive con MIC molto basse (< 0.5 mcg/ml) (9). Una caratteristica comune di questa classe di farmaci è l'elevata diffusione tissutale, in particolare a livello polmonare, ed intracellulare che la rende particolarmente

Tabella I. Concentrazioni massimali di alcuni macrolidi nell'apparato respiratorio (11).

| Antibiotico | Siero (mg/ml) | Parenchima polmonare (mg/ml) | Ratio P/S | Mucosa bronchiale (mg/ml) | Ratio M/S | Secrezioni bronchiali (mg/ml) |
|----------------|------------------|---------------------------------|-----------|------------------------------|-----------|----------------------------------|
| Eritromicina | 3.05 | 6.53 | 2.1 | 7.2 | 2.3 | 1.28 |
| Roxitromicina | 6.26 | 5.64 | 0.9 | | | 3.1 |
| Claritromicina | 2.5 | 17.4 | 6.9 | 16.7 | 4.29 | 1.49 |
| Azitromicina | 0.2-0.4 | 0.8-7.2 | 2-20 | 3.89 | 9-19 | 0.23-9.5 |
| Diritromicina | 0.17 | 5.7 | | 6.5 | 38 | |
| Spiramicina | 2.4 | 19 | 8 | 13-36 | 30-50 | 7.3 |

luta le tetracicline presentano altri effetti avversi alcuni molto frequenti (disturbi vestibolari come nausea e vertigini, disturbi intestinali come anoressia e diarrea nonché micosi digestive come stomatiti, glossiti e cheiliti) mentre altri rari (fotosensibilità, pigmentazione cutanea, colorazione delle unghie e della congiuntiva, ipertensione endocranica benigna, neutropenia, trombopenia, anemia emolitica, esofagite ed ulcera esofagea) che le ren-

attiva in quelle infezioni da germi a tropismo polmonare e a localizzazione intracellulare (11). La tabella I mostra come le concentrazioni massimali di alcuni macrolidi a livello polmonare sono notevolmente più elevate rispetto a quelle sieriche mentre la tabella II mette in evidenza come il quoziente d'accumulo C/E cioè il rapporto tra le concentrazioni cellulari/extracellulari di alcuni macrolidi in cellule umane è sempre positivo (11,12).

Tabella II. Rapporto concentrazione cellulare/extracellulare (C/E) di alcuni macrolidi in vitro (12).

| Antibiotico | Cellule (umane) | C/E | Tempo (ore) |
|----------------|-----------------|----------|-------------|
| Eritromicina | PN | 4-18 | 0.5 |
| | MP alveolare | 18-38 | 0.5 |
| | MP | 1.5-7 | 24 |
| | Mo | 4.2 | |
| Roxitromicina | PN | 14-100 | 0.5-1 |
| | MP alveolare | 61 | 0.5 |
| | MP | 2-6 | 24 |
| Claritromicina | PN | 6-19-100 | 0.5 |
| Diritromicina | PN | 7-36 | 0.2-2 |
| Azitromicina | PN | 60-140 | 0.5-2 |
| | Mo | 200 | 0.5 |
| | MP alveolari | 668 | 0.5 |
| Spiramicina | MP alveolare | 20-35 | 2 |
| Josamicina | PN | 16-21 | 0.3 |
| Rokitamicina | PN | 30 | 0.2 |

Pn: Polimorfonucleato neutrofilo; MP: macrofago; Mo: Monocita

L'accumulo intracellulare dei macrolidi se da un lato spiega l'utilizzo di questa classe di farmaci nelle infezioni sostenute da germi a parassitismo intracellulare dall'altro introduce anche il concetto di "farmacocinetica mirata" cioè del trasporto del farmaco, dentro i fagociti ematici, nei siti d'infezione dove si dirigono queste cellule (12). Con l'introduzione in commercio dei nuovi macrolidi la scelta tra le varie molecole si basa essenzialmente sulle caratteristiche farmacocinetiche, di tollerabilità gastrointestinale e di costo. Tra le caratteristiche farmacocinetiche i nuovi macrolidi oltre a presentare una migliore biodisponibilità orale hanno anche una emivita più lunga che permette la riduzione delle somministrazioni giornaliere e per al-

cune molecole la monosomministrazione giornaliera (azitromicina, fluritromicina, diritromicina) (tabella III) (8,9,11). Per quando riguarda la tollerabilità è evidente la minore frequenza di effetti avversi a livello dell'apparato gastrointestinale delle nuove molecole che non presentano l'effetto motilino-simile dell'Eritromicina (tabella IV) (8,13). L'Eritromicina viene metabolizzata a livello epatico dagli enzimi del citocromo P 450 che entrano anche nel metabolismo di altri farmaci. In particolare la formazione di complessi inattivi tra eritromicina e enzimi del citocromo P 450 è responsabile: della inibizione del metabolismo della teofillina con possibilità di effetti tossici (convulsioni); della degradazione della carbamazepina con possibilità di effetti tossici (neurotossicità); riduzione della clearance del midazolam con possibilità di sintomi psicomotori e perdita di coscienza; riduzione della clearance della cisapride con rischio di aritmie per aumento dell'intervallo Q-T (8,9,13). Inoltre può aumentare la biodisponibilità della digossina per interferenza con i meccanismi della sua inattivazione ad opera della flora intestinale (9,13). La Claritromicina ed in misura minore la Roxitromicina essendo metabolizzati dagli stessi enzimi del citocromo P 450 possono causare le stesse interazioni farmacologiche dell'Eritromicina anche se di scarso significato clinico (la Roxitromicina non sembra inoltre interagire con la carbamazepina) (9,13). L'Azitromicina e soprattutto le molecole a 16 atomi di C che non sono metabolizzate a livello del sistema del citocromo P 450 non hanno interazioni di significato clinico con altri farmaci (9,13). Il maggior costo economico delle nuove molecole rispetto all'Eritromicina è bilanciato in parte dalla minore frequenza di interruzioni terapeutiche dovute all'insorgenza di effetti avversi a carico dell'apparato gastro-enterico (circa l'1% per i nuovi macrolidi) (13). Nella patologia da Mp la terapia antibiotica, in particolare con macrolidi, è in

Tabella III. Caratteristiche farmacocinetiche dei macrolidi.

| Antibiotico | Assorb. digestivo (%) | Effetto del cibo | Picco sierico (mg/ml) | Emivita (h) | Legame sierico (%) | Metabolismo | Tassi biliari (mg/ml) | Elim. renale (%) |
|----------------|-----------------------|------------------|-----------------------|-------------|--------------------|-------------|-----------------------|------------------|
| Eritromicina | 25 | ↓ | 1,1-1,6 | 2-4 | 42-80 | +++ | +++ | 5 |
| Roxitromicina | 80 | ↓ | 8-10 | 10-12 | 95 | + | +++ | < 10 |
| Claritromicina | 60 | = | 1.5-3 | 3.5-4 | 60-70 | +++ | | 30-40 |
| Diritromicina | 10 | = | < 1 | > 20 | 15-30 | +++ | +++ | 2 |
| Fluritromicina | 70 | = | 1.5 | 3-4 | | | | |
| Azitromicina | 40 | ↓ | 0.4 | 12-68 | 15-50 | +++ | | 6 |
| Spiramicina | 35 | = | 1-1.3 | 6-7 | 30 | ++ | +++ | < 10 |
| Josamicina | 55 | ↓ | 2.5-3.5 | .5-2 | 15 | +++ | +++ | 5-6 |
| Miocamicina | 60 | = | 1 | 4-7 | 45-50 | ++++ | | |
| Rokitamicina | 50 | ↓ | 2 | 2-2.5 | 75 | +++ | +++ | 2 |

Tabella IV. Eventi avversi di alcuni macrolidi (%).

| | Eritromicina | Clarithromicina | Roxitromicina | Azitromicina | Rokitamicina |
|--------------------------|--------------|-----------------|---------------|--------------|--------------|
| Gastrointestinali | | | | | |
| Nausea/vomito | 20-25 | 3 | 3.3 | 3 | 2.1 |
| Diarrea | 8 | 3 | 1 | 5 | 1 |
| Cutanei | | | | | |
| Rash | + | | < 1 | < 1 | < 1 |
| Flebite | + | - | | | |
| Ematologici | | | | | |
| Neutropenia | | 1 | | < 1 | |
| Eosinofilia | + | | | | 1.7 |
| Epatici | | | | | |
| Transaminasi | * | < 1 | < 1 | < 1 | < 1 |
| Renali | | | | | |
| Creatinina/Azotemia | | 4 | < 1 | + | < 1 |

+ occorrono ma con frequenza non disponibile

grado di ridurre i sintomi ed abbreviare la durata della malattia ma spesso non eradica il germe che può essere isolato nel faringe anche dopo 4 mesi dalla guarigione clinica (14). Da ciò si deduce che una terapia di breve durata, inferiore a 14 giorni può esporre il bambino ad una recidiva che avviene in circa il 10% dei casi e la persistenza del germe dopo la terapia non sembra essere dovuta all'emergenza di ceppi resistenti. Discutibile l'ipotesi che la terapia antibiotica sia efficace solo se iniziata entro 4-5 giorni dall'inizio della malattia. Il trattamento delle forme extra-respiratorie deve essere proseguito per almeno 14 giorni anche se il decorso clinico della malattia è scarsamente influenzato dalla terapia; alcuni benefici si possono ottenere associando la terapia cortisonica (3). Trattamenti prolungati sono necessari nei soggetti immunodepressi o immunosoppressi ed in particolare con ipogammaglobulinemia (10). È stato evidenziato che la profilassi nei contatti familiari eseguita con ossitetraclina previene la malattia ma non l'infezione asintomatica (14). Così come per il Mp anche per la Cp il trattamento deve essere proseguito per almeno 14 giorni per evitare sia una recrudescenza della sintomatologia che l'insorgenza di quadri clinici ricorrenti (14). L'eradicazione della Cp dopo 10 giorni di terapia con macrolidi oscilla dal 79% all'86% a seconda della molecola somministrata (14). Come abbiamo segnalato in precedenza sia le infezioni da Mp che, soprattutto, quelle da Cp sono state messe in relazione con l'asma bronchiale non controllata al pari delle infezioni da virus a tropismo respiratorio (esempio Rhinovirus) (2,15). Mentre alcuni AA hanno confermato questa relazione che avviene con una frequen-

za, nei soggetti adulti, del 5.2-9% dei casi, altri non l'hanno documentata (15). Comunque per spiegare la relazione fisiopatologica tra asma e infezione da Cp alcune ipotesi sono state prese in considerazione: 1) conseguenza diretta dell'aggressione del germe sulla mucosa; 2) innesco da parte della Cp di un conflitto immunitario locale che diventa autonomo anche dopo la scomparsa del germe, 3) infezione persistente da Cp che mantiene il processo iniziale; 4) riattivazione della Cp da parte della corticoterapia per cui il germe può essere responsabile a sua volta dell'origine della coinfezione data la sua azione ciliostatica (15). Le ripercussioni terapeutiche di questa relazione sono state studiate mediante trials clinici effettuati su soggetti asmatici, per la maggior parte adulti ed un piccolo numero di bambini, che hanno confermato un miglioramento dei sintomi respiratori dopo un trattamento con macrolidi della durata di 3-6 settimane (15,16). Resta anche da precisare se i miglioramenti clinici osservati sono dovuti all'azione antibatterica dei macrolidi oppure alla loro azione anti-infiammatoria (modificano la produzione di citochine pro- o anti-infiammatorie) (16). Va anche rilevato che le indagini sierologiche sui livelli di IgG, IgA e IgM possono non solo evidenziare una infezione acuta da Cp (IgM, IgA, IgG elevate) ma anche una infezione persistente (IgG e IgA elevate) o cronica (IgA elevate). Questi ultimi quadri sierologici con il decorso clinico si possono verificare soprattutto nei soggetti trattati con beta-lattamine le quali sarebbero responsabili del persistere e del recidivare sia dell'infezione che del quadro clinico. Il ruolo di una infezione da Cp, ed in parte anche da Mp, nella patogenesi dell'asma

bronchiale necessita però di ulteriori studi sperimentali e clinici per verificare questa ipotesi e precisare il ruolo degli antibiotici, dei macrolidi in particolare, nell'arsenale terapeutico dell'asma.

BIBLIOGRAFIA

1. Baculard A. Bronchopulmonary infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Rev Prat* 1996; 46: 2084-7.
2. Midulla M, Bavastrelli M. Quadri clinici inusuali da *Mycoplasma pneumoniae* e da *Chlamydia pneumoniae*. In: atti del 17° Convegno nazionale di antibiotico-terapia in età pediatrica, Milano 12-13 Novembre 1998.
3. Tay YK, Huff JC, Weston WL. *Mycoplasma pneumoniae* infection in associated with Stevens-Johnson syndrome, non erythema multiforme (von Hebra). *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 757-60.
4. Pautard JC. Pulmonary *Chlamydia* infections in children. *Rev Prat* 1996; 46: 2089-92.
5. Gallant J. Clinical manifestations of *Chlamydia pneumoniae* infections. *Rev Med Interne* 1996; 17: 987-91.
6. Napela P, Micherdzinniska K. Severe pneumonia caused by *Chlamydia pneumoniae* in a patient treated with steroids for bronchial asthma. *Pol Merkuriusz Lek* 1997; 3: 193-5.
7. Hahn DL, Bukstein D, Luskin A, Zeltz H. Evidence for *Chlamydia pneumoniae* infections in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 45-9.
8. Rodriguez NJ, Wiedermann BL. Il ruolo delle nuove cefalosporine orali, dei fluorochinoloni e dei macrolidi nel trattamento delle infezioni pediatriche. In: Aronoff-Hughes-Kohl-Spek-Ward eds. *Advances in pediatric infectious disease*. 1994; 87-106.
9. Neumann M. *Vademecum degli antibiotici ed agenti chemioterapici anti-infettivi*. V edizione. Sigma-tau eds. Roma 1994.
10. Taylor-Robinson D, Bebear C. Antibiotic susceptibilities of *Mycoplasma* and treatment of Mycoplasma infections. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 622-30.
11. Bergogne-Berezin E. Nouvelles approches pharmacologique des macrolides. Exemple de la roxithromycine. *Press Med* 1997; 26: 4-10.
12. Labro MT. Penetration intracellulaire des macrolides. *Press Med* 1997; 26: 11-15.
13. Lorlertratna N, Cunningham CK. Come usare i principali macrolidi in pediatria. *Doctor Pediatría* 1997; 9: 23-33.
14. Principi N. Problemi di terapia delle infezioni respiratorie da *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*. In: atti del 17° Convegno nazionale di antibiotico-terapia in età pediatrica, Milano 12-13 Novembre 1998.
15. Mayaud C. Asthme et chlamydia pneumoniae. Une perspective d'avenir pour les macrolides en general et pour le roxithromycine in particulier. *Press Med* 1997; 26: 27-31.
16. Black P. The use of macrolides in the treatment of asthma. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 240-3.