

Monografía

Micoplasmas patógenos para el humano

Estrella Cervantes G¹

¹ Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

Introducción

Los micoplasmas son agentes patógenos para un gran número de organismos dentro de los cuales está el humano, animales, plantas e insectos. Estos microorganismos han causado gran controversia sobre sus determinantes patogénicos, sus propiedades biológicas únicas, las cuales son un desafío para el huésped, y que éste pueda diferenciarlas de otras bacterias patógenas.^{1,2}

Estos microorganismos fueron descritos por primera vez por Nocard y Roux, en 1898, quienes demostraron que la pleuroneumonía en el ganado era causada por organismos diminutos.³

El microorganismo se correlacionó con el agente etiológico de la «neumonía del caminante» con los virus por su tamaño pequeño y con las bacterias conocidas como formas L (Lister). Esta bacteria fue llamada inicialmente agente de Eaton o PPLO, en los libros y publicaciones de esa época.^{5,6}

En 1960 realizando estudios en líneas celulares con este microorganismo, se decidió finalmente llamarle *Mycoplasma pneumoniae*, como causa de aglutininas en frío, asociada a una neumonía atípica primaria.^{6,7}

Hoy existen al menos 16 especies de la clase Mollicutes, de las cuales el humano es el huésped primario, de estas tres especies del género *Mycoplasma* son patógenos reconocidos, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* y *Mycoplasma genitalium*; además se reconoce como patógeno a los *Ureaplasmas*. *Mycoplasma fermentans*, también es reconocido como un patógeno oportunista en sujetos infectados con VIH, también se ha asociado a este micoplasma con artritis crónica.^{5,8}

Recientemente se identificó un nuevo micoplasma denominado *Mycoplasma amphoriforme*, en secreciones del tracto respiratorio, así como en individuos inmunocomprometidos con bronquitis crónica, y *Mycoplasma pirum*.

Existen numerosas especies de micoplasmas que se encuentran como comensales de la flora normal en personas sanas, por lo que la asociación de éstos con la enfermedad hace difícil diagnóstico.³ Recientemente, se ha asociado a los micoplasmas como cofactores en diferentes síndromes, como en la patogénesis del VIH (SIDA), transformaciones malignas, aberraciones cromosomales, con el síndrome de

la Guerra del Golfo, así como en casos de enfermedades inexplicables como el síndrome de fatiga crónica, la enfermedad de Crohn y con varios tipos de artritis.^{3,7}

La característica distintiva de los micoplasmas es no tener pared celular, poseer una membrana celular que contiene esteroles, además de tener evidencias de que evolutivamente descienden de dos ramas de bacterias Gram positivas como *Clostridium innocuum* y *Clostridium ramosum*, por el tamaño de su genoma y el bajo contenido de G-C, y la reducción de su cromosoma.¹⁰

Los micoplasmas son la forma de vida libre más pequeña que existe, con la capacidad de replicarse por sí mismas. El tamaño de su genoma ilustra la economía biológica extrema de sus genes, lo que los obliga a tener requerimientos nutricionales complejos, tales como la dependencia de suplementos externos de precursores biosintéticos como aminoácidos, ácidos grasos y esteroles.^{11,12}

Clasificación

Las bacterias denominadas como Micoplasmas cuyo significado es «forma de hongo», están clasificadas en la clase Mollicutes (Mollis = suave cutis = piel). Esta clase está compuesta por cuatro órdenes, cinco familias y ocho géneros, de los cuales se conocen 183 especies. Dentro de estas especies, 16 se han aislado de humanos (cuadro 1).

Características microbiológicas

La ausencia de la pared celular las hace insensibles a los antibióticos betalactámicos, no se tiñen por la técnica de Gram. Otra característica es su pleomorfismo derivado de la ausencia de pared celular, su sensibilidad a los detergentes, a los solventes orgánicos y a los cambios en la osmolaridad del medio.¹²

Los micoplasmas pueden cultivarse en medios sólidos y líquidos sofisticados, requieren de medios especiales que contengan esteroles y vitamina E, precursores de ácidos nucleicos, y suero, donde se puede observar la forma de las colonias como células pequeñas con apariencia de huevo frito, debido a su crecimiento central dentro del medio; a su alrededor crecen dando lugar a un halo periférico más delgado.

Cuadro 1. Clasificación de los micoplasmas.

Clase	Mollicutes
Orden I.	Mycoplasmatales
Familia I	Mycoplasmataceae
Género I	Mycoplasma (105 especies)
Género II	Ureaplasma (7 especies)
Orden II	Entomoplasmatales
Familia I	Entomoplasmataceae
Género I	Entomoplasma (6 especies)
Género II	Mesoplasma (12 especies)
Familia II	Spiroplasmataceae
Género I	Spiroplasma (34 especies)
Orden III	Acholeplasmatales
Familia I	Acholeplasmataceae
Género I	Acholeplasma (14 especies)
Orden IV	Anaeroplasmatales
Familia I	Anaereoplasmataceae
Género I	Anaeroplasma (4 especies)
Género II	Asteroleplasma (1 especie)

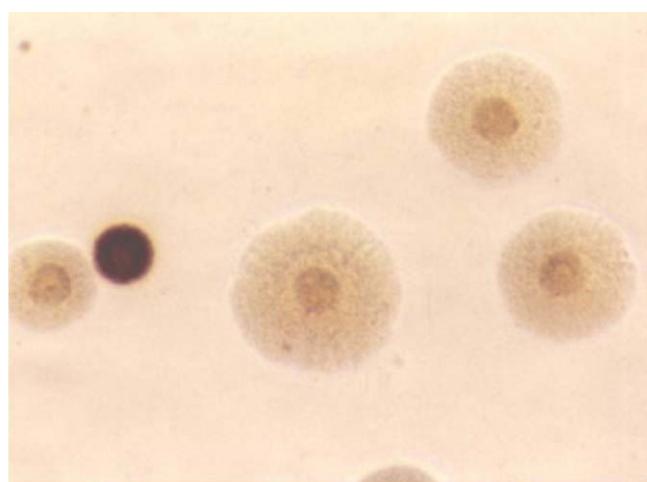
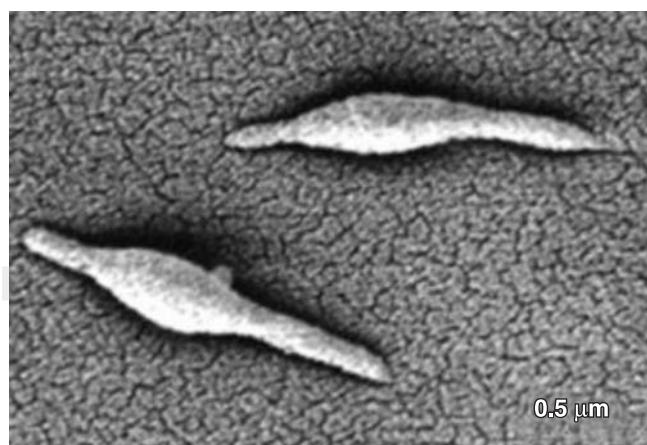
Para poder observar el crecimiento de las colonias es necesario utilizar el microscopio. En medios líquidos se desarrolla en forma filamentosa o pleomórfica. La diferenciación de las especies de micoplasmas se realiza de acuerdo a las características metabólicas de cada una (figuras 1, 2, y 3).

El genoma de *Mycoplasma genitalium* es el más pequeño de todos los micoplasmas, está compuesto aproximadamente de 600 kb, lo que explica su capacidad biosintética limitada, fundamentalmente para la biosíntesis de aminoácidos y vitaminas, además de explicar su existencia saprófita o parásita, así como su sensibilidad al medio ambiente.

La ausencia de la pared celular y el contenido de esteroles en su membrana, así como una red de proteínas internas les confiere una forma similar a un citoesqueleto. Este organelo participa en la formación del órgano de fijación, además de ayudarle a mantener la forma, la membrana celular de estos microorganismos es parecida a la membrana externa de las bacterias Gram negativas, con una capa interna fosfolipídica y una capa externa de lipoproteínas.

Aunque *M. pneumoniae* es una bacteria simple con respecto a la composición de su envoltura celular, su capacidad biosintética y reguladora, el tamaño de su genoma, además de poseer un organelo terminal complejo multifuncional, integrado por un nucleoide electrodenso, ligado a una estructura parecida a un citoesqueleto, con una extensión unido a la membrana celular constituida por un par de filamentos orientados longitudinalmente, con los que se adhieren a las células eucariotas.¹³

El órgano terminal está constituido por proteínas que actúan como adhesinas de superficie, tales como la proteína P1 y P30, así como proteínas accesorias denominadas HMW1, HMW2, A, B y C que contribuyen en la distribu-

**Figura 1.** *Ureaplasma urealyticum*.**Figura 2.** *Mycoplasma hominis*.**Figura 3.** *Mycoplasma pneumoniae*.

ción y disposición adecuada de las adhesinas. Con el organelo terminal, los mycoplasmas realizan movimientos de reptación sobre las superficies celulares en el que participan proteínas similares a la actina ligadas a fibrillas.¹³⁻¹⁵

También se pueden clasificar a los micoplasmas patógenos del humano de acuerdo a si fermentan glucosa, si utilizan arginina o hidrolizan la urea.¹²

Factores de virulencia

La mayoría de los micoplasmas viven como comensales en el tracto respiratorio y urogenital del humano, representando el concepto de parásito que vive en armonía con el huésped.⁴

El contacto íntimo de los micoplasmas con las membranas celulares del huésped puede provocar la fusión local entre las dos membranas o el intercambio de componentes de membrana y con ello la inyección directa de su contenido citoplásmico.

Así sus potentes nucleasas combinadas con los radicales superóxidos pueden causar un efecto clastogénico con alteraciones cromosómicas, morfológicas y transformaciones celulares en los cultivos celulares; este efecto se ha observado en *Mycoplasma penetrans* como cofactor en la inducción del sarcoma de Kaposi asociado al SIDA.^{7,8}

Asimismo, se sabe que los micoplasmas pueden crecer en forma simbiótica y mantener una interacción íntima con las células de los mamíferos durante largos períodos, lo que podría desencadenar una cascada de señales de la membrana celular al medio, alterando la función de muchos genes.

La adhesión es un requisito esencial para la colonización e infección. Las adhesinas mejor conocidas son las de *M. pneumoniae* y *M. genitalium* como la P1, MgPa y P30.¹⁴⁻¹⁶ Las adhesinas interactúan con los receptores de las membranas celulares, corresponden a proteínas sialoconjugadas, glucolípidos sulfatados o proteínas modificadas por lípidos. La capacidad de los micoplasmas de fijarse a las células ciliadas del aparato respiratorio evita el movimiento de los cilios que son de importancia vital para la defensa de las vías respiratorias.¹⁸

M. hominis, además posee otra proteína en su superficie denominada Vaa, la cual está codificada por 6 tipos de genes diferentes. La expresión de estos genes, los cuales pueden apagarse o encenderse, es una habilidad que podría ayudar a la bacteria a diseminarse de una célula a otra.^{19,20}

Otro factor de virulencia, es el metabolismo de la arginina, se ha sugerido que *M. hominis* genera energía en forma de ATP por hidrólisis de este aminoácido, un proceso que utiliza la vía de tres enzimas, cuyo producto final es CO₂ y NH₃, tóxico para las células del huésped.^{17,21} Los *Ureaplasmas* producen una enzima ureasa que induce la cristalización de estruvita y fosfato de calcio en la orina en estudios «*in vitro*» y

formación de piedras en modelos animales. Además se han encontrado ureaplasmas en los cálculos urinarios de pacientes con infecciones con este tipo de piedras.²²

Otro factor de virulencia de los *Ureaplasmas* son tres fosfolipasas A₁, A₂ y C, las cuales inducen la labor de parto prematuro a través de la liberación de ácido arquidónico, alterando la síntesis de las prostaglandinas.²³ Este evento se demostró en estudios realizados en modelos animales, cuyos resultados mostraron que los *Ureaplasmas* pueden causar una disminución importante de las prostaglandinas E2 y F2., debido a la actividad de la fosfolipasa A2, que induce la liberación de cantidades excesivas de ácido arquidónico, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas.²³

También se ha observado que *U. urealyticum* induce la producción de citocinas inflamatorias como el TNF α , interleucina 6 (IL-6), tanto en el humano como en líneas celulares de macrófagos de rata, además induce la liberación de óxido nítrico en cultivo de macrófagos alveolares.²⁴⁻²⁸

Las especies de *M. fermentans*, *M. penetrans*, y *M. pirum*, se han asociado a enfermedades tanto en sujetos sanos como con pacientes con VIH.²⁹ Se ha postulado que el mecanismo involucrado en estos papeles incluye la activación del sistema inmune celular, la producción de superantígenos que estimulan la liberación de varias linfocinas y citocinas, así como la liberación de varios radicales libres que contribuyen con el estrés oxidativo observado durante la infección por VIH.^{30,31}

Todos estos micoplasmas asociados al VIH utilizan glucosa e hidrolizan la arginina en los macrófagos infectados, a través de una arginina desaminasa, la cual inhibe el factor citotóxico de los macrófagos. Estos micoplasmas también liberan nucleasas en el medio que degradan los ácidos nucleicos del huésped. Además, *M. fermentans*, *M. penetrans* y *M. pirum*, tienen la capacidad de invadir las células del huésped y vivir como patógenos intracelulares.^{7,32}

Importancia clínica

Infecciones respiratorias: *Mycoplasma pneumoniae*, es el primer micoplasma que se reportó como patógeno del humano, es el más estudiado. Es el causante de la neumonía adquirida en la comunidad, en aproximadamente 20% de la población general y el 50% en grupos confinados. Se ha asociado a *M. pneumoniae* con el desarrollo de neumonías en niños en edad escolar, adolescentes y adultos jóvenes.^{33,34}

Los estudios serológicos realizados en diferentes países han mostrado que *M. pneumoniae* presenta un patrón de infecciones cíclicas con enfermedades endémicas puntuadas por epidémicas, presentándose cada 3 a 5 años, en personas mayores, así como en niños menores de 5 años.^{34,35}

El principal síntoma clínico es la traqueobronquitis, que se desarrolla en un tercio de las personas infectadas. El pe-

riodo de incubación es de 2-3 semanas, se disemina a través de las amas de casa. Esta bacteria puede persistir en el tracto respiratorio por meses después de una infección previa, algunas veces por años en pacientes hipogammaglobulinémicos, posiblemente porque la bacteria se adhiere fuertemente a las células epiteliales a través de la proteína P1 que funciona como adhesina.^{36,37}

La enfermedad no es de tipo estacional, las infecciones son subclínicas, siendo las más comunes y benignas en el humano. Sin embargo, las infecciones severas requieren de hospitalización, sobre todo en sujetos de edad media a mayores.

Además, *M. pneumoniae* induce un gran número de mediadores inflamatorios implicados en la patogénesis del asma, por lo que se cree que este micoplasma juega un papel importante en la exacerbación de la misma, incluyendo ja- deos frecuentes.^{37,38}

Puesto que los desórdenes neurológicos extrapulmonares podrían ser las manifestaciones más severas por infecciones debido a *M. pneumoniae*, los desórdenes dermatológicos, incluyendo el eritema maculopapular y el rash vesicular, son quizás las complicaciones clínicas más comunes significativas, que ocurren en un 25% de los pacientes.

También se han asociado a este micoplasma mialgias no específicas, artralgias y poliartropatías, las cuales se presentan en un 14% de los pacientes con infección aguda por *M. pneumoniae*. En algunos casos puede llegar a existir diarreas, vómitos, náuseas, anemias y complicaciones cardíacas. *M. pneumoniae* se ha aislado directamente de pericardio y líquido sinovial, así como de otros sitios extrapulmonares.³⁹

Infecciones genitourinarias. Aunque la mayoría de los recién nacidos son colonizados con micoplasmas genitales durante el nacimiento, la colonización tiende a desaparecer en los dos primeros años de vida.⁴⁰

Seguido de la pubertad y el inicio de la actividad sexual, *Ureaplasma urealyticum* y *M. hominis* son aislados comúnmente del tracto genital bajo en jóvenes sexualmente activos, siendo los ureaplasmas los que se aíslan con mayor frecuencia. La frecuencia de colonización vaginal reportados en mujeres sanas es de 40 a 50% para ureaplasmas y un 21 a 53% para *M. hominis*.²⁹

La tasa de colonización por estos microorganismos puede deberse a factores de edad, raza, hormonales, número de parejas sexuales, tiende a ser más frecuente en mujeres que en hombres.⁴⁰ La dificultad de aceptar a *M. hominis* y *Ureaplasma* spp, como causa de enfermedad, se debe a que las muestras no pueden ser obtenidas fácilmente del sitio infectado o porque los organismos se recuperan de sujetos asintomáticos.^{41,42}

El microorganismo que ahora conocemos como *Mycoplasma hominis*, se aisló por primera vez de un absceso de las glándulas de Bartholin.⁴⁰ La primera asociación de los micoplasmas genitales con la vaginitis fue hace 40 años,

desde ese tiempo se han acumulado evidencias de que *M. hominis* podría tener importancia en las enfermedades ahora conocidas como vaginitis bacteriana, sugiriéndose que este micoplasma podría estar asociado con otras bacterias patógenas causantes de la enfermedad.⁴³

M. hominis se ha aislado del endometrio y de las trompas de Falopio en cultivos puros en el 10% de las mujeres con salpingitis.⁴⁴

Los resultados de los estudios realizados en humanos y en modelos animales, y las observaciones realizadas en pacientes inmunocomprometidos, sostienen la idea de que los ureaplasmas son causa de uretritis no gonocócica en hombres, estas evidencias las han proporcionado los estudios serológicos y terapéuticos realizados con estos microorganismos.^{7,45}

Otro micoplasma, aislado en 1981, del tracto urogenital en dos pacientes con uretritis no gonocócica fue *M. genitalium*, también asociado a casos de EPI, así como con el desarrollo de cervicitis en las mujeres.^{46,47} Los requerimientos nutricionales especiales y el crecimiento lento de *M. genitalium*, hacen que estas bacterias sean consideradas fastidiosas para su cultivo, por lo que su estudio en huéspedes humanos es limitado.⁴⁸

M. genitalium se ha detectado con mayor frecuencia por la técnica de PCR en muestras uretrales de hombres con uretritis no gonocócica aguda. También se han detectado anticuerpos en hombres con esta enfermedad, además, se le ha asociado a este microorganismo con la infertilidad en las mujeres.^{49,50}

El papel probable de los micoplasmas genitales asociados al tracto reproductivo femenino es la afección en el embarazo, la infertilidad, partos prematuros e infecciones corioamnióticas en el feto, así como una creciente infertilidad en la mujer.⁵¹⁻⁵³

En la década de los setenta se describió el aislamiento de *M. fermentans* de la médula ósea de pacientes con y sin leucemia; además, durante esta década también se reportó la presencia de la bacteria en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide.⁵⁴

M. fermentans también puede aislarse del tracto urogenital, del aparato respiratorio, de la médula ósea, además se le ha asociado con una variedad de enfermedades sistémicas en adultos como artritis inflamatoria y neumonía.

A pesar de estos hallazgos que sugerían el papel de *M. fermentans* como causa de diversas enfermedades en el hombre, esta bacteria permaneció olvidada, prácticamente considerada como un aislamiento raro en humanos hasta la aparición del SIDA. El aislamiento continuo de la bacteria de infecciones sistémicas de pacientes con y sin SIDA y el desarrollo de técnicas moleculares, permitió hacer el diagnóstico correcto de *M. fermentans*.^{40,54}

También se detectó a *M. fermentans*, en un grupo de homosexuales, en sujetos que usaban drogas por vía intrave-

nosa y en pacientes pediátricos con SIDA que recibieron transfusiones. También se ha encontrado a esta bacteria en la placenta de mujeres embarazadas con SIDA.⁵⁵

Otro micoplasma que se aisló en 1991 fue *M. penetrans* en homosexuales infectados con el virus de inmunodeficiencia, sin embargo aún no se tienen suficientes datos respecto a este microorganismo.^{57,58}

Diagnóstico de laboratorio

Identificación

Las muestras para el cultivo de los micoplasmas pueden ser: sangre, líquido sinovial, líquido amniótico, líquido cerebroespinal, orina, secreciones prostáticas, semen, esputo, aspirado bronquial, exudado nasofaríngeo, exudados de cérvix y/o vaginal y uretra, de heridas, biopsia de tejidos de autopsias incluyendo placenta, endometrio, cálculos urinarios.

Éstas deben tomarse con gran cuidado para evitar la contaminación, los hisopos utilizados para la toma deben de ser de alginato de calcio, dacrón o poliéster con aluminio o de plástico.

También pueden aislarse de la sangre, inoculando sangre libre de anticoagulantes dentro de un medio líquido específico para estas bacterias en relación 1:10, estas bacterias son inhibidas por el anticoagulante usado comercialmente en paquetes de sangre, sin embargo el efecto inhibitorio puede evitarse añadiéndole gelatina al 1% P/V .

Aunque los medios de cultivo están bien adaptados para algunas especies, las cuales pueden ser aisladas fácil y rápidamente como *M. hominis* y *Ureaplasma*, existen otras especies, que para su detección son consideradas fastidiosas o de crecimiento lento como *M. genitalium*; su crecimiento puede observarse al mes y *M. pneumoniae* que tarda al menos ocho días para poder observar las colonias.⁵⁴⁻⁵⁶

También se han desarrollado métodos alternativos para detección de los micoplasmas, tales como:

Detección de antígenos: Son métodos rápidos de realizar, sirven para detectar antígenos de *M. pneumoniae*, como inmunofluorescencia directa, contrainmunoelectroforesis, inmunoblotting, EIA. Sin embargo estas técnicas son poco sensibles, además de producir reactividad cruzada con otros micoplasmas que se encuentran en el tracto respiratorio.^{57,58}

Técnica de PCR: La técnica de PCR se ha desarrollado para todos los micoplasmas clínicamente importantes que infectan al humano. Las células diana incluyen los genes de 16S rRNA y otras secuencias repetitivas como los elementos de inserción de *M. fermentans*.⁵⁸ La adhesina P1 de *M. pneumoniae* y el gene de la adhesina MgPa de *M. genitalium*⁵⁶ también se han usado los genes de la ureasa para la detección de ureaplasma. Debido a su crecimiento lento *M. pneumoniae*, en especial las especies que son extremada-

mente fastidiosas, para las cuales los cultivos no están bien establecidos como es el caso de *M. genitalium* y *M. fermentans*; el uso de la técnica de PCR puede ser un medio práctico para detectar su presencia en muestras clínicas, la sensibilidad de esta técnica es muy alta.^{56,58}

Sin embargo, comparando la técnica de PCR y el cultivo y/o serología en el caso de *M. pneumoniae*, han conducido a una variedad de resultados, por lo que aún está limitada para estas bacterias.

Actualmente la técnica de PCR para la detección de micoplasmas y otros microorganismos de importancia clínica es todavía costosa y compleja para realizarla en forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica.

Conclusiones

A pesar de los datos que se tienen sobre las infecciones causadas por los micoplasmas en el humano, aún falta mucho por conocer acerca de su patogénesis y factores de virulencia de estas bacterias, así como la importancia médica que se les debe de dar, ya que la mayoría de las veces no se tiene el conocimiento sobre estos microorganismos y las características de las infecciones que causan, por lo que su diagnóstico es erróneo y como consecuencia un tratamiento inadecuado.

Referencias

- Maniloff R, McEthaney N, Fuch LR, Baseman JB. Mycoplasmas: Molecular biology and pathogenesis, 1992. American Society for Microbiology, Washington, D.F.
- Blanchard A, Browning A. Mycoplasmas: Molecular biology pathogenicity and strategies for control. Horizon Bioscience. 2001.
- Mandell GL, Bennet J, Dolin R. Enfermedades infecciosas: principios y práctica. Ed. Médica Panamericana. 2005.
- Tully JG. Current status of the mollicutes flora of human. Clin Infect Dis 1993; 17: 2-9.
- Razin S, Yoge D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. Micobiol Mol Biol Rev 1998; 62: 1094-1156.
- Casell GH, Waites KB, Crouse DT. Mycoplasmal infections. In Infectious diseases of the fetus and newborn infant. J.S. Remington and K.O. Klein eds. W. B. Saunders Co, Inc Philadelphia. 2001.
- Taylor-Robinson D. Infections due to species of mycoplasmas and ureaplasmas: an update. Clin Infect Dis 1996; 23: 671-684.
- Tully JG. Mollicute-host interrelationship: current concepts and diagnostic implications. In Tully JG, Razin S. Molecular and diagnostic procedures in mycoplasmatology. San Diego: Academic Press 1996.
- Wose CR. Bacterial Evolution. Microbiol Rev 1987; 51: 221-271.
- Waites KB, Talkington DF, Bébéar CM. Mycoplasmas. In A. Truant ed. Manual of Commercial Methods in Clinical Microbiology. ASM, Washington, D.C. 2002.

11. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Sixth Edition. Lippincott, Williams & Wilkins
12. Béaber C, de Berbeyrac B, Bébérard M, Renaudin H. New developments in diagnostic and treatment alternatives of Mycoplasmas infections in humans. Wien Klin Wochenscher 1997; 15: 5494-599.
13. Stevens MK, Krause DC. Localization of *Mycoplasma pneumoniae* cytadherence accessory proteins HMW1 and HMW4 in the cytoskeleton like triton shell. J Bacteriol 1991; 173: 1041-1050.
14. Stevens MK, Krause DC. *Mycoplasma pneumoniae* cytadherence phase variable protein HMW3 is a component of attachment organelle. J Bacteriol 1992; 174: 4265-4274.
15. Jordan JL, Berry KM, Balish MF, Krause DC. Stability and subcellular localization cytadherence associated protein P65 in *Mycoplasma pneumoniae*. J Bacteriol 2001; 183: 7387-7391.
16. Olson D, Gilbert AA. Characteristics of *Mycoplasma hominis* adhesion. J Bacteriol 1993; 175: 3224-3227.
17. Henrich B, Hoppe M, Kitzerow A, Hadding U. The adherence-associated lipoprotein PI00, encoded by an opp operon structure function as the oligopeptide binding domain OppA of a putative oligopeptide transport system in *Mycoplasma hominis*. J Bacteriol 1999; 181: 4873-4878.
18. Boesen T, Emmersen J, Jensen LT. The *Mycoplasma hominis* vaa gene displays a mosaic gene structure. Mol Microbiol 1998; 29: 97-100.
19. Boesen T, Fedosova NU, Kjeldgaard M. Molecular design of *Mycoplasma hominis* Vaa adhesion. Protein Sci 2001; 10: 2577-2596.
20. Henrich B, Feldemann RC, Hadding U. Cytadhesins of *Mycoplasma hominis*. Infect Immun 1993; 61: 2945-2951.
21. Grenabo L, Hecklin H, Pettersson S. Urinary infection stones caused by *Ureaplasma urealyticum*: a review. Scand J Infect Dis 1988; 53: 46-49.
22. De Silva NS, Quin PA. Endogenous activity of phospholipases A and C in *Ureaplasma urealyticum*. J Clin Microbiol 1986; 23: 354-359.
23. Kotcha S, Wilson L, Wangoo A. Increase in interleukin (IL)-1-B and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid from infant with chronic lung disease of prematurity. Pediatr Res 1996; 40: 250-256.
24. Li Y-H, Brauner A, Jonson B. Ureaplasma urealyticum production of proinflammatory cytokines by macrophages. Pediatr Res 2000; 48: 114-119.
25. Arya OP, Tong CY, Hart B, Pratt C, Huges P. Is *Mycoplasma hominis* a vaginal pathogen? Sex Transm Infect 2001; 77: 58-62.
26. Colaizy T, Kuforiji T, Sklar S, Petters M. PCR methods in clinical investigations of human ureaplasmas: a minireview. Mol Genet Metol 2003; 80: 389-397.
27. Cassel GH, Davis OR, Waites KB, Brown MB. Isolation of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* from amniotic fluid at 16-20 weeks of gestation: potential effect on outcome of pregnancy. Sex transm Dis 1983; 105: 294-302.
28. Montagnier L, Blanchard A. Mycoplasmas as cofactors in infection due to human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1993; 17: S309-S315.
29. Yoshida T, Maeda S, Deguchi T. Rapid detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* organisms in genitourinary samples by PCR-microtiter plate hybridization assay. J Clin Microbiol 2003; 41: 1850-1855.
30. Ainsworth JG, Hourshid S, Easterbrook J, Gilroy CB, Weber JN, Taylor-Robinson D. Mycoplasma species in rapid and slow HIV progressors. Int J STD AIDS 2000; 11: 76-79.
31. Cassell GH, Waites KB, Crouse DT. Mycoplasma infections: In JS Remington, JO Klein, ed. Infectious diseases of fetus and New born infant. 5th. Ed. The WB Saunders Co. Inc, Philadelphia.
32. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as human pathogen. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 697-728.
33. Esposito S, Cavagna R, Bosisi S, Droghetti R. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute pharyngitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002a; 21: 607-610.
34. Dorigo-Zetsma JW, Wilbrink B, van der Nat H, Bartelds AI, Heijnen ML. Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoirs. J Infect Dis 2001; 183: 675-678.
35. Furr OM, Taylor-Robinson D, Webster DP. Mycoplasmas and ureaplasmas in patients with hypogammaglobulinaemia and their role in arthritis: microbiological observations over 20 years. Ann Rheum Dis 1994; 53: 183-187.
36. Biscardi S, Larrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. Clin Infect Dis 2004; 8: 1341-1346.
37. Gil JC, Cedillo RL, Mayagoitia BG, Paz MD. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from asthmatic patients. Ann Allergy 1993; 70: 23-25.
38. Talkington DF, Waites KB, Schwartz SB, Besser RE. Emerging from obscurity, understanding pulmonary and extrapulmonary syndromes, pathogenesis and epidemiology of human *Mycoplasma pneumoniae* infections. In Emerging Infections 5, W.M. Scheld, W.A. Craig ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
39. Taylor-Robinson D, Ainsworth JG. *Genital Mycoplasmas*. In Sexually Transmitted Diseases. McGraw-Hill, New York. 1999.
40. Keane FE, Thomas BJ, Gilroy CB, Renton A, Taylor-Robinson D. The association of *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* with bacterial vaginosis, observation on heterosexual women and their partners. Int J STD AIDS. 2000; 11: 356-360.
41. Andrade-Rocha FT. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in men attending for routine semen analysis. Prevalence incidence by age and clinical settings; influence on sperm characteristics, relationship with leukocyte count and clinic value. Urol Int 2003; 73: 377-381.
42. Danders GG, Van Bulck B, Caudron J, Londres L. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. Amer J Obstet Gynecol 2000; 183: 431-437.
43. Cedillo-Ramirez L, Gil C, Zago I, Yáñez A, Giono S. Association of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* with some indicators of non-specific vaginitis. Rev Latin Microbiol 2000; 42: 1-6.
44. Horner P, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D. Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis. Clin Infect Dis 2001; 32: 995-1003.
45. Andersen B, Sokolowski I, Ostergaard L, Muller K. *Mycoplasma genitalium*: prevalence and behavioral risk factors in general population. Sex Transm Infect 2007; 83: 237-241.
46. Angoris C, Lare B, Jenen JS. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance and transmission. Sex Transm Infect 2005; 81: 458-462.
47. Blaylock M, Musatovova O, Baseman JG, Baseman JB. Determination of infectious load of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples of human vaginal cells. J Clin Microbiol 2004; 42: 746-752.
48. Clausen HF, Fedder J, Drasbek M, Nielsen PK. Serological investigation of *Mycoplasma genitalium* in infertile women. Hum Reprod 2001; 16: 1866-1874.
49. Deguchi T, Maeda S. *Mycoplasma genitalium* another important pathogen of nongonococcal urethritis. J Urol 2002; 167: 1210-1217.

50. Abele-Horn M, Scholz M, Wolff C. High-density vaginal *Ureaplasma urealyticum* colonization as a risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 973-978.
51. Cohen CR, Manhart LE, Bukusi EA, Astete S. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet* 2002; 359: 765-770.
52. Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*, the etiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 1-11.
53. Dupin N, Bijaoui G, Schwarzsinger M, Ernant P. Detection and quantification of *Mycoplasma genitalium* in male patients with urethritis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 602-605.
54. Ainsworth JG, Clarke J, Goldin R, Taylor-Robinson D. Disseminated *Mycoplasma fermentans* in AIDS patients: several case reports. *Int J Std AIDS* 2000; 11: 751-755.
55. Gilroy CB, Keat A, Taylor-Robinson D. The prevalence of *Mycoplasma fermentans* in patients with inflammatory arthritides. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1355-1358.
56. Wang RY, Shik KWK, Weixx H. *Mycoplasma penetrans* infections in male homosexual with AIDS: high seroprevalence and association with Kaposi's sarcoma. *Clin Infect Dis* 1993; 73: 724-729.
57. Bruder J, Godry RC, Taikei K, da Cunha AT. Characterization of *Mycoplasma penetrans* and *Mycoplasma fermentans* immunodominant proteins. *Bras J Microbiol* 2005; 36: 237-242.
58. Fedorko DP, Emory DD, Franklin M, Congdon D. Evaluation of rapid enzyme immunoassay system for serologic diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Diagn Microbiol Dis* 1995; 23: 85-88.
59. Khane I, Andoni A. Rapid diagnosis of *Mycoplasma*, ed. Plenum Press, New York NY.