Rev. Chil. Pediatr. 61 (5); 242-247, 1990

Etiología de las infecciones respiratorias agudas bajas en lactantes hospitalizados. 3ª parte: investigación de *Chlamydia trachomatis*

M.C. Agustín León C.¹; M.C. Eliana Ceruti D.¹; M.C. Armando Díaz C.¹;
M.C. Ricardo Pinto M.¹; T.M. Pedro Fariás T.¹

Chlamydia trachomatis pneumonia

Five infants with *Chlamydia trachomatis* associated pneumonia are analyzed. They were diagnosed out of 80 infants admitted to the hospital with pneumonia whose etiology was studied for virus, bacteria and *Chlamydia trachomatis*. Serum IgM antibodies to *Chlamydia tr.* were measured by indirect immunofluorescence (IIF), which is considered to be specific in high titers ($1 \geq 32$). The five cases represented 10.4% of infants studied younger than six months. One child was born by cesarean section suggesting the possibility of other non oculogenital still undefined mechanism of transmission. Clinical symptoms and laboratory findings were characteristics of those described in *Chlamydia tr.* pneumonia. *Chlamydia trachomatis* must be considered an etiologic agent in infantile pneumonia specially in the first six months of life. The high specificity and sensitivity of the IIF makes this serologic test the best non-invasive method for diagnosis of *Chlamydia tr.* pneumonia currently available.

(Key words: pneumonia, *Chlamydia trachomatis*.)

1. Departamento de Pediatría. Hospital Roberto del Río.

Financiado por Grant Nº 0135 FONDECYT; Grant Nº 2343-8612 y Nº 2343-8722, DIB. Universidad de Chile.

La *Chlamydia trachomatis* representa una de las infecciones de transmisión sexual más frecuente, con prevalencia en mujeres variables entre 2 y 21%, según series nacionales y extranjeras¹⁻⁶. Los hijos de madres infectadas tienen

un riesgo de contraer la infección del orden del 50%^{1,3,7}; 22 a 35% de los casos corresponden a conjuntivitis y 3 a 20% a neumonitis, existiendo infección nasofaríngea asintomática en alrededor de un 20%^{1,8-10}.

Conociendo el papel etiológico asignado en la literatura extranjera a la *Chlamydia trachomatis* en las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) del lactante menor, y no existiendo en Chile estudios que adecuadamente demuestren su participación como agente causal, decidimos estudiarla en un grupo de lactantes menores hospitalizados con bronconeumonía. Este trabajo forma parte del estudio etiológico de las IRAB en lactantes menores de un año, realizado en los años 1986 a 1988, en 235 pacientes hospitalizados con bronquiolitis y/o bronconeumonía y 74 controles sanos de igual edad, cuyos resultados virológicos y bacteriológicos han sido recientemente publicados^{11,12}.

En la presente publicación se analizan los resultados de la investigación de *Chlamydia trachomatis* obtenidos en 80 lactantes con IRAB y 23 controles sanos, en todos los cuales se realizó estudio simultáneo de virus, bacteria e IgM específica anti-*Chlamydia trachomatis*. Nuestro objetivo es analizar los casos en que se detectó la *Chlamydia trachomatis* como agente patógeno, sus características clínicas, radiológicas y de laboratorio, así como discutir las principales técnicas diagnósticas que se emplean actualmente.

MATERIAL Y METODO

Todos los pacientes cumplían los requisitos exigidos de ser lactante menor de un año sin enfermedad crónica subyacente, cursando una IRAB, definida como una enfermedad aguda clínicamente compatible con una inflamación del parénquima pulmonar (estertores, crepitaciones), con o sin signos de obstrucción (sibilancias, hiperinsuflación) y evidencias de infiltrados o consolidación al examen radiológico, con una evolución de la enfermedad no mayor de 5 días y menos de 48 horas de hospitalización^{11,12}.

La investigación viral contempló la inmunofluorescencia en aspirado nasofaríngeo para virus respiratorio sincicial (VRS), adenovirus y parainfluenza tipo 3, el aislamiento en aspirado nasofaríngeo cultivado en células Hep 2 y células diploides de pulmón humano fetal, y el estudio serológico^{11,12}.

La investigación bacteriológica contó con el cultivo de secreción nasofaríngea, hemocultivos y búsqueda de antígenos bacterianos en orina por técnica de aglutinación por látex^{11,12}.

Para el diagnóstico etiológico de *Chlamydia trachomatis* se utilizó la técnica de inmunofluorescencia

indirecta^{13,14}, mediante un juego Chlamydia Spot I.F. Bio Mérieux®, cuyo fundamento consiste en exponer antígeno *Chlamydia trachomatis* contra suero del paciente, el que eventualmente contiene anticuerpos IgM específicos que se fijarán sobre dicho antígeno; luego se revelan estos anticuerpos por medio de una globulina anti-IgM humana, marcada con fluoresceína.

Con el objeto de determinar en forma cuantitativa la presencia de IgM específica anti-*Chlamydia*, se hicieron diluciones sucesivas del suero del paciente de 2 en 2: 1/8, 1/16, 1/32, etc. De cada dilución se depositó 20 µl en un portaobjeto del juego, que contiene antígeno *Chlamydia trachomatis* serotipo L2 cultivado en huevo, inactivado y prefijado. Luego de un período de incubación de 30 minutos en cámara húmeda a 37°C, los portaobjetos se lavaron y se cubrieron con 20 µl de solución portadora de globulina anti-IgM humana, marcada con fluoresceína; después de un nuevo período de incubación, similar al anterior, las preparaciones se observaron en un microscopio de luz ultravioleta. En caso de reacción positiva la preparación presenta el aspecto de cielo estrellado consistente en puntos verdes fluorescentes. Se consideraron diagnósticas las reacciones positivas en diluciones de 1:32 o más^{13,14,15}.

RESULTADOS

De los 80 enfermos con IRAB, 5 presentaron títulos elevados de IgM específica para *Chlamydia trachomatis* sobre 1:32, cuatro eran menores de dos meses y uno tenía cinco meses de edad (tabla 1). Ninguno de los controles presentó títulos positivos de IgM específica. Los casos detectados constituyen 6,2% (5/80) de los niños menores de un año, porcentaje que se eleva a 10,4% (5/48) si se consideran sólo los lactantes menores de seis meses. Todos los enfermos eran de sexo masculino y eutróficos, cuatro nacidos por vía vaginal y uno por cesárea, debido a estrechez pelviana, sin antecedente de rotura previa de membranas.

Tabla 1

Investigación *Chlamydia trachomatis* en 80 pacientes hospitalizados con IRAB
Títulos de IgM específica para C.T.
Reacción positiva: 5 casos

Edad (semanas)	Título
2	1/128
3	1/32
7	1/64
8	1/128
22	1/64

La duración de la enfermedad previa a la hospitalización varió entre 3 y 6 días, presentando todos historia de tos, en 2 casos de tipo coqueluchoideo, en accesos y con cianosis. El diagnóstico de ingreso en todos los niños fue bronconeumonía, en 2 de ellos asociado a síndrome bronquial obstructivo y en uno a conjuntivitis.

En el examen físico todos se presentaron afebriles, con polipnea y retracción torácica variables en intensidad, y con crepitaciones al examen pulmonar; en dos casos se auscultaron, además, sibilancias. Se observó secreción conjuntival purulenta en dos niños.

La radiografía de tórax mostró en los cinco enfermos signos de hiperinsuflación pulmonar y compromiso intersticial, observándose sólo en un caso imágenes de relleno alveolar con sombra de condensación y atelectasia en lóbulos inferior izquierdo y superior derecho.

En el hemograma el recuento de leucocitos fue inferior a $15.000/\text{mm}^3$ en cuatro niños y superior a esta cifra en un caso. Hubo eosinofilia absoluta sobre $500/\text{mm}^3$ en un solo niño.

Del estudio bacteriológico, los cultivos nasofaríngeos fueron irrelevantes en los cinco enfermos y tanto los hemocultivos como la búsqueda de antígenos bacterianos en orina fueron negativos en todos ellos. El estudio virológico demostró presencia de VRS asociado en tres enfermos.

La duración de la hospitalización varió entre 4 y 17 días.

COMENTARIO

La mayoría de los trabajos norteamericanos y japoneses señalan a la *Chlamydia trachomatis* como agente etiológico responsable de 20 a 60% de las IRAB del lactante menor de seis meses^{6, 16-20}, lo que parece bastante más alto que los 10,4% encontrados en este estudio; esta diferencia podría atribuirse a la mayor especificidad del método diagnóstico utilizado por nosotros, ya que en las series extranjeras se consideran resultados obtenidos ya sea por aislamiento o detección de antígeno, lo que incluye niños colonizados y no necesariamente infectados. Por otra parte, cabe señalar también que la prevalencia de mujeres infectadas en nuestro medio sería menos que en Norteamérica según el estudio de Burgos, que detectó 7% en un consultorio de enfermedades venéreas en Santiago².

Las principales características del cuadro clínico de neumonitis en lactantes menores, por *Chlamydia trachomatis*, clásicamente descritas por Beem y Saxon^{21, 22}, consisten en un comienzo gradual, curso afebril, con tos frecuentemente descrita como espasmódica. En el examen físico se encuentra taquipnea, crepitaciones pulmonares, raramente sibilancias, y existe el antecedente o presencia de conjuntivitis en la mitad de los casos. La radiografía de tórax muestra con frecuencia hiperinsuflación e infiltrados intersticiales; el laboratorio incluye recuento leucocitario normal, pero tendencia a la eosinofilia y aumento de las inmunoglobulinas séricas (tabla 2).

En nuestra serie, la forma de presentación de los casos detectados fue similar, en general, a lo informado por Beem y Saxon, pero cabe destacar que exceptuando la presencia de conjuntivitis en dos niños, el cuadro clínico no difiere del presentado por los otros pacientes del estudio con demostración de otras etiologías de IRAB. Este hecho concuerda con la literatura en general, en relación a que varios patógenos incluyendo VRS, Citomegalovirus, *Ureaplasma urealyticum*, *Bordetella pertussis*, *Pneumocystis carinii* y *Chlamydia trachomatis* pueden ser responsables de un cuadro clínico similar^{21, 23}.

El único caso con imágenes de condensación y atelectasia correspondió a un enfermo con VRS asociado, que evolucionó clínicamente como bronquiolitis grave, requiriendo ventilación mecánica por 6 días.

El hallazgo de VRS asociado a *Chlamydia trachomatis* en tres niños no sorprende, considerando que el estudio se efectuó en los meses fríos, con alta incidencia de IRAB y VRS. Trabajos recientes japoneses también reportan casos de IRAB en que se identifican ambos agentes^{24, 25}.

El nacimiento vía cesárea de uno de estos niños no debe llamar la atención, ya que existen en la literatura varias evidencias indirectas de que la *Chlamydia trachomatis* puede producir infección intrauterina, habiéndose comunicado casos de colonización por *Chlamydia tr.* en nacidos por cesárea, tanto en trabajos extranjeros como nacionales²⁶⁻²⁸. Además, se han reportado informes clínicos de infección en niños prepúberes y alta tasa de seropositividad en niños de 7 a 15 años, apreciablemente mayores que en preescolares, especulándose sobre mecanismos no oculogenitales de transmisión, que incluyen la

Tabla 2

Características de las neumonitis por *Chlamydia trachomatis* en lactantes*

Edad	3-12 semanas.
Tipo de comienzo	Gradual.
Fiebre	Ausente.
Tos	Espasmódica.
Examen respiratorio	Taquipnea. Crepitaciones pulmonares. Sibilancias escasas.
Conjuntivitis	Presente en la historia o al examen en la mitad de los casos.
Radiografía tórax	Infiltrados intersticiales. Hiperinsuflación.
Laboratorio	Eosinofilia. Aumento de IgG e IgM. Título de IgM específica anti-C.T. $\geq 1:32$.
Curso	Prolongado, semanas.

IgG : Inmunoglobulina G.

IgM : Inmunoglobulina M.

C.T. : *Chlamydia trachomatis*.

* Adaptado de Beem y Saxon, 1977^{21, 22}.

posibilidad de transmisión horizontal o la reactivación de una infección del período de lactante, no tratada, asintomática, que hubiera entrado en un período de latencia^{29, 30}.

Desde 1907, en que, por primera vez, se identificaron las inclusiones intracelulares, las técnicas diagnósticas para investigación de *Chlamydia tr.* han evolucionado pasando por el aislamiento en cultivos celulares hasta los actuales métodos inmunológicos. Sin embargo, la búsqueda de inclusiones intracelulares por tinción Giemsa o Papanicolaou, el aislamiento en cultivos de células Mc Coy o Hela y la detección de antígenos de *Chlamydia trachomatis* por inmunofluorescencia directa o ELISA, en secreción conjuntival y aspirado nasofaríngeo, tienen el inconveniente, para el estudio etiológico de IRAB, de que las muestras no provienen directamente del sitio afectado, por lo que estos métodos no necesariamente demuestran la infección pulmonar, ya que son positivos también en lactantes sólo colonizados^{13, 31}.

En los últimos años la técnica de probada utilidad que ha surgido en este campo, y que se destaca por su alta especificidad y sensibilidad, además de rapidez y bajo costo, es la inmunofluorescencia indirecta, la que es diagnóstica al detectar en suero títulos elevados de IgM

específica anti-*Chlamydia trachomatis*, o un alza en el título de IgG, en dos muestras pareadas^{13, 14, 32-34}. Un sólo título de IgG no tiene valor, particularmente en el lactante menor de un año, ya que estas globulinas pueden ser de origen materno por traspaso placentario, lo que no ocurre con la IgM, que es de mayor peso molecular^{33, 34}. La investigación de IgM específica anti-*Chlamydia trachomatis* por inmunofluorescencia indirecta es actualmente el método de elección en las IRAB, ya que el 100% de los casos infectados por *Chlamydia trachomatis* presentará títulos iguales o superiores a 1:32, mientras títulos menores corresponderán a pacientes sólo colonizados o con conjuntivitis^{14, 15, 32, 34}. Recientemente ha aparecido un nuevo método diagnóstico en base a la utilización de sonda genética para *Chlamydia trachomatis*³⁵.

Se concluye que la *Chlamydia trachomatis* es responsable en nuestro medio de un porcentaje no despreciable de las IRAB del lactante, alrededor de 10% en el menor de seis meses; no presenta un cuadro clínico claramente diferenciable de otros agentes etiológicos, por lo que debería investigarse siempre, especialmente en el lactante menor de seis meses y si existe el antecedente de conjuntivitis. Se destaca la utilidad

del serodiagnóstico por el método de inmunofluorescencia indirecta, dada su alta especificidad y sensibilidad.

RESUMEN

Se analizan 5 casos de IRAB asociada a *Chlamydia trachomatis* (C.T.), detectados en un estudio de 80 lactantes menores de 1 año, hospitalizados con IRAB, sometidos a investigación simultánea de virus, bacteria y determinación de títulos séricos de IgM específica anti-CT, mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), técnica probablemente específica con títulos $\geq 1:32$. Los casos, todos menores de 5 meses de edad, constituyen el 10,4% de los lactantes estudiados menores de 6 meses. El nacimiento vía cesárea de uno de ellos plantea mecanismos de transmisión no oculogenitales. Las características clínicas, radiológicas y de laboratorio se asemejan en general a lo clásicamente descrito. La *Chlamydia trachomatis* representa en nuestro medio un porcentaje no despreciable de la etiología de las IRAB, particularmente en el lactante menor de 6 meses. Se destaca el serodiagnóstico mediante IFI por su alta especificidad y sensibilidad.

(Palabras clave: Chlamydia trachomatis, infecciones respiratorias bajas, neumonía.)

REFERENCIAS

1. Frommelt G., Rothemberg R. et al.: Chlamydial infection of mothers and their infants. *J Pediatr* 1979; 85: 28-32.
2. Burgos G. y cols.: Estudio de 100 mujeres controladas en Policlínica de Enfermedades Venéreas. I Congreso Soc. Chilena de Infectología, Santiago, 1984.
3. Hammerschlag M., Anderka M. et al.: Prospective study of maternal and infantile infection with *Chlamydia trachomatis*. *Pediatrics* 1979; 64: 142-147.
4. Judson F.N.: Epidemiology and control of nongonococcal urethritis and genital Chlamydial infections. A Review Sex. Transm. Dis. 1981; 8: 117-126.
5. Grayston J.T., Wang S.P.: New knowledge of Chlamydiae and the diseases they cause. *J Infect Dis* 1975; 132: 87-105.
6. Alexander E.R., Harrison H.R.: Role of *Chlamydia trachomatis* in perinatal infection. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 713-719.
7. Schachter J., Grossman et al.: Prospective study of Chlamydial infection in neonates. *Lancet* 1979; 2: 377-380.
8. Hammerschlag M.: Infecciones por *Chlamydia*. *Pediatr Rev* 1983; 1: 95-103.
9. Heggie A.D., Lumicao G.G., Stuart L.A. et al.: *Chlamydia trachomatis* infection in mothers and infants. *Am J Dis Child* 1981; 135: 507-511.
10. Wilfert C.M., Gutman L.T.: *Chlamydia trachomatis* infections of infants and children. *Adv Pediatr* 1986; 33: 49-76.
11. Escobar A.M., Martínez F., Ceruti E. et al.: Etiología de las infecciones respiratorias agudas del tracto respiratorio bajo (IRAB) en lactantes hospitalizados. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59: 349-353.
12. Martínez F., Escobar A.M., Ceruti E., Díaz A., Fariás P.: Etiología de las infecciones agudas del tracto respiratorio bajo en lactantes hospitalizados: Antígenos bacterianos. *Rev Chil Pediatr* 1989; 60: 76-79.
13. Schachter J., Grossman M., Azimi P.H.: Serology of *Chlamydia trachomatis* in infants. *J Infect Dis* 1982; 146: 530-535.
14. Wang S.P., Grayston J.T.: Microimmunofluorescence antibody responses in *Chlamydia trachomatis* infection: a review. In: Marich P.A., Holmes K.K., Oriel J.D. eds. *Chlamydial infections*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982: 301-316.
15. Retting P.J.: Chlamydial infections in pediatrics: diagnostic and therapeutic considerations. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 158-162.
16. Hammerschlag M.R., Chandler J.W., Alexander E.R. et al.: Longitudinal studies of Chlamydial infections in the first year of life. *Pediatric Infect Dis* 1984; 73: 569-572.
17. Schachter J., Lum L., Gooding C.A. et al.: Pneumonitis following inclusion blennorrhoea. *J Pediatr* 1975; 87: 779-780.
18. Numazaki K., Chiba S., Yamanaka T. et al.: Isolation of *Chlamydia trachomatis* from Japanese infants with pneumonia. *Acta Paediatr Jpn* 1983; 25: 249-253.
19. Numazaki K., Chiba S., Yamanaka T. et al.: Pneumonia due to *Chlamydia trachomatis* in Japanese. *Tohoku J Exp Med* 1984; 143: 413-420.
20. Harrison H.K., English M.G., Lee C.K. et al.: *Chlamydia trachomatis* infant pneumonitis: comparison with matched controls and other infants pneumonitis. *N Engl J Med* 1978; 298: 702-708.
21. Beem M.O., Saxon E.M.: Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infant infected with *Chlamydia trachomatis*. *N Engl J Med* 1977; 296: 306-310.
22. Tittle M.A., Beem M.O., Saxon E.M.: Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age. *Pediatrics* 1979; 63: 192-197.
23. Stagno S., Bransfield D.M., Brown M.B. et al.: Infant pneumonitis associated with Citomegalovirus, *Chlamydia*, *Pneumocystis* and *Ureaplasma*: a prospective study. *Pediatrics* 1981; 68: 322-329.
24. Meguro H., Arimatsu O., Shirashi H. et al.: Bacterial superinfection in RSV lower respiratory tract

- illnesses and the epidemiology of *Chlamydia trachomatis* pneumonitis of infants in Tokyo. *Acta Paediatr Jpn* 1988; 30: 247-252.
25. Chiba S., Chiba Y., Numazaki K. et al.: Pulmonary infections with respiratory syncytial virus and *Chlamydia trachomatis* in early infancy. *Acta Paediatr Jpn* 1988; 30: 225-230.
26. Givner P.A., Rennels M.B., Woodward C.L. et al.: *Chlamydia trachomatis* infection in infants delivered by cesarean section. *Pediatrics* 1981; 68: 420-421.
27. Mardh P.A., Johansson P.J., Svenningsen N.: Intrauterine lung infection with *Chlamydia trachomatis* in a premature infant. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 569-572.
28. Lagos R., Goldenberg E. y cols.: Hallazgo de *Chlamydia trachomatis* por inmunofluorescencia directa en lactantes menores de 4 meses con neumo-patías agudas: traducción clínica, radiológica y hematológica. *Rev Pediatr* 1987; 30: 241-248.
29. Black S.B., Grossman M., Cles L. et al.: Serologic evidence of *Chlamydial* infection in children. *J Pediatr* 1981; 98: 65-67.
30. San Joaquin V.H., Retting P.J., Newton J.Y. et al.: Prevalence of *Chlamydial* antibodies in children. *Am J Dis Child* 1982; 136: 425-427.
31. Martinez M.A., Pinto M.E.: Procedimientos de diagnóstico de *Chlamydias*. *Rev Ch Infectología* 1984; 2: 128-131.
32. Marton A., Szirmai Z., Szever Z. et al.: Serological studies in *Chlamydia trachomatis* associated pneumonia of infants. *Acta Microbiol Hung* 1986; 33: 51-54.
33. Puolakkainen M., Saikku P., Leinonen M. et al.: *Chlamydial* pneumonitis and its serodiagnosis in infants. *J Infect Dis* 1984; 149: 598-604.
34. Schachter J., Grossman M., Sweet R.L. et al.: Prospective study of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis*; *JAMA* 1986; 255: 3374-3377.
35. Shaw S.B., Harper M.E., Lawrence T.G. et al.: A rapid DNA probe assay for the specific detection of *Chlamydia trachomatis* in clinical specimens (abstract C-321). In Abstracts of the 87th Annual Meeting of the American Society for Microbiology, Atlanta, 1987.