

## Identificación de *Chlamydia trachomatis* en encefalitis humana en México

Jimenez-Estrada J.M.<sup>1</sup>, Servín-Monroy O.A.<sup>2</sup>, Delgado-Urbina C.<sup>3</sup>, Vázquez-Campusano R.<sup>4</sup>, Velázquez-Quiroz I.<sup>5</sup>, Saldivar-Gómez A.<sup>6</sup>,  
Ramírez-Hernández D.G.<sup>7</sup>, Guerra-Infante F.M.<sup>8</sup>

Instituto de Salud del Estado de México<sup>1,3,5,6,7</sup>  
IMSS<sup>2</sup>  
Indre<sup>4</sup>  
InPER<sup>8</sup>

### Resumen

Las encefalitis tienen una etiología multifactorial. No obstante este signo solo adquiere importancia cuando en el cuadro clínico se sospecha la presencia de un virus principalmente el virus rábico. En el presente estudio se reporta la presencia de un caso de encefalitis de origen bacteriano, en el cual el agente etiológico identificado fue *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*). *C. trachomatis* está relacionada con una amplia gama de enfermedades en el hombre: artritis, infecciones oculares, infecciones genitales, enfermedad inflamatoria de la pelvis (PID). Sin embargo existen escasos reportes en los cuales relacionan la presencia de *Chlamydia trachomatis* con encefalitis.<sup>2,3,4,5</sup> Por lo que es posible considerar a este patógeno como un agente diferencial en el diagnóstico de encefalitis.

**Palabras clave:** *Chlamydia trachomatis*, Encefalitis, rabia, Prueba de Inmunofluorescencia Directa.

### Reporte de caso

Paciente masculino de 33 años de ocupación entrenador de perros de guardia y protección, casado, con múltiples parejas sexuales, sexo sin protección, alcoholismo ocasional y no refiere tabaquismo, no reporta alergia a antibióticos (penicilina). Así mismo existe el antecedente que el paciente se auto-medicaba mediante la utilización de cortico-esteroides (dexametasona) de manera crónica (por más de 2 años) debido a un proceso de artritis. El día 29 de diciembre de 2008 refiere agresión de un perro en el dorso de la mano derecha (MSD) por un perro que estaba en tratamiento médico-veterinario. El paciente solo refiere lavado del MSD con agua y jabón y no tiene antecedentes de vacunación antirrábica previa ni después de la agresión. Inicia el 31 de enero de 2009 con un cuadro de gripa común (fiebre, disfagia), por lo que inicia la automedicación con Ac. Acetil-salicílico (tableta de 500mg) y antibiótico benzilpenicilina, 800,000UI/Intramuscular (IM), presentando rash (comezón) cutáneo el cual minutos después desaparece, y dos horas más tarde presenta crisis convulsiva. El día 03 de febrero presenta cefalea tipo pulsátil por la mañana, permaneciendo así durante el resto del día en su trabajo. Por la noche refiere agresividad, incoherencia, desorientación y posteriormente somnolencia. El día 04 de febrero refiere cefalea intensa dolor en la región occipital, presentó desorientación y agresividad. Ingresando al servicio de urgencias ese mismo día, agrade a compañeros de trabajo durante el trayecto al hospital. Signos presentados en la sala de urgencias fueron: Temperatura corporal 38.8°C, Presión arterial (AP) 140/90,

Frecuencia cardíaca (CF) 120, Frecuencia respiratoria (RF), 28, Peso corporal (We) 66 kg, Talla 1.71m, el paciente se encontraba desorientado, agresivo, distraía, náusea y vómito (saliva), reflejo pupilar 2.5, rigidez de nuca. Los diagnósticos presuntivos son: Neuroinfección, Encefalitis Rábica, Artritis y Síndrome de Cushing.

Los estudios de laboratorio practicados el día 04 establecen Glucosa (Glu) 107mg/dL; Urea (Ur) 44.9mg/dL; Nitrógeno Ureico en Sangre (BUN) 21mg/dL; Bilirrubinas totales (Bt) 0.5mg/dL; Bilirrubinas directas (BD) 0.2mg/dL; Bilirrubinas Indirectas (BI) 0.3mg/dL; Aspartato Aminotransferasa (AST), 22mg/dL; Alanino Aminotransferasa (ALT) 20mg/dL. Na 142mg/dL, K 4.02mg/dL; Cl 107mg/dL; Deshidrogenasa Láctica (DHL) 237 UI/L; Hemoglobina (Hb) 14.4 mg/dL; Hematocrito (Hto) 44.4 %; Leucocitos (Leu) 9.1 mm<sup>3</sup>; Neutrófilos (NÓ) 83.8% Linfocitos (Lin) 10.1% prueba de VIH negativo. El día 06 se le realiza una tomografía de encéfalo sin alteraciones patológicas. El día 08 el paciente se reporta como irritable, agresivo, y alteraciones psicomotoriz. El día 09 de febrero presenta cefalea, aerofobia, fofobia, hipersecreción salival, y disfagia. El día 10 persiste la cefalea. Debido a que no cuenta con profilaxis antirrábica se administra Gammaglobulina antirrábica 20UI/Kg, esquema antirrábico tardío, El día 11 se le toma una muestra de líquido cefalorraquídeo (CSF), se observaba turbio, 1000 células/QL, eritrocitos 2 células/μL, 65% de polimorfos nucleares (PMN), la prueba de tinta china para determinación de levaduras (micosis) negativa. El día 12 fueron enviadas al Laboratorio Estatal de Salud Pública del Instituto de Salud del Estado de México (LESP/ISEM) muestras de Cuero Cabelludo, Improntas de Ojo, CSF y saliva. En las muestras de Impronta

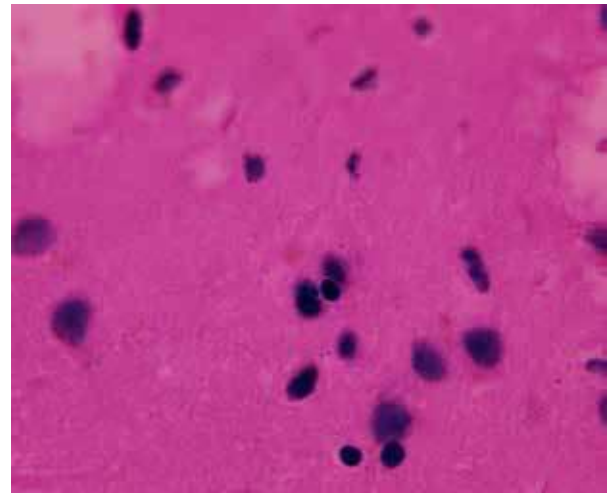


de ojo y cuero cabelludo se procedió a realizar la prueba de Inmunofluorescencia Directa ("Rabies DFA reagent" (Cat. No. 5100, Light Diagnostics™ Livingstone UK), de acuerdo a la NOM-011-SSA2-1993,<sup>6</sup> para determinar la presencia de antígeno rábico resultando negativo a la prueba, así mismo las muestras de CSF y la saliva fueron inoculados en ratón lactante (4 ratones por cada muestra] con sacrificio periódico cada 7 días), para diagnóstico diferencial de rabia. El día 19, fue realizada la prueba de Tomografía Axial Computarizada (TAC) en la cual se observó aumento en la densidad a nivel de la Cisura interhemisférica compatible con un proceso inflamatorio meníngeo así como una leve dilatación del tercer ventrículo, que establece hipertensión endo-craneana severa y daño difuso en ambos hemisferios de origen infeccioso de origen bacteriano iniciando el tratamiento con esquema antimicrobiano de 8 días. En el expediente registran una nota de neurología así mismo le fueron realizados otros estudios toxicológicos, *Treponema pallidum*, *Leptospira* spp, y *Mycobacterias* resultaron negativas. El día 25 de febrero aumenta la presión endo-craneana, administración de antibióticos (cefalosporinas 3ª y 4ª generación), el reporte del laboratorio es Glu. 209 mg/dL, Urea 27mg/dL, BUN 13 mg/dL, Cr 1.3 mg/dL, K 2.98 mg/dL, Hb. 13.5, Hematocrito 40%, Leucocitos 12,600 mm<sup>3</sup>, NØ 93%. Linfopenia 3.7% (presuntivo de un proceso infeccioso bacteriano). Para el día 05 de marzo de 2009, la prueba resulta negativa, sin embargo el paciente fallece ese mismo día. El encéfalo del paciente es remitido al LESP/ISEM con diagnóstico presuntivo de encefalitis por virus rábico. Procediendo a realizar el diagnóstico de detección de antígeno rábico de acuerdo a la NOM-011-SSA2-1993,<sup>6</sup> resultando negativo a la prueba.

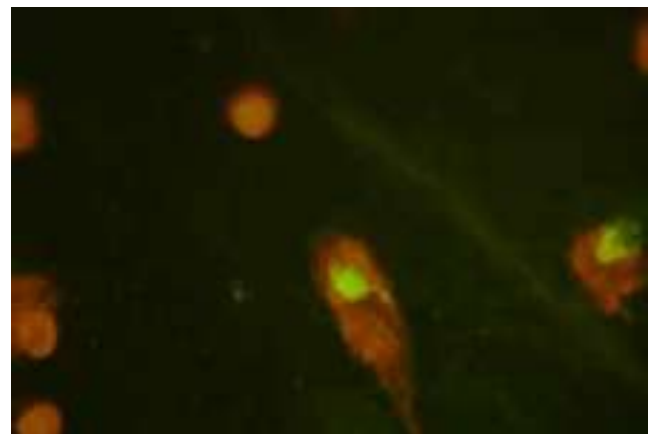
Fueron realizados estudios de histopatología en el hemisferio derecho, el cual fue fijado en formol al 10% y solución buffer de fosfatos (PBS) durante 15 días, embebidos en parafina, y los cortes histopatológicos de 10 micras de grosor, de las porciones: Ganglios basales (Gb), tálamo (TI), hipotálamo (Htl), corteza frontal (Cf), parietal (Cp), occipital (Co), cerebelo (Cr), aracnoides (Ar), Polígono de Willis, Espacios de Virchow-Robin, Asta de Amón, fueron teñidas por la tinción de Hematoloxilina - Eosina (H&E). En las observaciones de los diferentes cortes se observó la presencia de necrosis aislada de neuronas en Gb, TI. Cromatolisis en el Htl, mientras que en los diferentes cortes de la corteza (Cf, Cp, Co) observó Gliosis y oligodendroglia sin embargo se observan inclusiones intracitoplasmáticas en la Cf (*figura 1*), mientras que en el Cr se observaron las células de Purkinje con necrosis aislada, así mismo en la Aracnoides, en el espacio de Virchow-Robin, Asta de Amón se observan manguitos perivasculares por polimórfos nucleares y linfocitos, escasos linfocitos en el polígono de Willis. El diagnóstico presuntivo fue realizado mediante la prueba de Inmunofluorescencia Directa (IFA) IMAGEN© *Chlamydia* (DakoCytomation California USA), las pruebas fueron realizadas en improntas de las regiones cerebrales antes mencionadas observándose la presencia de Cuerpos de Inclusión intracitoplasmática (Cuerpos Reticulares [RB]) en las células de la corteza frontal (*figura 2*). Debido a los antecedentes que existían de artritis y múltiples parejas sexuales se realizó la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la determinación de *Chlamydia trachomatis* (*C trachomatis*). De acuerdo al protocolo desarrollado por Dutilh et al.,

1989<sup>7</sup> fue obtenido el Acido Desoxirribonucleico (DNA) de diferentes porciones del encéfalo, y fueron utilizadas las secuencias (5'-GCCGCTTTGAGTTCTGCTTCCTC-3'; 3'-CCAAGTGGTGCAAGGATCGCA-5') obteniendo un amplicon de 129 pb. Las porciones identificadas como Cf y Cp, resultaron positivas para la determinación *C trachomatis* por la prueba de PCR. Mediante el desarrollo del método de Microscopía Electrónica (ME) de las porciones identificadas como positivas por PCR, Cuerpos Elementales (CE) fueron identificados (*figura 3*).

**Figura 1.** Fotografía de un Corte histopatológico de la corteza frontal (Cf) teñida con H&E. La fecha indica la inclusión intracitoplasmática (EB) 40X.

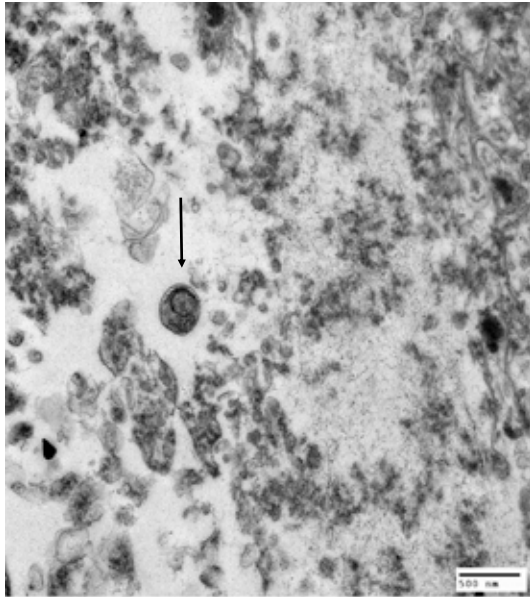


**Figura 2.** Fotografía de impronta de la corteza Cerebral, con la prueba de IFA y la utilización de louduro de Propidio como contraste. Inclusion intracitoplasmática de *Chlamydia trachomatis* a 40X





**Figura 3.** Fotografía de microscopio electrónico de una sección de las meninges cerebrales. La flecha indica la presencia de CE. HV=60kV, AMT Camera System.



## Discusión

*Chlamydia trachomatis* es ampliamente conocida como una de las principales causas de enfermedades del sistema genito-urinario, así como de artritis (Síndrome de Reiter) y conjuntivitis.<sup>1,8,9,10</sup> Sin embargo, existen escasos reportes médicos que describen afecciones neurológicas relacionada con *C. trachomatis*.<sup>2,3,4,5</sup> En este reporte se ilustra el caso de un paciente con antecedentes de artritis (sin causa etiológica identificada) y consumo crónico de corticoesteroides (dexametasona). La dexametasona inhibe la presencia de la Prostaglandina E2 (PGE2) y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) en el nivel de transcripción.<sup>11</sup> El TNF inhibe el crecimiento de *Chlamydia* spp,<sup>12,13</sup> por la activación de la enzima 2-3 indol dioxigenasa. Esta enzima tiene acción sobre el metabolismo del triptófano, que es un aminoácido necesario para el crecimiento de *Chlamydia*. Por lo que un TNF deficiente puede ser el precursor de *Chlamydia trachomatis* activa.<sup>14</sup>

Otros estudios realizados en la familia de las *Chlamydeacea* han revelado, que los CE sobreviven al proceso de fagocitosis de los monocitos permaneciendo de manera crónica.<sup>15</sup> Así mismo los CE migran junto con los monocitos hacia diferentes tejidos del cuerpo humano.<sup>16</sup> De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, los Astrocitos fueron las células en las cuales se observaron las inclusiones intracitoplasmáticas. La función fisiológica que tienen los Astrocitos es de soporte estructural para la neurona, lo que permite tener una relación muy estrecha con el sistema ventricular y vascular del cerebro.<sup>17,18</sup> Esta información es compatible con la observada con Levitt et al., 1986 en la cual establece que el Astrocito es la célula en donde principalmente se desarrolla la inclusión intracitoplasmática por *Chlamydia trachomatis*.<sup>17</sup>

## Conclusión

Es posible considerar en el diagnóstico diferencial a *Chlamydia trachomatis* como patógeno causal de encefalitis.

## Referencias bibliográficas

- Ridgway GL. Chlamydial infections in man. Postgraduate Medical Journal. 1986; 62: 249-253.
- Korman TM, Turnidge JD, Grayson ML. Neurological complications of Chlamydial infections: Case report and review. Clinical Infectious Diseases. 1997; 25: 847-851.
- Goldman JM, McIntosh CS, Calver GP, Perinapanayagam RM. Meningoencephalitis associated with *Chlamydia trachomatis* infection. British Medical Journal. 1983; 286: 517-518.
- Hawkins DA, Thomas BJ, Munday PE. Meningoencephalitis associated with *Chlamydia trachomatis* infection. British Medical Journal. 1983; 286: 1146.
- Hernández-Trejo M, López-Hurtado M, Flores-Medina S, de Haro-Cruz MJ, Guerra-Infante FM. Uncommon cause of late neonatal death with refractory respiratory distress syndrome. Acta Paediatrica. 2007; 96: 139-140.
- Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-011-SSA2-1993. Para la prevención y Control de la Rabia, Publicada el 25 de Enero de 1995 [http://dof.gob.mx/nota\_detalle.php?codigo=5202174&fecha=26/07/2011] consultada el 02 de Febrero de 2012.
- Dutilh B, Bebear C, Rodríguez P, Vekris A, Bonnet J, Garret M. Specific amplification of a DNA sequence common to all *Chlamydia trachomatis* serovars using the polymerase chain reaction. Res Microbiol. 1989; 140: 7-16.
- Carter JD, Gérard HC, Espinoza LR, Ricca LR, Valeriano J, Snelgrove J, Oszust C, Vasey FB and Hudson AP. Chlamydiae as etiologic agents in chronic undifferentiated spondylarthritis. Arthritis and Rheumatism. 2009; 60: 1311-1316.
- Sieper J, Braun J, and Kinglsey GH. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. Arthritis and Rheumatism. 2000; 43: 720-734.
- Gerard HC, Stanich JA, Witthum-Hudson JA, Schumacher HR, Carter JD, Hudson AP. Patients with Chlamydia-associated arthritis have ocular (trachoma), not genital, serovars of *C. trachomatis* in synovial tissue. Microbial Pathogenesis. 2010; 48: 62-68.
- Manor E, Schmitz E, Sarov I. TNF and PGE2 in human monocyte-derived macrophages infected with *Chlamydia trachomatis* Mediators of Inflammation. 1993; 2: 367-371.
- Shemer -Avi Y, Wallach D, Sarov I. Inhibition of *Chlamydia trachomatis* growth by recombinant tumor necrosis factor. Infection and Immunity. 1988; 56: 2503-2506.
- Ishihara T, Aga M, Hino K, Ushio C, Taniguchi M, Iwaki K, Ikeda M, and Kurimoto M. Inhibition of *Chlamydia trachomatis* growth by human interferon: mechanisms and synergistic effect with interferon and tumor necrosis factor. Biomedical Research. 2005; 26: 179-185.
- Ibana JA, Belland RJ, Zea AH, Schust DJ, Nagamastu T, AbdelRahman YM, Tate DJ, Beatty WL, Aivar AA, Quayle AJ. Inhibition of indoleamine 2,3 dioxigenase activity by levo-1-methyl tryptophan blocks gamma interferon-induced *Chlamydia trachomatis* persistence in human epithelial cells. 2011. Infect Immun. 79: 4425-4437.
- Bellmann-Weiler R, Martinz V, Kurz K, Engl S, Feistritzer C, Fuchus D, Rupp J, Paldanius M, Weiss G. Divergent modulation of *Chlamydia pneumoniae* infection cycle in human monocytic and endothelial cells by iron, tryptophan availability and interferon gamma. Immunobiology. 2010; 842-848.
- Contini C, Seraceni S, Cultrera R, Castellazi M, Granierui E, Fainardi E. Chlamydia pneumoniae infection and Its role in Neurological Disorders. 2010. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. ID 273573. Doi: 10.1155/2010/273573.
- Levitt D, Danen R, Levitt P. Selective infection of astrocytes by *Chlamydia trachomatis* in primary mixed neuron-glial cell cultures. Infection and Immunity. 1986; 54: 913-916.
- Boelen E, Steinbusch HW, Pronk I, Grauls G, Rennert P, Bailly V, Bruggeman CA, Stassen FR. Inflammatory responses following *Chlamydia pneumoniae* infection of glial cells. 2007. Eur J Neurosci. 25: 753-760.