



# *Ureaplasma urealyticum* y síndrome pertusoide

A. Ferrer Marcelles<sup>a</sup>, F.A. Moraga-Llop<sup>b</sup>, A. Andreu Domingo<sup>a</sup> y M.T. Martín Gómez<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Microbiología y <sup>b</sup>Pediatría. Hospitals Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

(*An Esp. Pediatr* 2000; 52: 238-241)

## Objetivo

*Ureaplasma urealyticum* se asocia a afección respiratoria en el recién nacido y prematuro. Sin embargo, pocos estudios abordan esta asociación en el período del lactante o en la primera infancia. Por ello, se ha realizado una valoración clínica de los pacientes que presentaban tos pertusoide y aislamiento en el aspirado nasofaríngeo de *U. urealyticum*.

## Métodos

Durante un período de 11 años se procesaron 1.063 muestras de aspirado nasofaríngeo de 905 niños con síndrome pertusoide, investigándose la presencia de *Bordetella* spp., otras bacterias, virus y micoplasmas. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con cultivo positivo a *U. urealyticum* según un protocolo preestablecido.

## Resultados

*U. urealyticum* se aisló del aspirado nasofaríngeo en 26 pacientes con una mediana de edad de 5 meses (rango: 23 días-22 meses). La edad gestacional en 9 pacientes fue inferior a las 37 semanas. Todos los pacientes fueron hospitalizados con un cuadro de tos pertusoide, que se asoció a dificultad respiratoria con broncospasmo en 18 niños (69,2%). Doce pacientes (46,1%) tuvieron fiebre y 15 (57,7%) linfocitosis (media: 8.635/ $\mu$ l). La radiografía simple de tórax estaba alterada en 18 pacientes (69,2%), que presentaron hiperinsuflación aérea con o sin atelectasias. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente. *U. urealyticum* se asoció a otro microorganismo en 16 pacientes (61,5%): en 9 a bacterias (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. pertussis* y *M. catarrhalis*), en 5 a virus (virus respiratorio sincitial, citomegalovirus, adenovirus y enterovirus) y en 2 muestras a ambos (virus respiratorio sincitial con *S. pneumoniae* y *B. pertussis*, respectivamente).

## Conclusiones

No creemos que *U. urealyticum* pueda ser considerado claramente como agente etiológico en el síndrome pertusoide, ya que en el 61,5% de los pacientes su aislamiento coincidió con otros microorganismos primaria o poten-

cialmente patógenos. Serían necesarios nuevos estudios que permitan establecer la patogenidad de este microorganismo fuera del período neonatal.

## Palabras clave:

*U. urealyticum*. Síndrome pertusoide.

## UREAPLASMA UREALYTICUM AND PERTUSSIS-LIKE SYNDROME

### Background

*Ureaplasma urealyticum* is associated with respiratory pathology in the neonates and preterm neonates. However, this association has been poorly studied in infants and during early infancy. To address this issue, a clinic evaluation of patients with whooping cough and isolation of *U. urealyticum* in their nasopharyngeal aspirates has been done.

### Methods

Over a period of 11 years, 1063 nasopharyngeal aspirates from 905 infants were studied. Clinical samples were cultured for *Bordetella* spp., other bacteria, viruses and mycoplasma. Data of patients with positive cultures for *U. urealyticum* were obtained from clinical records.

### Result

*U. urealyticum* was isolated from 26 patients with a median age of 5 months (range: 23 days-22 months). The gestational age of 9 patients (34.6%) was less than 37 weeks. All the patients were hospitalised because of pertussis-like syndrome, which was associated with respiratory distress due to bronchospasm in 18 patients (69.2%). Twelve patients (46.1%) had fever and 15 (57.7%) showed lymphocytosis. The chest roentgenogram was abnormal in 18 patients (69.2%): pulmonary hyperaeration, with or without atelectasis. Clinical evolution was good in all patients. In 16 patients (61.5%) *U. urealyticum* was isolated together with other microorganisms: in 9 samples with bacteria (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. pertussis*, *M. catarrhalis*), in 5 with viruses (respiratory syncytial virus, cytomegalovirus, adenovirus, enterovirus) and in 2 samples with respiratory syncytial virus and *S. pneumoniae* and *B. pertussis* respectively.

**Correspondencia:** Dra. A. Ferrer. Servei de Microbiologia. Hospital Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido en marzo de 1999.

Aceptado para su publicación en enero de 2000.

## Conclusions

**Likely *U. urealyticum* cannot be considered clearly as the etiologic agent of whooping cough, mainly because in the 61.5% of patients *U. urealyticum* has been isolated together with other microorganisms considered pathogens or potentially pathogens. Future studies would be necessary in order to establish the pathogenic role of *U. urealyticum* after the neonatal period.**

## INTRODUCCIÓN

*Ureaplasma urealyticum* se ha aislado en la flora genitourinaria, rectal y nasofaríngea de personas sanas, y también, en condiciones patológicas, de pulmón, amnios, endometrio, trompas de Falopio, próstata, epidídimo, sangre y articulaciones<sup>1-2</sup>. Aunque son frecuentes las referencias respecto a la participación de *U. urealyticum* en la patología broncopulmonar del recién nacido y sobre todo en los prematuros<sup>3-6</sup>, son escasas en el resto de la población infantil<sup>7-9</sup>.

La tos ferina es una enfermedad infecciosa producida por *Bordetella pertussis*. Existen cuadros clínicos similares a la tos ferina que se engloban bajo la denominación de síndrome pertusoide, aunque por lo general de intensidad más leve y duración más corta, causados por otros microorganismos: otras especies del género *Bordetella* spp., otras bacterias y distintos virus<sup>10-12</sup>. Se han estudiado retrospectivamente los aislamientos de *U. urealyticum* en niños con síndrome pertusoide durante un período de 11 años (1988-1998), para valorar su posible papel en la producción de dicho cuadro clínico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Durante los 11 años del estudio se procesaron un total de 1.063 muestras de aspirado nasofaríngeo de 905 niños con síndrome pertusoide, investigándose: *Bordetella* spp., otras bacterias potencialmente patógenas –como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*–, micoplasmas y virus. La investigación viral se realizó por siembra en cultivos celulares que permitían el aislamiento de virus respiratorio sincitial, adenovirus, enterovirus, herpes y citomegalovirus. Al mismo tiempo, se procesaron las muestras por inmunofluorescencia para la detección rápida de virus respiratorio sincitial.

Para el estudio de *U. urealyticum* las muestras de aspirado nasofaríngeo se inocularon en caldo U9B, e inmediatamente 3 gotas de este caldo se sembraron en una placa de agar A7B, incubándose a 37 °C en atmósfera anaerobia durante 48 h, tras lo cual se efectuó su lectura al microscopio (objetivo ×10). La visualización de colonias redondas de 15-30 µm de diámetro, sin morfología de huevo frito y de un color casi negro, son características y diagnósticas de *U. urealyticum*. A su vez, el caldo U9B se incubó a 37 °C en atmósfera aerobia y

en el momento en que se observó un viraje del medio a color rojo, característico de *U. urealyticum*, o en su defecto a las 48 h de incubación, se inocularon 3 gotas de caldo U9B en agar A7B, procediéndose posteriormente a su examen microscópico.

Se recogieron de las historias clínicas los siguientes datos: sexo, edad, edad gestacional, manifestaciones clínicas, hemograma, radiografía de tórax, evolución y tratamiento.

## RESULTADOS

*U. urealyticum* se aisló en 26 muestras de aspirado nasofaríngeo, representando un 2,4% de positividad sobre el total de muestras procesadas y un 4,2% sobre el total de muestras positivas.

*U. urealyticum* se asoció en 16 muestras (61,5%) a otros microorganismos potencialmente patógenos (tabla 1), en 11 muestras a un microorganismo y en 5 muestras a dos microorganismos.

Las muestras correspondían a 26 pacientes (15 varones y 11 mujeres) con una mediana de edad de 5 meses (rango: 23 días-22 meses); en 9 de ellos (34,6%) la edad gestacional fue inferior a 37 semanas. Veintitrés correspondían a un parto vaginal y 3 a cesárea por una rotura espontánea de membranas. Las manifestaciones clínicas encontradas en el momento del ingreso, además de tos pertusoide, fueron: distrés respiratorio por broncospaso en 18 pacientes (69,2%) y por laringitis en uno (3,8%), y fiebre en 12 enfermos (46,1%).

En los exámenes complementarios destacó en el hemograma una cifra media de leucocitos totales de 13.756/µl (rango: 6.590-29.500/µl), siendo en 8 pacientes mayor de 15.000/µl. La cifra media de linfocitos fue 8.635/µl, siendo en 15 pacientes (57,7%) superior a 7.000/µl.

La radiografía de tórax objetivó signos patológicos en 18 pacientes (69,2%), con hiperinsuflación aérea acom-

TABLA 1. Microorganismos asociados al aislamiento de *U. urealyticum*

	N
<i>U. urealyticum</i> con	
<i>B. pertussis</i>	3
<i>M. catarrhalis</i>	2
<i>H. influenzae</i>	1
Virus respiratorio sincitial	2
Citomegalovirus	1
Adenovirus	1
Enterovirus	1
<i>U. urealyticum</i> con	
<i>S. pneumoniae</i> - <i>H. influenzae</i>	3
<i>S. pneumoniae</i> - virus respiratorio sincitial	1
<i>B. pertussis</i> - virus respiratorio sincitial	1

N: número de casos.

pañada de atelectasias (50%). En los 18 pacientes con broncospasmo se administró terapéutica inhalatoria con broncodilatadores. Hubo 20 pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano (cefalosporinas y/o macrólidos). Los 26 pacientes tuvieron buena evolución clínica.

## DISCUSIÓN

Los 26 pacientes estudiados tenían una mediana de edad de 5 meses y sólo 7 tenían menos de 3 meses, por lo que es difícil comparar nuestro estudio con los existentes en la bibliografía, ya que la mayoría de ellos estudian el papel etiológico de *U. urealyticum* en niños prematuros y en lactantes de menos de 3 meses de edad, encontrando una asociación significativa entre la colonización por *U. urealyticum* del tracto respiratorio inferior en los recién nacidos pretérmino y de bajo peso y el desarrollo posterior de enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar<sup>3,13-17</sup>. En contraste con esta afirmación, otros autores dudan de su papel etiológico en la patología pulmonar del neonato<sup>18-20</sup>.

En 9 de nuestros pacientes (34,6%) la edad gestacional era inferior a las 37 semanas, y 3 de ellos habían sido diagnosticados de displasia broncopulmonar; en uno de estos 3 enfermos se aisló *U. urealyticum* en cultivo puro, y en los otros 2 asociado a citomegalovirus y enterovirus, respectivamente.

Se ha realizado una búsqueda en MEDLINE desde enero de 1982 hasta julio de 1999, sin hallar ninguna referencia que relacionara el aislamiento de *U. urealyticum* con el síndrome pertusoide. En algunos trabajos se ha asociado *U. urealyticum* con cuadros de bronquiolititis y bronquitis en una población de edad similar a la nuestra, como en el de Reina et al<sup>7</sup>, que describen 2 casos de bronquiolititis en 2 niños de 4 y 5 meses de edad con un peso al nacer superior a los 3.000 g y en los que la detección de virus respiratorio sincitial fue negativa y se aisló *U. urealyticum* en cultivo puro; además, se administró eritromicina con buena evolución clínica.

Recientemente, en los EE.UU., Poulin et al<sup>21</sup> estudiaron 58 pacientes con edades comprendidas entre 2 y 64 meses de vida y con síntomas de infección pulmonar, fundamentalmente respiración sibilante, tos y distrés respiratorio; en 17 casos (29%) aíslan *U. urealyticum* de la faringe, especialmente en niños menores de 12 meses. Se constató un mayor número de positividads en niños con edad gestacional inferior a 30 semanas. Posteriormente, los mismos autores<sup>22</sup> investigaron los efectos de la colonización por *U. urealyticum* en el frotis faríngeo de 132 niños menores de 36 meses, que presentaban respiración sibilante aguda o crónica y 39 (30%) tenían cultivo positivo a *U. urealyticum*. En los 46 pacientes del grupo control sin respiración sibilante sólo 2 (4%) eran positivos a dicho microorganismo. Comparando los pacientes colonizados por *U. urealyticum* con los no colonizados, los primeros consultaban más frecuentemente

por respiración sibilante y ésta tenía una duración 14 veces mayor en el primer año de vida. Sin embargo, los niños tratados con claritromicina y posterior cultivo negativo, durante los primeros 12 meses de vida, no presentaban un incremento de respiración sibilante respecto al grupo de pacientes no colonizados. Estos autores sugieren que *U. urealyticum* podría producir afecciones respiratorias, esencialmente broncospasmo en lactantes y preescolares, y que la erradicación de *U. urealyticum* podría prevenir la hiperreactividad bronquial en este grupo de edad.

Aunque todos nuestros pacientes presentaban un cuadro clínico de tos pertusoide, que se asociaba en 18 casos (69,2%) a un distrés respiratorio por broncospasmo y en un paciente a laringitis, es difícil diferenciar en muchas ocasiones la tos ferina de otras enfermedades respiratorias, sobre todo en niños de menos de 24 meses de edad, ya que tanto las manifestaciones clínicas como los datos analíticos no siempre son concluyentes. Por ello, es importante la utilización de un amplio abanico diagnóstico en el estudio microbiológico del síndrome pertusoide, siendo ésta una afirmación compartida por Francis et al<sup>23</sup> en una revisión sobre la tos ferina publicada recientemente, en la que se constata una escasa confirmación etiológica de la enfermedad.

En nuestro estudio *U. urealyticum* se asoció en el 61,5% de los pacientes a otros microorganismos. En 3 pacientes *U. urealyticum* se aisló junto a *B. pertussis*, en 3 a virus respiratorio sincitial y en un paciente a ambos microorganismos, siendo probablemente en estos niños un microorganismo colonizante. Aunque al tratarse de un estudio retrospectivo no se realizó a todas las madres cultivo del exudado vaginal, es probable que los niños se colonizaran durante el parto, ya que todos nacieron por vía vaginal excepto 3 en los que, al existir un antecedente de rotura prolongada de membranas, hubo que practicar cesárea. Se estima que la tasa de colonización materna oscila entre el 40 y el 80%, y que la transmisión vertical ocurre en el 45-66% de los recién nacidos<sup>2</sup>. Syrogiannopoulos et al<sup>19</sup> estudiaron recién nacidos a término colonizados por *U. urealyticum* y constataron una persistencia de la colonización faríngea a los 3 meses de edad del orden del 68%. Además, no hallaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio entre los niños colonizados y los no colonizados.

Exceptuando los 3 pacientes anteriormente mencionados, en los 19 enfermos restantes es difícil determinar el valor etiológico de este microorganismo. Aunque podría ser considerado como un colonizante, existen evidencias de que algunas cepas de *U. urealyticum* pueden desencadenar un aumento de anticuerpos en el huésped y que su acción patógena está íntimamente ligada a su variabilidad antigénica y a otros factores del propio huésped<sup>1-2</sup>. En 9 pacientes *U. urealyticum* se asoció a otros

microorganismos potencialmente patógenos (bacterias y/o virus), que podrían haber provocado una lesión tisular primaria favoreciendo la multiplicación de *U. urealyticum*, lo cual contribuiría a incrementar la intensidad y duración de los síntomas. Finalmente, en 9 enfermos *U. urealyticum* se aisló en cultivo puro, pero es destacable que todos evolucionaran favorablemente a pesar de que 6 de ellos recibieran cefalosporinas, agentes éstos a los que *U. urealyticum* presenta una resistencia natural al carecer de pared celular.

No creemos que *U. urealyticum* pueda ser considerado claramente como agente etiológico en el síndrome pertusoide, aunque la falta de estudios al respecto hace difícil la comparación y valoración de nuestros resultados. En un futuro, la aplicación de técnicas más sensibles, como la reacción en cadena de la polimerasa para *B. pertussis*, podrían ayudar a determinar con más precisión el lugar que ocupan otros microorganismos como *U. urealyticum* en la etiología del síndrome pertusoide y en otras infecciones respiratorias fuera del período neonatal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor-Robinson D. Infection due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 671-684.
2. Cassell GH, Waites KB, Watson HL, Crouse DT, Karasawa R. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 69-87.
3. Payne NR, Steinberg SS, Ackerman P, Chreuka BA, Sane SM, Anderson KT et al. New prospective studies of the association of *Ureaplasma urealyticum* colonization and chronic lung disease. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 117-121.
4. Walsh WF, Stanley S, Lally KP, Strible RE, Treece DP, McCleskey F et al. *Ureaplasma urealyticum* demonstrated by open lung biopsy in newborns with chronic lung disease. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 823-827.
5. Alfa MJ, Embree JE, Degagne, Olson N, Lertzman J, Macdonald KS P et al. Transmission of *Ureaplasma urealyticum* from mothers to full and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 341-345.
6. Jonsson B, Karell AC, Ringertz S, Rylander M, Faxelius G. Neonatal *Ureaplasma urealyticum* colonization and chronic lung disease. *Acta Paediatr* 1994; 83: 927-930.
7. Reina J, Del Valle JM, Borrell N, Deya L. Aislamiento de *Ureaplasma urealyticum* en las muestras respiratorias de dos pacientes con bronquiolititis. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 301-303.
8. Roifman CM, Rao CP, Lederman HM, Lavi S, Quinn P, Gelfand EW. Increased susceptibility to *Mycoplasma* infection in patients with hypogammaglobulinemia. *Am J Med* 1986; 80: 590-594.
9. Huminer D, Levy R, Pitlik S, Sampra Z. *Mycoplasma* and *Chlamydia* in adenoids and tonsils of children undergoing adenoidectomy or tonsillectomy. *Am Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 135-138.
10. Moraga FA, Sabado C, Calicó I, Bertran JM, Gallart A. Síndrome pertusoide asociado a citomegalovirus. *Rev Esp Pediatr* 1987; 43: 286-290.
11. Nelson WL, Hopkins RS, Roe MH, Glode MP. Simultaneous infection with *Bordetella pertussis* and respiratory syncytial virus in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 540-544.
12. Gallés C, Ferrer A, Moraga FA, Calicó I, Fernández F. Síndrome pertusoide: estudio de 74 casos. *An Esp Pediatr* 1989; 31: 549-553.
13. Abele-Horn M, Peters J, Genzel-Boroviczeny O, Wolf C, Zimmermann A, Gottschling W. Vaginal *Ureaplasma urealyticum* colonization: influence on pregnancy outcome and neonatal morbidity. *Infection* 1997; 25: 286-291.
14. Pacifico L, Panero A, Roggini M, Rossi N, Bucci G, Chesa C. *Ureaplasma urealyticum* and pulmonary outcome in a neonatal intensive care population. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 579-586.
15. Perzigan RW, Adams JT, Weiner GM, Dipietro MA, Blythe LK, Pierson CL et al. *Ureaplasma urealyticum* and chronic lung disease in very low birth weight infants during the exogenous surfactant era. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 620-625.
16. Perapoch J, Vives MA, Fina A et al. Colonización neonatal por *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* y displasia broncopulmonar. *An Esp Pediatr* 1995; (Supl 73): 118.
17. Salcedo S, Cabero L, Andreu A, Lucaya J, Perapoch J, Casellas M et al. Administración de eritromicina intraparto para la interrupción de la transmisión vertical del *Ureaplasma urealyticum* y su posible relación con el desarrollo de displasia broncopulmonar en neonatos de menos de 32 semanas de edad gestacional. Proyecto de estudio multicéntrico. *An Esp Pediatr* 1997; 1: 73-77.
18. Van Waarde WM, Brus F, Okken A, Kimpen JL. *Ureaplasma urealyticum* colonization, prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 1997; 10: 886-890.
19. Syrogiannopoulos GA, Kapatais-Zoumbos K, Decabalas GO, Markantes CG, Katsarou VA, Beratis NG. *Ureaplasma urealyticum* colonization of full term infants: perinatal acquisition and persistence during early infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 236-240.
20. Bowman DE, Dharmalingam A, Fan WQ, Brown F, Garland SM. Impact of erythromycin on respiratory colonization of *Ureaplasma urealyticum* and the development of chronic lung disease in extremely low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 615-620.
21. Poulin SA, Delollis RD, Kundsins RB. *U. urealyticum* isolations from young children with respiratory problems. Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy an Annual Meeting of the American Society for Microbiology. San Francisco: 17-20 de septiembre de 1995.
22. Delollis RD, Kundsins RB, Poulin SA. *Ureaplasma urealyticum* and reactive airway disease in young children. Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy an Annual Meeting of the American Society for Microbiology. Toronto: 28 septiembre-1 de octubre de 1997.
23. Francis M, Bosque C, Del Castillo F, Díez J, García J. Tos ferina: estudio retrospectivo de los casos diagnosticados en un período de 15 años. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 280-283.