

Meningitis por *Neisseria meningitidis* no tipificable. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Tte. Cor. M.C. José Antonio Frías-Salcedo*

Hospital Central Militar. Ciudad de México

RESUMEN. La meningitis por *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) o meningococo es poco común en México, los casos son esporádicos, los serogrupos B y C son los más frecuentes. La tipificación en algunos casos es difícil de realizar. Los mecanismos de patogenicidad, los factores del hospedero que influyen en la presentación clínica, en el pronóstico y la respuesta al tratamiento son analizados en esta revisión que presentamos a propósito de un caso clínico esporádico, tratado satisfactoriamente en el Hospital Central Militar, en el que se identificó *N. meningitidis* no tipificable.

Palabras claves: meningitis, meningococo, *Neisseria meningitidis*, no tipificable.

Introducción

Las *Neisseries meningitidis* p meningococo son bacterias intracelulares, cocos gramnegativos, aerobios estrictos, que se agrupan en pares, inmóviles, no forman esporas, tienen forma de arriñonada, con lados cóncavos. En los medios enriquecidos de Muller Hinton y Thayer Martin, forman colonias mucoides en 48 horas, brillantes, elevadas, cremosas de 1 a 5 mm de diámetro;¹⁻³ crecen mejor cuando los medios contienen sangre o proteínas animales y en condiciones de 5% de CO₂.^{2,3}

Mediante pruebas de aglutinación los meningococos se clasifican en serogrupos A, B, C, D, 29-E, X, Y, Z, W-135, H, I, K y L basados en los antígenos de grupo de los polisacáridos capsulares;^{4,5} las proteínas de membrana los dividen

SUMMARY. The meningitis by meningococci (*N. meningitidis*) is low common in Mexico, the cases are sporadic, serogroups B and C more frequent. The classification is hard in some cases. A clinical case caused by meningococci strains that could not be serotyped in a serogroup we reported. Clinical features, course, host facts, epidemiology, and prognosis are analyzed.

Key words: Meningitis, meningococci, *N. meningitidis*, not classified.

en serotipos y subtipos,^{6,7} cambios en las poblaciones microbianas en su estructura genética dan diversidad de las clonas y de donde se desprende su importancia epidemiológica,⁸⁻¹⁰ son parte de la flora transitoria normal del aparato respiratorio alto humano, no produce síntomas.^{11,12} La *N. meningitidis* causa enfermedades endémicas o epidémicas, principalmente de meningitis o meningococcemia,¹³ se reportan 2 600 casos cada año en Estados Unidos,¹⁴ su aislamiento en líquido cefalorraquídeo es diagnóstico de meningitis, con letalidad del 13% y, en 11.5% de personas se identifica en la sangre,^{13,14} afecta a todas las edades, en los estudios de vigilancia epidemiológica durante 1989 a 1991, encontraron que el serogrupo B era el causante del 46% de los casos clínicos y el serogrupo C del 45%, pero en algunas regiones americanas el serogrupo Y ha aumentado como causa de enfermedad invasiva; se estima que entre 3-6% no se logra la tipificación completa.¹⁵ En África y Asia el serogrupo A causa epidemias pero en las Américas es raro.¹⁴

De nasofaringe, estos microorganismos, a través de la corriente sanguínea, llegan al sistema nervioso central y meninges, causando fiebre elevada, petequias, coagulación intravascular diseminada, choque (Síndrome de Waterhouse Friderichsen); eventos favorecidos por la ausencia de anticuerpos bactericidas tipo IgG, por deficiencias de los factores del Complemento (C5 a C8), asplenia o ausencia anatómica o funcional del bazo.¹⁶⁻²⁰

El conocer los aspectos microbiológicos de las *N. meningitidis*, que ayuden a comprender los factores que influyen

* Jefe Sección de Infectología y del Comité de Infecciones Hospitalarias. Jefe del Curso de Residencia y Especialización en Infectología. Escuela Militar de Graduados de Sanidad Militar. Universidad del Ejército y Fuerza Aérea (UDEFA). México, D. F.

Correspondencia:
Dr. José Antonio Frías Salcedo.
Departamento de Infectología. Hospital Central Militar
Lomas de Sotelo. México, D. F. C. P. 11649

Recibido: Octubre 28, 2000.
Aceptado: Noviembre 23, 2000.

en su patogenicidad, virulencia⁴⁵ y sensibilidad a antimicrobianos, ha sido preocupación creciente en todas las partes del mundo, por lo que avances en la prevención y control por medio de vacunas disponibles para los serogrupos A, C, Y y W 135 así como de recomendaciones para quimioprofilaxis se han emitido por los comités de expertos.¹⁴

En México y Latinoamérica, los informes son escasos y esporádicos, quizá la explicación sea la falta de notificación, el subregistro o que son poco comunes los cuadros de meningitis meningocócica identificados, pues se reportan entre dos y 11 casos por año, con prevalencia del serogrupo B,²¹⁻²³ pero no hay datos de cepas no tipificables, por lo que consideramos de interés informar este caso clínico.

Caso clínico

Paciente masculino, de 22 años de edad, soltero, originario y residente del Estado de México. Ingresó al Hospital Central Militar por presentar estado confusional sin precisarse su evolución, ya que fue encontrado en su domicilio en tales condiciones, con vómito de contenido gástrico, pobre respuesta a estímulos dolorosos y tos seca.

En el Servicio de Urgencias, temperatura axilar de 39.5° C, presión arterial normal, en malas condiciones generales, pérdida del estado de alerta, pupilas isocóricas, normorreflécticas, rigidez de cuello, signos meníngeos positivos (Kerning y Brudzinski), petequias en extremidades inferiores y tronco, reflejos rotulianos aumentados.

Los resultados de los estudios de laboratorio y gabinete fueron glicemia 197 mg/dL, pruebas de funcionamiento hepático y renal normales, albúmina sérica 3.8 g/dL, globulina 2.7 g/dL, leucocitos 14 900/dL, diferencial, hemoglobina y plaquetas normales, electrolitos séricos sin alteraciones. Los cultivos de nasofaringe, sangre, orina y petequias negativos. Tomografía axial computada de cráneo reportó edema cerebral, sin datos de hipertensión ni de hidrocefalia o efectos de masa. Tele de tórax normal. Ultrasonido de hígado, bazo y riñones normal.

Con los datos del LCR (*Cuadro 1*) de ingreso se inició penicilina cristalina sódica 5 millones endovenosos cada 6 horas y cloranfenicol 1 g cada 6 horas, además de dexametasona 8 mg cada 6 horas durante cuatro días, con desaparición y estabilización de los datos neurológicos, así como de la fiebre, a las 24 horas de manejo, el tratamiento con antimicrobianos se prolongó por 10 días hasta la mejoría completa y la obtención de cultivo en medios específicos de secreción nasofaríngea negativos.

Quimioprofilaxis con rifampicina 600 mg diarios por vía oral durante dos días, se indicó al personal de urgencias y de Infectología que se expusieron al riesgo de contagio antes de iniciar tratamiento.

El estudio epidemiológico de contactos en su lugar de residencia y la búsqueda de casos secundarios fueron negativos.

Se investigaron los niveles de inmunoglobulinas séricas, la posibilidad de inmunodeficiencia humana, de anergia o alteraciones del bazo sin encontrar evidencias de patología. Las fracciones del complemento no se determinaron.

Con el resultado del laboratorio de microbiología, de la Sección de Patología Clínica, se remitió la cepa al Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, dependiente de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, en donde después de resiembra y estudios para su identificación, se reportó como *N. meningitidis* no tipificable.

En el seguimiento a tres meses, los cultivos específicos de nasofaringe fueron negativos y el paciente fue dado de alta definitiva en buenas condiciones generales.

Discusión

La enfermedad meningocócica se manifiesta como meningitis, con o sin bacteremia intermitente, meningococemia que puede progresar a púrpura fulminante, choque y muerte, los criterios diagnósticos según el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta,^{13,26} son el aislamiento de la *N. meningitidis* de sitios estériles (por ejemplo sangre, LCR,

Cuadro 1. Datos del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Características	0 (ingreso)	1 (48h)	2 (5° día)
Aspecto	Turbio	Turbio	Turbio
Proteínas	Xantocrómico	Xantocrómico	Opalescente
Glucosa	84 mg/dL	98 mg/dL	303 mg/dL
	24 mg/dL	45 mg/dL	91 mg/dL
Leucocitos	Glicemia 197 mg%	Glicemia 124 mg%	Glicemia 139 mg%
	1 400/mm ³	4 600/mm ³	0
	PMN* 80%	PMN 90%	
Gram	Cocos	No se observaron	No se observaron
	gramnegativos	bacterias	bacterias
Coaglutinación	Negativa	Negativa	Negativa
Cultivo	<i>N. meningitidis</i>	Negativo	Negativo.
	sensible a penicilina y cloranfenicol		

PMN = polimorfonucleares.

líquido articular, pleural o pericárdico). Los casos se clasifican en *probable* cuando la detección de antígenos es positiva en LCR o el púrpura fulminante clínica en ausencia de cultivos positivos y, en *confirmado* cuando el caso es compatible clínicamente y con cultivos positivos.

La detección de antígenos en orina o suero no son por sí mismos suficientes para sostener el diagnóstico.²⁶ El citoquímico, la tinción de gram y la coaglutinación orientan a la sospecha etiológica, pero hay variaciones por tratamientos previos, cambios en el pH del LCR, experiencia del laboratorista y la oportunidad de la toma de muestras.²⁷

La meningitis meningocócica ocurre en Estados Unidos, en Brasil y en África en ondas epidémicas, y casos aislados en todo el mundo.⁶ Entre 5 y 30% de la población normal alberga al meningococo en la nasofaringe, sin tener problemas, en caso de que el aislamiento aumente se presentan las epidemias y el número de portadores es mayor del 70%,²⁶⁻²⁸ los brotes son producidos por los serogrupos A, B, C y en últimas fechas del Y.²⁵⁻²⁹

En un estudio³⁰ realizado en Norteamérica de 1988 a 1993, de casos esporádicos de enfermedad meningocócica, se encontró que 33% de los pacientes eran adultos, con incidencia anual de 0.50/100 000 por año; 52% se presentaron sin meningitis ni exantema, los cuadros clínicos más frecuentes fueron la bacteremia, neumonía, la sinusitis y la traqueobronquitis purulenta.

La bacteremia intermitente, crónica, aguda o continua se documentó en 34% de los casos, incluso sin exantema y explicando el síndrome de fiebre de origen desconocido. Setenta por ciento de los cuadros respiratorios fueron en mayores de 50 años o inmunocomprometidos, los serogrupos B, Y y W 135 ocurrieron en 75% de los casos.

Entre los requisitos de compromiso inmunológicos que condicionan la enfermedad meningocócica invasiva se han encontrado la baja de los niveles del complemento 50, la deficiencia de properdina, el uso agudo de corticoides, el mieloma múltiple, las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana.²⁷⁻³²

En Holanda, Van der Ende hizo la comparación de pruebas de diagnóstico para identificar antígenos de serogrupos de *N. meningitidis* de tres diferentes marcas comerciales, se mostró sensibilidad de 92,95 y 100%, con especificidad de 67,88 y 82%, cuando se limitó a la detección de los serogrupos A, B y C; sin embargo, las pruebas no fueron concluyentes en los X, W 135, Y, Z y 29E,³³ lo que es evidencia de lo difícil que puede resultar la identificación, como es nuestro caso.

El cuadro clínico de meningitis clásico es: 83% rigidez de cuello, 81% cefalea, 73% fiebre, Petequias 40-60%; cuando se asocia meningitis y Petequias la probabilidad de ser *N. meningitidis* es de casi 90%,³⁴⁻³⁷ por lo que la punción lumbar es imperativa para estudio citoquímico, inmuno microbiológicos e inicio temprano de tratamiento médico.

La importancia de la clasificación de las cepas de *N. meningitidis* radica en su valor epidemiológico, pronóstico y de sensibilidad al tratamiento e incluso para valorar si procede la vacunación.^{1-3,30-32}

Los factores asociados con mal pronóstico³⁸⁻⁴⁰ son: la edad, la duración de los síntomas antes de la admisión hospitalaria, uso de antibióticos previos (48.5%), retardo en el inicio del tratamiento, bacteremia, vasoconstricción periférica, cianosis, Petequias en forma extensa, hipotensión arterial, choque, alteración del estado de conciencia y mental, hiperventilación y ausencia de rigidez de nuca.³⁵⁻³⁹

Entre los parámetros de laboratorio relacionados con el riesgo aumentado de muerte³⁶⁻³⁹ se han investigado la baja del pH, la hipoglucemia, los cambios entre la relación de glucosa sérica y en LCR, la tomografía computada anormal, la trombocitopenia, el alargamiento del tiempo de protrombina, la baja de leucocitos en la primera punción lumbar, los niveles altos de urea o bajos de proteínas séricas y la leucopenia.⁴⁰

De estos datos nuestro paciente tuvo Petequias aisladas, alteraciones del estado de conciencia y tomografía anormal, pero ninguno de los factores de mal pronóstico, lo que ayudó a su buena evolución.

La heterogeneidad fenotípica de las cepas del meningococo, explica la aparición de clonas no aglutinables, serológicamente inactivas debido a la variabilidad de su peso específico y a sus concentraciones bajas,⁴¹ lo que se traduce en dificultad para su clasificación en laboratorio y para conocer su comportamiento biológico (patogenicidad, virulencia y resistencia a antibióticos),⁴²⁻⁴⁷ como se ha informado en Australia⁴⁸ donde prevalecen los fenotipos C:2a:p1.5, C2a: P1.2,5 y B-4-P1.4; así como en Nueva Zelanda,⁴⁹ donde la cepa B:4:P1.4 es la más común, utilizando electroforesis enzimática multilocus, reacción de polimerasa en cadena, anticuerpos monoclonales, técnicas de biología molecular como hibridación del DNA, estudio de secuencias de genes y otros métodos⁴⁴⁻⁴⁹ para los estudios de investigación.

La mortalidad de la enfermedad meningocócica es del 6.6-20%³⁶⁻³⁹ y depende de los órganos involucrados, la insuficiencia suprarrenal aguda, el choque, la sepsis o retardo en el tratamiento específico. Es de elección la penicilina cristalina, pero hay reportes de cepas tolerantes o resistentes, por lo que el cloranfenicol, las cefalosporinas de tercera generación y la rifampicina son alternativas útiles.^{2-5,44}

La vigilancia epidemiológica, el estudio de contactos, de casos primarios, secundarios y coprimarios, el control de brotes epidémicos, la emisión de las recomendaciones para vacunación específica a poblaciones de riesgo y la indicación de quimioprofilaxis con rifampicina o ciprofloxacina es importante para los servicios de salud pública.^{14,45}

Referencias.

1. Peter JB. Use and interpretation of tests in medical microbiology. Third Ed. Sta. Monica. CA USA: Sociality Lab Inc; 1992-93; 163-65.
2. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Manual de Microbiología Médica. 9ª. Ed. México: Manual Moderno; 1981; 195-7.
3. Frasch CE, Zollinger WD, Poolman JT. Serotype antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. Rev Infect Dis 1985; 7: 504-10.

4. Williams RG, Hart CA. Rapid identification of bacterial antigens in blood cultures and cerebrospinal fluid. *J Clin Pathol* 1988; 41: 691-3.
5. Peltola H. Meningococcal disease: Still with us. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 504-10.
6. Sippel JE. Meningococci. *Crit Rev Microbiol* 1981; 8: 267-302.
7. CDC. Surveillance for diabetes mellitus. United States, 1980-1989, and laboratory based surveillance for meningococcal disease in selected areas. United States. 1989-1991. *MMWR* 1993; 42(No. SS-2): 21-30.
8. Caugant DA. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *APMIS* 1998; 106: 505-25.
9. Kwarra A, Adegbola RA, Corrah PT, Weber M, Achtman M, Morrelli G. Meningitis caused by a serogroup W135 clone of the ET-37 complex of *Neisseria meningitidis* in West Africa. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 742-6.
10. Feavers MI, Fox AJ, Gray S, Jones DM, Maiden MC. Antigenic diversity of meningococcal outer membrane protein PorA has implications for epidemiological analysis and vaccine design. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3: 444-50.
11. Dworzack DL, Sanders CC, Horowitz EA y col. Evaluation of single dose ciprofloxacin in the eradication of *Neisseria meningitidis* from nasopharyngeal carriers. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1741-1741.
12. Judson FN, Ehret JM. Single dose ceftriaxone to eradicate pharyngeal *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1984; 2: 1462-3.
13. CDC. Meningococcal vaccines. *MMWR* 1985; 34: 255-9.
14. CDC. Control and prevention of meningococcal disease and control and prevention of serogroup C meningococcal disease: Evaluation and management of suspected outbreaks: Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46(No. RR-5).
15. Riedo FX, Plikaytis BD, Broome CV. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 643-57.
16. Booy R, Kroll JS. Bacterial meningitis and meningococcal infection. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10: 13-18.
17. Zhu ZB, Totemchokchyakarn K, Atkinson TP, Volanakis JE. Molecular defects leading to human complement component C6 deficiency in an African American family. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 91-6.
18. Densen P, Weiler JM, Griffiss JM, Hoffmann LG. Familial properdin deficiency and fatal meningococcemia. *N Engl J Med* 1987; 316: 922-6.
19. Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Elouali AH, Verweij CL, Boomsma DI. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349: 170-3.
20. Gironell A, Domingo P, Mancebo J, Coll P, Martí-Vilalta JL. Hemorrhagic stroke as a complication of bacterial meningitis in adults: Report of three cases and review. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1488-91.
21. Zurita J, Naranjo A, Ontaneda S, Quinones E. Meningitis bacteriana en la infancia: Una revisión de 357 casos en un periodo de seis años en Quito. *Enferm Infecc y Microbiol (Mex)* 1995; 15: 121-5.
22. Castañeda JL, Rodríguez E, González SN. Nuevos conceptos en meningitis bacteriana. *Rev Mex Pediatr* 1990; 3: 131-8.
23. Echevarría JL, Origel A, Gutiérrez L. Meningitis purulenta en el neonato: I Diagnóstico y bacteriología. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1981; 6: 933-9.
24. Gutiérrez TJ, Sosa E, Pérez A. Agentes etiológicos bacterianos en casos de meningitis pediátrica en dos hospitales de la ciudad de Puebla, México. *Rev Latinoamer Microbiol* 1990; 32: 89-94.
25. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Información preliminar. DGE. Página de Internet de la Secretaría de Salud. Casos nuevos de enfermedades de notificación inmediata hasta la semana 45 de 1998.
26. CDC. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR* 1997; 46(RR-10): 24.
27. Cunniffe JG, Whitby SS, Wilcox MH. Effect of pH changes in cerebrospinal fluid specimens on bacterial survival and antigen test results. *J Clin Pathol* 1996; 49: 249-53.
28. CDC. Serogroup Y meningococcal disease. US 1989-1996. *MMWR* 1996; 45: 1010-3.
29. CDC. National Electronic Telecommunications System for Surveillance. United States, 1990-1991. *MMWR* 1991; 40: 502-3.
30. Stephens DS, Hajjeh RA, Baughman WS, Harvey RC, Wenger JD, Farley MM. Sporadic meningococcal disease in adults: Results of a 5 year population-based study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 937-40.
31. Sigurdardóttir B, Már BO, Jónsdóttir KE, Erlendsdóttir H, Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults. *Arch Intern Med* 1997; 157: 425-30.
32. Van der Ende A, Schuurman IG, Hopman CT, Fijer CA, Dankert J. Comparison of commercial diagnostic test for identification of serogroup antigens of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3326-3326.
33. Milhaud D, Bernardin G, Rastello M, Mattei M, Blard JM. Bacterial meningitis in adults in the intensive care unit. Clinical analysis and study of prognostic factors. *Presse Med* 1996; 25: 353-9.
34. Hosoglu S, Ayaz C, Geyik MF, Kokoglu OF, Ozen A. Acute bacterial meningitis in adults: Analysis of 218 episodes. *Ir J Med Sci* 1997; 166: 231-4.
35. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997; 337: 970-6.
36. Flaegstad T, Kaarensen PI, Stokland T, Gutteberg T. Factors associated with fatal outcome in childhood meningococcal disease. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1137-42.
37. Juncal AR, Pérez del Molino ML, Rodríguez I, Cid A, Guillan B, Pardo F. Clinical and epidemiologic study of meningococcal meningitis in the health region of Santiago de Compostela (1990-1997). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 510-4.
38. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ y col. Acute bacterial meningitis in adults: A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-8.
39. Pfister HW, Feiden W, Einhaupl KM: Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults: Results of clinical study. *Arch Neurol* 1993; 50: 575-81.
40. Tunkel AR, Wispelway B, Scheld WM. Bacterial meningitis: Recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med* 1990; 112: 610-23.
41. Babich EM. The phenotypic heterogeneity of meningococcal strains by their serogroup trait. *Mikrobiol Z (Russian)* 1996; 58: 65-72.
42. Tinsley CR, Nassif X. Analysis of genetic differences between *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae*: Two closely related bacteria expressing two different pathogenicities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11109-14.
43. Charlton R. Meningococcal disease. Is early diagnosis possible? *Aust Fam Physician* 1998; 27: 495-7.
44. Galimand M, Gerbaud G, Guibourdenche M, Riou JY, Courvalin P. High level chloramphenicol resistance in *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med* 1998; 339: 868-74.
45. Vogel U, Morelli G, Zurth K, Clauss H, Kriener E, Achtman M. Necessity of molecular techniques to distinguish between *Neisseria meningitidis* strains isolated from patients with meningococcal disease and from their healthy contacts. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2465-7.
46. Kotilainen P, Jalava J, Meurman O, Lehtonen OP, Rintala E, Seppälä OP. Diagnosis of meningococcal meningitis by broad range bacterial PCR with cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2205-9.
47. Seaz NJA, Vázquez JA. Moderate resistance to penicillin in *Neisseria meningitidis*. *Microbiología* 1997; 13: 337-42.
48. Anónimo. Annual report of the Australian meningococcal surveillance programme 1996. *Commun Dis Intell* 1997; 21: 217-221.
49. Martin DR, Walker SJ, Baker MG, Lennon DR. New Zealand epidemic of meningococcal disease identified by a strain with phenotype B: 4: P1.4. *J Infect Dis* 1998; 177: 497-500.