



Patogénesis de *Neisseria meningitidis*

Cendry Alfaro¹

Resumen

La meningitis bacteriana continúa siendo uno de los grandes problemas de la salud pública mundial. En particular, la infección por *Neisseria meningitidis* afecta tanto a países desarrollados, como subdesarrollados y se puede dar en forma endémica o epidémica. La enfermedad meningocócica se puede presentar no solo como meningitis, sino también con cuadros fulminantes, como meningococemia. La persistencia de *Neisseria meningitidis* se debe al gran porcentaje de portadores (cerca de 500 millones de personas en el mundo, en nasofaringe) y a la dinámica de transmisión de la bacteria, la cual incluye varios factores de transmisibilidad como tabaquismo, infecciones virales previas, hacinamiento, entre otras. Aparte de esto, *N. meningitidis* se ha reconocido como una bacteria que puede variar, de pasar desapercibida (asintomática), hasta ser altamente virulenta y provocar la muerte en pocas horas. La variabilidad entre una cepa y otra se debe a los factores de virulencia que posea cada una, entre los que se encuentran la cápsula de polisacáridos, el Pili y la endotoxina. En nuestros días, con el advenimiento de técnicas moleculares, se han logrado descifrar un poco más los mecanismos de patogénesis de esta bacteria, aunque aún falta mucho por descubrir, para lograr comprender completamente su alta patogenicidad.

Introducción

La enfermedad meningocócica es un mal contagioso ocasionado por la bacteria Gram negativa *Neisseria meningitidis*, más conocida como meningococo (11). La enfermedad ocurre en formas endémicas y epidémicas, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, a pesar de los avances importantes en cuanto al conocimiento en epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad meningocócica (18). La aparición de casos de meningococos en una población se ha asociado tradicionalmente a gran estrés social y médico, debido al carácter fulminante que presentan algunos de los episodios. El impacto histórico de la enfermedad y su devastadora persistencia a escala mundial se debe a que las vacunas disponibles hasta el momento son imperfectas y a que no se han logrado identificar medidas de control necesarias para disminuir, de manera significativa, el nivel de portadores asintomáticos (2). De la misma forma, se ha logrado identificar que el meningococo es una bacteria con gran patogenicidad

¹ Laboratorio Clínico, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social. Correo electrónico: calfaror@hnn.sa.cr





y virulencia. La paradoja es, por qué si en condiciones habituales existen cientos de personas con colonización del tracto respiratorio superior, sólo algunos pocos desarrollan la enfermedad y de estos, un pequeño porcentaje avanza hacia la meningococcemia.

A través de 200 años de observación e investigación, se han compilado muchos conocimientos acerca de su transmisión, fisiopatología, respuesta inmune y factores de virulencia, pero a pesar de esto, aún no se determina porque son solo unos pocos los que desarrollan la enfermedad invasiva, mientras los demás permanecen como portadores asintomáticos (13).

Para tratar de entender la patogénesis de esta bacteria tan estudiada y poco comprendida, es necesario hacer un repaso de algunos conocimientos básicos como epidemiología mundial, mecanismos de transmisión, clasificación antigénica, presentación clínica, respuesta del hospedero, entre otros. Así, después de hacer un pequeño recorrido por las generalidades de esta bacteria, se podrá entender un poco mejor la evolución patológica que realiza en el hospedero.

Epidemiología mundial

Los primeros informes de esta enfermedad se dieron en 1805, por Vieusseux, durante una epidemia que azotó las afueras de Ginebra, Suiza (11,13). Sin embargo, el agente causal fue identificado por Weichselbaum hasta 1887. En el siglo XX ocurrieron grandes epidemias durante las Primera y Segunda Guerra Mundial (18). Durante la segunda mitad del siglo XX, el serogrupo A ha sido la forma predominante, más los otros serogrupos B, C, Y, W'135 y X han participado en los últimos años. Las circunstancias que ocasionaron estas epidemias continúan sin poder definirse claramente, pero han sido relacionadas con diversos factores como el hacinamiento, desplazamiento de poblaciones, factores climáticos y virulencia de las cepas circulantes.

Fuera de África y desde 1970, diversas epidemias han azotado al mundo. La incidencia de la enfermedad se ha incrementado en diversos países de América, Asia y Europa, con un patrón caracterizado por brotes recurrentes y enfermedad esporádica persistente (2).

Los serogrupos A, B y C producen la mayoría de casos a escala mundial, siendo los serogrupos B y C responsables por la mayoría de estos en Europa y América. Los serogrupos A y C predominan en Asia y África (11). Estados Unidos de América, Suecia e Israel son los únicos países en los cuales ha habido un aumento en la incidencia del serogrupo Y en la última década. En Estado Unidos la causa más frecuente de brotes de meningitis por *N.meningitidis* ha sido el serogrupo C, sin embargo, los descritos en el 2000, en pacientes que regresaron del peregrinaje a Arabia Saudita, se asociaron al serogrupo W-135. En los últimos años, principalmente entre 1996 y 1998, el serogrupo Y ocasionó aproximadamente un tercio de los casos. No obstante, los serogrupos B y C continúan siendo los más asociados a enfermedad esporádica (11,18). Mientras





tanto, el último brote que provocó gran impacto en el continente americano se presentó en Uruguay en el 2001 y fue ocasionado por los serogrupos B y C.

La definición de enfermedad epidémica depende de las tasas de incidencia de base de cada país o región. En comparación con las epidemias explosivas que se dan en el cinturón de meningitis en África, las epidemias que han azotado a Europa y al continente americano son moderadas, debido a que las tasas de ataque durante una epidemia en estas regiones han sido menores a las tasas de incidencia endémicas en los países africanos (11,18).

Mecanismos de transmisión

La transmisión de *N.meningitidis* se realiza por contacto de persona a persona, o por inhalación de gotas respiratorias que contienen al meningococo (2). Al no sobrevivir en el ambiente y no tener un reservorio en animales, el hombre constituye su única posibilidad de sobrevivir y propagarse. El contacto es usualmente de un enfermo o un portador asintomático que aloja a la bacteria en la nasofaringe y que la transmite por gotas respiratorias o secreciones orales. *N.meningitidis* es susceptible a cambios de temperatura y a la desecación, por lo que es difícil que se transmita por fomites. Los actos de toser o estornudar contribuyen al mecanismo de transmisión, por lo que la tasa de colonización puede ser mayor a 50% en escuelas, internados o cuarteles militares, especialmente durante periodos asociados al incremento de infecciones respiratorias virales. Cabe destacar que la contagiosidad de la enfermedad se desvanece rápidamente en un enfermo después de iniciar la terapia antimicrobiana (2).

Las defensas del hospedero juegan un papel muy importante en la instauración de la enfermedad. La integridad del epitelio faríngeo y respiratorio pueden ser muy importantes en la protección de la enfermedad invasiva. La irritación crónica de la mucosa, dada por la baja humedad, o el daño de la mucosa resultado de infecciones virales recurrentes o por micoplasma en el sistema respiratorio superior predisponen a la invasión.

La presencia de IgG e IgM séricas bactericidas, son probablemente los factores del hospedero más importantes para prevenir la enfermedad invasiva. Estos anticuerpos están dirigidos contra antígenos de superficie capsulares y no capsulares. Los anticuerpos son producidos como respuesta a la colonización por cepas de *N.meningitidis*, *N.lactamica* o alguna otra especie de *Neisseria* no patógena o también son estimulados por reacción cruzada de antígenos de otras especies bacterianas. A pesar de esto, la inmunidad conferida por anticuerpos específicos no es absoluta y las deficiencias o problemas con el sistema del complemento pueden aumentar aun más el peligro de invasión (8,10).

Entre los factores predisponentes se pueden mencionar:





- Hacinamiento, falta de higiene y pobreza.
- Sequía y desertificación.
- Tabaquismo.
- Infecciones virales del tracto respiratorio superior.
- Deficiencia del Sistema del Complemento.

Clasificación y tipos antigénicos

Los polisacáridos capsulares del meningococo proveen las bases para agrupar este organismo. Doce serogrupos han sido identificados: A, B, C, H, I, K, L, X, Y, Z, 29E y W-135. Los más importantes serogrupos asociados con enfermedad en humanos son el A, B, C, Y, X y W-135. Las proteínas de la membrana externa de *N.meningitidis* han sido designadas desde clase 1 a clase 5. Las de clase 2 y 3 tienen función de porinas y son análogas a las Por del gonococo. Las proteínas 4 y 5 son análogas a las Rmp y Opa del gonococo, respectivamente. Los serogrupos B y C se han subdividido con base en los determinantes de serotipo localizados en las proteínas de clase 2 y 3 (15).

Presentación clínica

Los cuadros clínicos producidos por *N.meningitidis* se pueden dividir básicamente en meningitis epidémica (o esporádica), meningococcemia y raramente neumonía, artritis purulenta o endoftalmítis (8).

El cuadro más común, la meningitis aguda purulenta, es difícil de diferenciar de otras meningitis bacterianas agudas. Los síntomas se caracterizan por un inicio súbito de cefalea, fiebre, rigidez de nuca, náusea, vómito, fotofobia y alteraciones neurológicas que pueden incluir estupor, delirio, coma y convulsiones. En infantes la meningitis puede tener un inicio más insidioso, con síntomas atípicos sin rigidez de nuca, sin embargo, el abultamiento de la fontanela puede ser característico. Además se acompaña de llanto inconsolable, vómito, convulsiones, rechazo al alimento e hipotonía (2,11).

La meningococcemia es difícil de reconocer fuera del escenario de un brote. Se caracteriza por un inicio súbito de fiebre, hay un exantema purpúrico o petequeal que puede ser púrpura o septicemia fulminante, asociada a hipotensión, hemorragia adrenal aguda (Síndrome de Waterhouse-Friderichsen) y finalmente a la falla adrenal múltiple (1,11).

Las afecciones del tracto respiratorio se pueden presentar en la forma de neumonía, epiglotitis y otitis media. La neumonía se observa de 5 a 15% de los casos con enfermedad meningocócica invasiva, particularmente con los serogrupos Y y W 135.

Existen formas focales de infección que se dan en baja frecuencia, como artritis séptica, uretritis, pericarditis y conjuntivitis. De este último, en 18% de los





casos puede pasar de un proceso local en conjuntiva para diseminarse y causar ya sea meningococemia o meningitis. La forma de meningococemia crónica es muy rara y está caracterizada por fiebres intermitentes, exantema, artralgias y cefalea.

Patogénesis de *N.meningitidis*

Un repaso de las generalidades de *N.meningitidis* es necesario para comprender este punto que se retomará a continuación, la evolución patológica de la bacteria, desde su instauración a nivel de sistema respiratorio superior, hasta la conclusión con los casos más fulminantes. Primero que todo, hay que hacer hincapié en un aspecto que se mencionó anteriormente, que es la existencia de portadores asintomáticos, los cuales al fin y al cabo, son los que perpetúan la enfermedad. Se calcula que en el mundo existen cerca de 500 millones de portadores de la bacteria en la nasofaringe (16). Cabe destacar que la tasa de portadores es muy baja durante la infancia y muy alta en adolescentes y adultos jóvenes (2).

El proceso patogénico de *N.meningitidis* se inicia con la adherencia de la bacteria a la superficie de las microvellosidades del epitelio cilíndrico no-ciliado de la nasofaringe, en donde se multiplica. En este proceso juega un papel muy importante los pili, adhesinas que se utilizan en el contacto inicial, junto con las proteínas asociadas a las opacidad (Op) Opa y Opc (2). Más adelante se mencionarán los mecanismos mediados por estos dos factores de virulencia. La adherencia estimula la entrada de la bacteria a las células epiteliales, lo que le permite atravesar el epitelio mucoso mediante vacuolas fagocíticas. La producción de cápsula se detiene a la entrada de la bacteria y la sobrevivencia se favorece por la producción de la proteasa de IgA1, la proteína porB y al inactivar a la molécula LAMP1 (2).

En un pequeño porcentaje de las personas colonizadas por el meningococo, este gana la entrada a la circulación sanguínea, donde se puede producir la meningococemia y/o progresar hacia el LCR, donde después de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), el microorganismo puede producir meningitis. Para el paso del meningococo de la garganta a las meninges, este tiene que interactuar con dos barreras naturales, una en la nasofaringe y otra en la BHE, que consta de dos estructuras: la primera abarca el endotelio de los capilares del cerebro, el cual tiene uniones muy estrechas que limitan el flujo paracelular. La segunda es el plexo coroideo, localizado en el ventrículo, donde se sintetiza el LCR. Dado esto, el meningococo necesita dos clases de factores de virulencia para invadir las meninges después de la colonización de la garganta: 1. atributos responsables de la sobrevivencia y diseminación en flujo sanguíneo y 2. componentes que medien la interacción con las membranas celulares, las cuales facilitan el paso a través de la BHE (5,14).



El mecanismo propio de la colonización es desconocido, al igual que el mecanismo mediante el cual se cruza la barrera mucosa. Una posible vía es la de las células M presente en los sitios tonsiliares. La transitocis a través de estas células podría ser una eficiente ruta de invasión, similar a la descrita en patógenos entéricos. Otros recientes estudios también hablan de que el meningococo interactúa con las uniones fuertes de la BHE y se mueven a través de estas monocapas, lo cual requiere de adhesión mediada por pili, todo esto sin destruir las uniones intracelulares (9).

Finalmente, para llegar a los casos de meningococcemia fulminante, son necesarios factores de virulencia aún más potentes y que solamente algunos casos se pueden presentar.

A continuación se describirán los factores de virulencia relacionados con la instauración de cada una de estas etapas, y a la vez, se mencionarán algunos nuevos mecanismos descubiertos recientemente.

Factores de virulencia

- ⊗ **Cápsula de Polisacáridos:** el rol de las cápsulas en la virulencia de las bacterias es proteger a la bacteria de la respuesta inflamatoria del hospedero, como la activación del complemento y la muerte mediada por fagocitosis (12). En especial, para el serogrupo B, la cápsula formada por ácido siálico representa una doble ayuda, ya que al simular moléculas del hospedero, el cuerpo humano no puede desarrollar anticuerpos protectores (opsonizantes) contra ella y al no ser antigénica, tampoco se puede utilizar para la creación de vacunas. Dadas todas estas características, la cápsula ha sido uno de los principales factores de virulencia descritos tradicionalmente para *N.meningitidis*, la cual contribuye, en gran medida, al paso de la bacteria a través del flujo sanguíneo, evadiendo así la respuesta inmune.

- ⊗ **Pili tipo IV:** son estructuras filamentosas que constan de subunidades de proteínas que se extienden desde la superficie de la bacteria. Su rol de promover la adhesión a las células endoteliales y epiteliales es esencial y ha sido bien establecido y se ha determinado como el principal mecanismo mediante el cual las bacterias encapsuladas se adhieren. La producción de pili también se asocia con otro fenotipo que tiene un gran nivel de competencia para la transformación de ADN exógeno, autoaglutinación bacteriana y motilidad. Modelos moleculares sugieren que moléculas de PilC, están localizadas en las fibras del pili y acarrear el dominio que se une a las células. Pilina es la subunidad del pili y aunque es incapaz de unirse a las células eucariotas, juega un papel muy importante en el sostén de la fibra. La proteína reguladora del complemento (CD46) ha sido recientemente reconocida como el receptor del pili en *N.meningitidis*(9).





- ⊗ **Proteínas de clase 5 (Opa) y las proteínas Opc:** la función de estas proteínas es la de mediar la interacción entre los meningococos no encapsulados y las células eucarióticas, en bacterias encapsuladas que no median ningún tipo de unión. Estas proteínas facilitan la interacción con las células epiteliales, los polimorfonucleares y las células endoteliales. También se ha establecido que las proteínas Opa se enlazan a miembros de la familia de las CD66, mediando la adhesión y la invasión a las células. Los proteoglicanos de superficie de células epiteliales se han observado, de manera reciente, como receptores de proteínas Opc; sin embargo, el mecanismo exacto por medio del cual se da este procedimiento no ha sido elucidado (9).

- ⊗ **Porinas:** las porinas de *Neisseria* se han visto al translocar espontáneamente como canales dependientes de voltaje dentro de membranas plasmáticas de células eucariotas, causando un cambio en el potencial de membrana e interfiriendo con la señalización celular, además de promover la internalización de la bacteria mediante un mecanismo de reorganización de actina (5).

- ⊗ **Proteasa de IgA1:** tiene un papel crucial en la colonización de la mucosa y en los últimos tiempos se ha destacado su relevancia en el sobrevivimiento intracelular.

- ⊗ **Componentes de la pared celular, LPS, ácido teicoico y fragmentos de peptidoglican:** una de las interrogantes más grandes que existen es, cómo un meningococemia puede evolucionar tan rápidamente y llevar a la muerte. La razón principal es la endotoxina que poseen *N.meningitidis* (8). El mecanismo por el que actúa esta endotoxina es similar al descrito para la mayoría de bacterias gram negativas, desencadenado un cuadro de sepsis seguido de shock tóxico, que puede concluir con un fallo multiorgánico y la muerte. La gran incógnita es, por qué el LOS de esta bacteria es tan extremadamente tóxico. Existen muchas teorías al respecto, pero aún no se encuentra dilucidado el asunto y muchas de las nuevas investigaciones se encaminan a esclarecerlo.

- ⊗ **Implicaciones de la fisiología y el metabolismo en la patogénesis:**
 - **Metabolismo del hierro:** una de las grandes paradojas para las bacterias es obtener el hierro necesario para su sobrevivencia a partir de las células del hospedero. En *N.meningitidis* se ha descrito un mecanismo para obtener el hierro que se encuentra unido a la transferrina, el cual es muy eficiente y sienta la base de la sobrevivencia de esta bacteria en la mucosa respiratoria y el flujo sanguíneo (3). Similar a





este mecanismo, se están estudiando nuevas rutas que promueven el mantenimiento y promoción de esta bacteria a invadir.

La Identificación de factores adicionales responsables de la especificidad de la patogénesis de la bacteria se han facilitado con la disponibilidad de la secuencia del genoma de la bacteria y su comparación con *N.gonorrhoeae*. Estas nuevas investigaciones en el área molecular han abierto las posibilidades tan limitadas que se tenían, ya que los modelos animales e *in vitro* no contribuían a más conocimiento en esclarecer la patogénesis de *N.meningitidis*. Muchos de estos estudios han encontrado genes que codifican específicamente para patogenicidad, sin los cuales la bacteria no podría establecerse e invadir (4,6,7,17).

Bibliografía

1. Agraharkar, M. Waterhouse-Friderichsen syndrome and bilateral renal cortical necrosis in meningococcal sepsis. *Am J Kidney Dis*, 36:2, 2002.
2. Almeida, L., et al. Enfermedad por meningococo, *Neisseria meningitidis*: perspectiva epidemiológica, clínica y preventiva. *Salud Pública de México*, 46:5, 2004.
3. Cheng-Yen, C., et al. Physiology and Metabolism of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*: Implications for Pathogenesis. *Clin. Microbiol Rev. Apr*, 1989.
4. De Filippis, I. & Vicente, A.C. Multilocus sequence typing and repetitive element-based PCR of *N.meningitidis* isolates in Brazil reveal the emergence of 11 new sequence types genetically related to the ST-32 and ST-41/44 complexes and high prevalence of strains related to hypervirulent lineages. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Oct 19, 2005.
5. Giardina, P.C., et al. *Neisseria*-encoded porins influence actin dynamics in vitro. Eleventh International Pathogenic *Neisseria* Conference, Paris, 1998.
6. Instituto Pasteur. Molecular genetic of virulence of *N.meningitidis*. *Annual Reports*, 2002.
7. Instituto Pasteur. Molecular Pathogenesis of meningococcal infections. *Annual Reports*, 2003.
8. Mahon, C. & Manuseelis, G. Textbook of diagnostic microbiology. 2nd ed, Saunders Company, 2000.
9. Nassif, X. Interactions between encapsulated *Neisseria meningitidis* and host cells. *International Microbiology*. 2,1999.
10. Nicholson, A. Host defense against *Neisseria meningitidis* requires a complement-dependent bactericidal activity. *Science*. 205:4403, 1979.
11. Rosenstein, N.E., et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med*, 344:18, 2003.
12. Salyers, A. & Whitt, D. *Bacterial Pathogenesis a Molecular Approach*. ASM Press, Washington DC, 1994.
13. Stephens, D.S. Uncloaking the meningococcus: Dynamic of carriage and disease. *Lancet*, 353, 1999.
14. Stephens, D.S. Pathogenesis, Therapy and Prevention of Meningococcal sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 4:5, 2002.
15. Todar, K. *The Pathogenic Neisseriae*. University of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology, 2004.
16. Trotter, L., et al. The natural history of meningococcal carriage and disease. Modelling & Economics Unit, Health protection Agency Centre for Infections, London, 2005.
17. Yao-Hui, S., et al. Functional genomics of *Neisseria meningitidis* pathogenesis. *Nature Medicine*. 6:11, 2000.
18. World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO Practical Guidelines. 2nd ed. Disponible en <http://www.who.int/emc>

