

MENINGOCOCCEMIA CRÓNICA

JORGE V. MARTINEZ, SERGIO C. VERBANAZ, ROSANA JORDAN,
NATALIA ENRIQUEZ, ERNESTO D. EFRON

Servicio de Infectología. Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

Resumen La meningococcemia crónica es una forma clínica infrecuente dentro del espectro de infecciones producido por *Neisseria meningitidis*. Clásicamente esta forma clínica se caracteriza por fiebre, lesiones cutáneas, compromiso articular, y desarrollo en hemocultivo de la bacteria responsable, habitualmente con ausencia de compromiso meníngeo. Generalmente afecta a adultos jóvenes previamente sanos. Se desconoce la razón por la cual estos pacientes, a diferencia de los que presentan meningitis aguda por *Neisseria meningitidis* y meningococcemia aguda, pueden sobrevivir sin complicaciones durante semanas en ausencia de tratamiento antibiótico útil. Se ha planteado que debido a la alta sensibilidad de esta bacteria a los antibióticos beta-lactámicos, muchos casos podrían ser tratados inadvertidamente. Describimos un caso de meningococcemia crónica en una mujer joven que presenta un cuadro clásico no reconocido inicialmente.

Palabras clave: meningococcemia crónica, fiebre, erupción cutánea, artralgias

Abstract *Chronic meningococcemia.* Chronic meningococcemia is an unfrequent clinical picture within the spectrum of infections produced by *Neisseria meningitidis*. It is classically characterized by fever, skin lesions and joint involvement, usually without meningeal involvement, and with blood culture growth of the responsible bacteria. It generally affects previously healthy young people. It is unknown why these patients, unlike patients with *Neisseria meningitidis*'s acute meningitis and with acute meningococcemia, can survive without complications during weeks, in absence of an useful antibiotic treatment. It has been hypothesized that owing to high susceptibility to beta-lactam antibiotics of *Neisseria meningitidis*, many cases may be treated inadvertently. We describe a case of chronic meningococcemia in a young woman who presented a classical clinical picture, not recognized initially.

Key words: chronic meningococcemia, fever, cutaneous rash, arthralgia

La infección por *Neisseria meningitidis* (diplococo Gram negativo) se presenta bajo diferentes formas clínicas, desde afección leve de vías aéreas hasta sepsis fulminante¹. La meningococcemia crónica (MC) es una forma clínica de presentación infrecuente descrita por primera vez en 1902 y definida como bacteriemia por *Neisseria meningitidis* de al menos una semana de duración asociada a fiebre, lesiones cutáneas polimórficas recurrentes, artralgias o artritis migrante, habitualmente sin compromiso grave del estado general².

Caso clínico

Mujer de 26 años con antecedentes de tabaquismo consulta por presentar un cuadro de catarro de las vías aéreas superiores, escalofríos, fiebre alta (39.5 °C), y dolores en articu-

laciones interfalángicas de ambas manos, sin antecedentes epide-miológicos de importancia. Recibe ibuprofeno sin respuesta clínica. A los tres días se agrega rash máculo-papular, con algunas lesiones de aspecto purpúreo, que comprometen miembros inferiores y tronco. Se realiza hemograma, hepa-tograma y radiografía de tórax sin mostrar alteraciones; se vuelve a indicar ibuprofeno. Tres días más tarde continúa con fiebre, con extensión de las lesiones cutáneas, en su mayoría de aspecto purpúreo y dolorosas a la palpación. Se toman hemocultivos y se realiza biopsia de las lesiones cutáneas, las que se envían para examen anatomopatológico cultivo. Al día siguiente se observa el desarrollo de *Neisseria meningitidis* serogrupo B en los hemocultivos, y la paciente es contactada para inmediata admisión al Hospital. A su ingreso se encuentra febril, con lesiones cutáneas en su mayoría de aspecto purpúreo de 2 a 10 mm de diámetro en tronco, miembros superiores e inferiores, con compromiso de palmas y plantas. Resto del examen físico es normal. No se realiza punción lumbar.

Los datos de laboratorio son 12 500 glóbulos blancos/mm³ con neutrofilia (79% de neutrófilos), plaquetas: 193 000/mm³, ESD: 20 mm (1ª hora), VDRL: negativa, anticuerpos anti-HIV-1 (QLIA): no son detectables.

En la biopsia de piel se observa vasculitis leucocitoclástica, y el cultivo de bacterias es negativo. Inició ceftriaxona 2 g/día IV evolucionando afebril a las 24 h con disminución de las lesiones cutáneas al tercer día y desaparición de las mismas

Recibido: 9-I-2008

Aceptado: 10-VI-2008

Dirección postal: Dr. Jorge V. Martínez, Servicio de Infectología, Hospital Británico, Buenos Aires, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4309-6806 e-mail: jorgevmartinez@yahoo.com.ar

a los 7 días. Completa una semana de tratamiento con ceftriaxona con resolución total del cuadro.

Discusión

La MC se caracteriza por presentar evolución prolongada, de hasta varias semanas y habitualmente sin complicaciones.

En todos los casos se presenta con fiebre; casi siempre continua, y con menor frecuencia intermitente². Los hemocultivos pueden ser negativos al inicio de la enfermedad^{3,4}. La técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) podría ser de utilidad diagnóstica en casos con hemocultivos negativos, ya que no es afectada por la administración previa de antibióticos⁵.

Las lesiones cutáneas afectan con mayor frecuencia las zonas de extensión de los miembros y cara anterior del tórax respetando el rostro. Son de aspecto polimorfo (máculopapulares, máculo-eritematosas, nódulos o petequias)⁴. Nuestra paciente presentó lesiones máculo-papulares y sólo algunas de aspecto petequeal al inicio, pero a los tres días la mayoría de las lesiones cutáneas eran petequeales.

Se ha descrito como lesión característica, sin embargo, la mácula rosada con una petequia central^{6,7}. Pueden presentarse al inicio de la enfermedad o días después del inicio de la fiebre^{2,8} e incluso pueden exacerbarse en cada episodio de reaparición de la fiebre en los casos que ésta es intermitente⁴.

Los hallazgos histopatológicos de las lesiones cutáneas varían desde infiltrados inflamatorios perivasculares a franca vasculitis⁴. La vasculitis leucocitoclástica ha sido informada en el 78% de los casos⁷. Como ocurrió en nuestro caso, las lesiones cutáneas son generalmente estériles y se producirían por depósito de inmunocomplejos^{2,4}. Sin embargo, se han observado casos con desarrollo de *N. meningitidis*^{3,8}.

Artritis y artralgiás se observan en aproximadamente 30 y 60% de los casos respectivamente² y son migratrices; cualquier articulación puede ser afectada, con excepción de las témporo-mandibulares y espinales. Habitualmente el líquido articular es estéril. Se ha propuesto que el compromiso articular, también, se debe a depósitos de inmunocomplejos⁹.

Otras manifestaciones clínicas son: cefaleas, esplenomegalia y pérdida de peso². En la serie de 148 casos publicada por Benoit en 1963, se observó meningitis en el 15% de los casos. Nuestro paciente no presentaba signos ni síntomas de compromiso meníngeo. Entre las complicaciones se han descrito carditis, nefritis, epididimitis, retinitis e iritis². Benoit informó una mortalidad de 10%. En 10 casos en los que se realizó autopsia se observaron vegetaciones en válvulas cardíacas en 7, meningitis en 3 y pericarditis en 2 casos².

Dentro de los diagnósticos diferenciales de las lesiones cutáneas deben considerarse gonococcia disemina-

da, sífilis secundaria, endocarditis infecciosa, púrpura de Schonlein-Henoch, enfermedades del tejido conectivo, erupciones secundarias a drogas, vasculitis sistémicas y primoinfección por HIV^{4,10}.

Se desconocen las causas de esta forma clínica. Inicialmente se lo había relacionado únicamente a factores del huésped; sin embargo, recientemente se ha demostrado menor liberación de endotoxinas y menor capacidad de inducir la producción de IL-6 *in vitro* por cepas de *N. meningitidis* aisladas de estos pacientes cuando se comparaban con cepas productoras de meningococcemia aguda¹¹.

Nielsen et al investigaron la inmunidad humoral en 15 casos y encontraron una significativa reducción en las concentraciones plasmáticas de IgG, con IgA, IgM y subclases de IgG normales¹².

La deficiencia de los componentes terminales del complemento (C5, C6, C7 y C8) se asocia con mayor frecuencia de infecciones sistémicas por *N. meningitidis*^{3,13}. Existiría deficiencia de la actividad del complemento en 15 a 18% de los pacientes que presentan un primer episodio de infección sistémica por *N. meningitidis*^{14,15}.

La asociación de MC con déficit del complemento se ha observado ocasionalmente^{3,13}. De acuerdo a estas evidencias se estima que la aparición de un cuadro de MC estaría favorecida por factores relacionados al agente y/o huésped, si bien la mayoría de los casos publicados se presentaron en personas previamente sanas. En nuestra paciente, previamente sana, no se pudieron realizar exámenes para evaluar su inmunidad. El tratamiento antibiótico debe continuarse por un período de 5 a 7 días, si bien se han informado tratamientos eficaces de tres días de duración¹⁶.

En conclusión, la MC es una forma clínica infrecuente de infección por *N. meningitidis*, que debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales ante un paciente previamente sano que presenta fiebre, lesiones cutáneas y compromiso articular.

Bibliografía

1. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes J. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2000; 344: 1378-88.
2. Benoit LF. Chronic meningococemia. *Am J Med* 1963; 35: 103-12.
3. Adams EM, Husyeed S, Rubin P, Wagner R, Gewurs A, Graziano F. Absence of the seventh component of complement in a patient with chronic meningococemia presenting as vasculitis. *Ann Intern Med* 1983; 99: 35-8.
4. Harwoodood CA, Stevens JC, Orton D, et al. Chronic meningococemia: a forgotten meningococcal disease. *Br J Dermatol* 2005; 151: 664-9.
5. Newcombe J, Cartwright K, Palmer WH, McFadden J. PCR of peripheral blood for diagnosis of meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1637-40.
6. Tsoia MN, Fretzayas A, Georgouli H, et al. An invasive meningococcal disease presenting as Henoch-Schön-

- lein purpura. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 776-9.
7. Carré D, Domp martin A, Sannier K, Vrneuil L, Bravard P, Leroy D. Méningococcémie chronique. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 355-8.
 8. Texereau M, Roblot P, Dumars A, Grignon B, Becq-Giraudon B. The usefulness of skin culture in the diagnosis of chronic meningococemia. *J Intern Med* 1997; 242: 519-20.
 9. Schaad U. Arthritis in disease due to *Neisseria meningitidis*. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 880-8.
 10. Sued O, Miró JM, Alquezar A, et al. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: clinical virological and immunological characteristics of 75 patients (1997-2003). *Enferm Infect Microbiol Clin* 2006; 24: 238-44.
 11. Prins JM, Lauw FN, Derkx HF, et al. Endotoxin release and cytokine production in acute and chronic meningococemia. *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 215-9.
 12. Nielsen HE, Koch C, Mansa B, Magnussen P, Bergmann OJ. Complement and immunoglobulin studies in 15 cases of chronic meningococemia: properdin deficiency and hypimmunoglobulin. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 21-36.
 13. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 359-95.
 14. Ellison RT, Kholer PH, Curd JG, Judson F, Reller L. Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. *N Engl J Med* 1983; 308: 913-6.
 15. Leggiabro RJ, Wilkenstein JA. Prevalence of complement deficiencies in children with systemic meningococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 75-6.
 16. Elli-Pegler R, Galler L, Roberts S, Thomas M, Woodhouse A. Three days of intravenous benzyl penicillin treatment of meningococcal disease in adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 658-62.

Mr. Washington Matthews has often seen a blush on the faces of the young squaws belonging to various Indian tribes of North America. At the opposite extreme of the continent in Tierra del Fuego, the natives, according to Mr. Bridges, 'blush much, but chiefly in regard to women; but they certainly blush also at their personal appearance'. This latter statement agrees with what I remember of the Fuegian Jemmy Button, who blushed when he was quizzed about the care which he took in polishing his shoes, and in otherwise adorning himself.

Mr. Washington Matthews ha visto a menudo rubor en las caras de las jóvenes indias pertenecientes a varias tribus de indios salvajes de Norteamérica. En el extremo opuesto del continente, en Tierra del Fuego, los nativos, según Mr. Bridges, 'se ruborizan mucho, pero principalmente en cuanto a las mujeres; pero ciertamente se ruborizan en cuanto a su aspecto personal'. Esta afirmación está de acuerdo con lo que recuerdo del fueguino Jemmy Button, quien se ruborizaba cuando se le preguntaba acerca del cuidado que se tomaba en lustrarse los zapatos y, por otra parte, en adornarse.

Charles Darwin (1809-1882)

The expression of the emotions in man and animals (1872). Third edition. With an Introduction, Afterword and Commentaries by Paul Ekman. London: HarperCollins, 1998, Chapter XIII. Self-attention-Shame-Shyness-Modesty: Blushing, p 317

Nota: Mr. Bridges, el corresponsal de Darwin, era Thomas Bridges (1842-1898), misionero anglicano que desarrolló su actividad entre los indígenas de Tierra del Fuego. Estableció el primer asentamiento europeo permanente cerca de Ushuaia, posteriormente se le concedió una estancia (Harberton) en las costas del Canal Beagle. Escribió relatos de su experiencia como misionero y un diccionario yámana-inglés. Su hijo, E. Lucas Bridges, es el autor del magnífico libro *Uttermost part of the earth* (1948), traducido al castellano como *El último confín de la tierra*.