

Patogenia de la Meningococemia: colonización amigable o invasión fulminante

Mónica Mourelo Fariña¹, Teresa Hermida Romero², Laura López Solache²

¹Servicio de Medicina Intensiva. ²Servicio de Anatomía Patológica
Xerencia de Xestión Integrada A Coruña. As Xubias. España
e-mail: monica.mourelo.farina@sergas.es

Las infecciones son la causa más importante de muerte en pacientes hospitalizados. Encontramos infecciones sistémicas que presentan una afectación cutánea importante, y que en su evolución provoca secuelas graves. La infección causada por la *Neisseria meningitidis* se caracteriza por ser una entidad clínica devastadora, produciendo una afectación cutánea característica.

Este artículo trata de esclarecer los factores de virulencia y patogenia de este microorganismo.

Introducción

La *Neisseria meningitidis* (meningococo) es un diplococo gram negativo anaerobio, saprófito

de la nasofarínge en humanos, que se transmite de persona a persona por contacto directo o por gotitas de saliva (distancia < 1 metro). Es responsable de 2 cuadros agudos graves: infección del sistema nervioso central al cruzar la barrera hemato-encefálica e invadir las meninges (**meningitis**) y lesiones a nivel de microvasos que provoca púrpura fulminante (**meningococemia**).

En ambas entidades al alcanzar la bacteria la sangre se producen unas lesiones características tanto a nivel cutáneo como en el resto de los órganos que se caracterizan por trombosis microvascular, fuga capilar y lesiones purpúricas, cuyo evento final es un cuadro de shock

séptico y coagulación vascular diseminada, que junto con lo anterior agrava el cuadro causando una necrosis extensa, siendo típica la necrosis de las glándulas suprarrenales (Figura 1). Todo ello hace que su morbilidad sea elevada con unas altas tasas de amputación de extremidades por necrosis (1 de cada 3 pacientes), y que la mortalidad sea mayor del 50%.

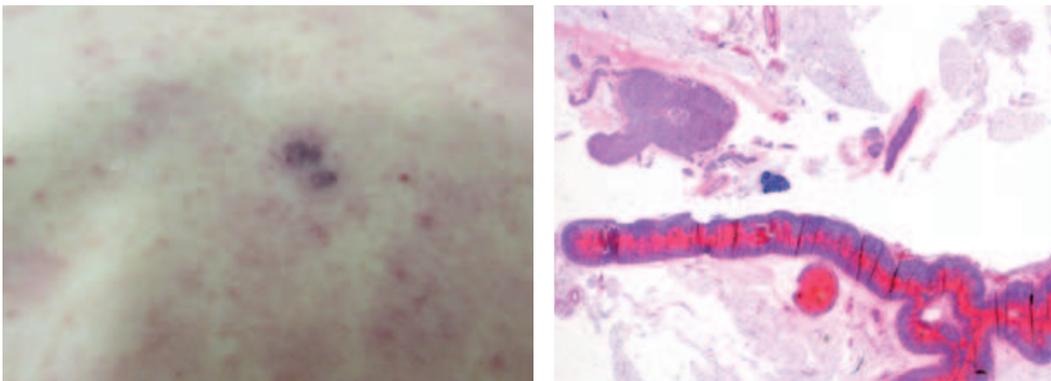


Figura 1. Lesiones purpúricas a nivel cutáneo (izquierda). Hemorragia en la glándula suprarrenal: síndrome de Waterhouse-Friederich (derecha).

Aunque existen otras infecciones bacterianas que se asocian con púrpura, dichas lesiones son altamente específicas de la enfermedad meningocócica invasiva siendo observadas en la mayoría de los pacientes independiente-

mente de la gravedad.

Se han identificado múltiples factores que influyen en la invasión del meningococo entre los que se encuentran factores de virulencia del meningococo y la capacidad del sistema inmune del huésped para controlar su diseminación.

Factores de Virulencia

Permiten la supervivencia, multiplicación y adaptación del meningococo en el huésped al controlar el efecto bactericida del sistema inmune.

La principal estructura para la defensa del meningococo es la membrana externa que contiene importantes factores

de virulencia, incluyendo lipopolisacáridos (LPS) y proteínas de membrana externa (OMP) dentro de las cuales se encuentran porinas, Opa y Opc, que funcionan como facilitadores del paso además de mejorar la adherencia y la

invasión tisular. Junto con los anteriores juega un papel clave en el proceso de adhesión, colonización y posterior invasión el pili tipo IV (Tfp), que es un cilio que presenta variación antigénica y que se une a la proteína reguladora del complemento humano (CD46) facilitando el paso de la bacteria. En dicha interacción también se han identificado como necesarios el CD 147 y el B2-adrenoceptor, que median la liberación de catecolaminas y controlan la homeostasia vascular. A la hora de salvar la barrera que supone el epitelio nasofaríngeo la proteasa de IgA y los sistemas quelantes del hierro, facilitan el paso además proporcionar protección frente a las vías alternativas del complemento.

La membrana externa además de ser el factor de virulencia más importante del meningococo, presenta diferencias en los lipopolisacáridos capsulares que permite la tipificación de la *Neisseria Meningitidis* en diferentes serogrupos (A, B, C, D, X, Y, Z, W-135 y L) que identifican bacterias con diferente potencial patogénico, aislandose cepas "hipervirulentas"; además, dicha tipificación ha permitido el desarrollo de vacunas.

Inmunidad del Huésped

En el desarrollo de la infección por la *Neisseria Meningitidis* las defensas del huésped juegan un papel primordial, así se ha visto que el porcentaje de personas con actividad bactericida contra la *N. meningitidis* en suero es inversamente proporcional a la incidencia de la meningitis meningocócica durante los primeros 12 años de vida. Un estudio realizado por Goldscheneider *et al.* concluyeron que la presencia de la colonización nasofaríngea con una cepa que causa la enfermedad está asociado con el déficit en la circulación de anticuerpo contra el meningococo. Además encontramos reactividad cruzada entre el meningococo y otras bacterias, pudiendo desempeñar un papel importante en el desarrollo de la inmunidad natural al meningococo, y en última instancia en la protección contra cepas virulentas.

En la inmunidad local la integridad de la barrera protectora del organismo (epitelio faríngeo y respiratorio) es la primera barrera defensiva del huésped, de tal forma que todo aquello que produzca alteraciones en la misma favorece la invasión del meningococo (exposición

al humo del tabaco o infecciones respiratorias víricas). Junto con ella los polimorfismos genéticos o deficiencias en el sistema inmune (complemento e inmunoglobulinas) son el principal determinante del pronóstico en lo que se refiere al desarrollo de la púrpura fulminante, al provocar multiplicación incontrolada de las bacterias, con una incapacidad para controlar la respuesta inflamatoria y los niveles de bacteriemia.

Entre los factores relacionados con la inmunidad que predisponen a la enfermedad invasiva cabe mencionar el déficit de complemento congénito o adquirido, el virus de inmunodeficiencia humana, la disfunción esplénica, estatus socioeconómico bajo y malnutrición.

Patogenia

La patogenia de la enfermedad invasiva por meningococo es un proceso complejo con múltiples pasos que comienza en la superficie de la nasofarínge. La superficie epitelial de las vías respiratorias se cubre con una capa de moco que el organismo debe penetrar. En la patogenia de la enfermedad meningocócica encontramos varias incógnitas: ¿Cómo se produce la infección en personas portadoras asintomáticas? ¿Porqué algunos pacientes de-

sarrollan meningococemia y otros sólo meningitis?

Las fases que nos encontramos en el proceso patogénico son las siguientes:

- a) La infección se inicia con la adhesión de la *Neisseria meningitidis* al epitelio nasofaríngeo no ciliado formando una película en la superficie de las microvellosidades donde coloniza y se multiplica. En este proceso desempeñan un papel importante el Tfp y OMPs (Opa y Opc) que actúan como organelas de fijación, y junto con la producción de la proteasa IgA se produce disrupción en la barrera mucociliar. Dicha adhesión desencadena la señal necesaria para la entrada de la bacteria en las células epiteliales mediante la formación de vacuolas fagocíticas al modificar las uniones de actina en la membrana celular con el consiguiente paso a la sangre.
- b) Una vez que la bacteria accede al torrente sanguíneo la capacidad de la bacteria para sobrevivir y multiplicarse en la sangre va a depender de su capacidad de adhesión a las células endoteliales y formar microagregados bacterianos.

En el momento actual se sabe que los niveles de bacteriemia se correlacionan direc-

tamente con el cuadro clínico que se desarrolla y el grado de púrpura. De tal forma que cuando un número bajo de bacterias circula por la sangre interactúan con capilares periféricos causando sólo unas pocas lesiones purpúricas localizadas, siendo la interacción con las células de la barrera hemato-encefálica suficiente para que se produzca la invasión meníngea, en este caso la meningitis es la manifestación principal. En contra, en el caso de una carga bacteriana elevada probablemente se produce una colonización masiva del meningococo, lo que provoca un mayor daño vascular con un incremento en la permeabilidad capilar lo que hace que se asocie con extensas áreas de trombosis y púrpura. En este caso la bacteria también invade los espacios meníngeos, pero la presentación clínica más importante de la enfermedad es el shock séptico asociado con lesiones purpúricas, lo que ocasionaría púrpura fulminante.

c) El último paso fundamental en la patogenia es la interacción con las células del endotelio vascular mediada por el pili tipo IV, el cual induce cambios en la célula endotelial responsables de la lesión histopatológica.

El primer cambio que se produce en la célula endotelial tras la adhesión es la polimerización de la actina que provoca elongaciones de la membrana formando protrusiones que incrementa el área de interacción con la membrana plasmática endotelial, y protege de las fuerzas mecánicas generadas por el flujo sanguíneo. Se ha observado que el meningococo tiene capacidad de adhesión al endotelio sólo con flujos sanguíneos bajos, como el que se produce en los vasos de pequeño calibre (capilares), lo que explica que la colonización vascular sea a nivel de la microvasculatura. La segunda consecuencia tras la formación de la placa cortical es el cambio en las proteínas de la unión intercelular, que provoca retracción celular con la consiguiente disrupción capilar, lo que favorece la extravasación de eritrocitos y bacterias a la dermis provocando fenómenos de vasculitis.

Dicho mecanismo de adhesión celular se produce en los vasos de pequeño calibre de cualquier órgano (cerebro, bazo, piel, hígado, riñones y corazón), lo que inicia un fenómeno inflamatorio vascular generalizado que desencadena la respuesta trombótica

que caracteriza la púrpura fulminante (similar a la que se obtiene por reacción de las endotoxinas de las bacterias gram negativas: reacción de Sanarelli-Shwartzman), y que normalmente sólo se consideraba como una consecuencia de la coagulación intravascular diseminada que se produce por el proceso séptico (Figura 2).

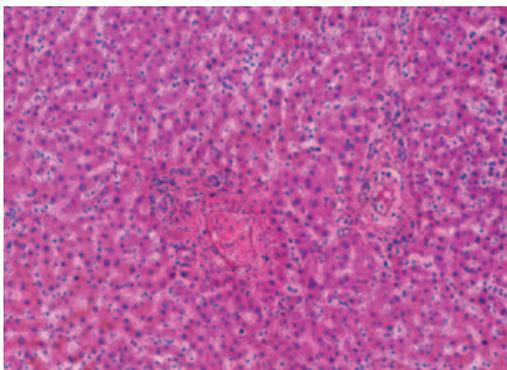


Figura 2. Microtrombos de fibrina en parénquima hepático (izquierda). Hemorragias petequiales a nivel de intestino delgado en relación con CID (derecha)

En todo este proceso patogénico no podemos olvidar el papel que juega la liberación de LPS almacenados en la superficie de la cápsula bacteriana los cuales funcionan como endotoxinas. Su liberación provoca la activación de la cascada inflamatoria con la liberación de cito-

quinas, especialmente TNF- α , IL-1, IL-6 y IL-8 lo que provoca un daño vascular directo con la consiguiente fuga capilar y aparición de un estado procoagulante que favorece la formación de microtrombos. Dentro de las especulaciones sobre cuál es la patogenia del estado procoagulante parece que existe una disminución transitoria aguda en los niveles de proteína C,

(proteína S como cofactor) o antitrombina III. La proteína C es un factor dependiente de la vitamina K que interfiere en la función de los factores V y VIII, así como, una reducción de la activación de la fibrinólisis.

Todo el proceso patogénico evoluciona a

un estado final de hipoperfusión generalizada (shock) y coagulación intravascular diseminada (CID), cuyo desenlace final es una púrpura generalizada que desencadena necrosis, todo ello en el contexto de la meningococemia fulminante.

Para reflexionar

La razón de por qué éste comensal adquiere la habilidad en algunas circunstancias de diseminarse en el huésped es desconocida, y aunque la mayoría de las personas colonizadas permanecen asintomáticos pueden perpetuar la enfermedad. Dicho proceso de diseminación está influido por los factores de virulencia de la bacteria, infecciones víricas concomitantes y la inmunidad local/sistémica del huésped. Para que ocurra la enfermedad invasiva es necesario que al menos se presenten las siguientes circunstancias:

- a) Exposición del huésped a cepas patógenas
- b) Colonización e invasión de la mucosa nasofaríngea
- c) Supervivencia de la bacteria en el torrente sanguíneo (bacteriemia)
- d) Adhesión al endotelio en vasos de pequeño calibre.

Todo ello, junto con la liberación de endotoxinas, perpetua el daño vascular al activar diferentes cascadas inflamatorias que provocan daño celular directo (vaculitis), lo que conlleva formación de microtrombos, fuga capilar y como evento final shock y muerte.

Más información en:

Coureuil M, Bourdoulous S, Marullo S, et al. Invasive meningococcal disease: a disease of the endothelial cells. Trends Mol Med. 2014; 20:571-8.

Join-Lambert O, Lecuyer H, Miller F, et al. Meningococcal interaction to microvasculature triggers the tissular lesions of purpura fulminans. J Infect Dis. 2013; 208:1590-7.

Coureuil M, Join-Lambert O, Lécuyer et al. Pathogenesis of meningococemia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013; 3: 1-14.