



Manifestaciones extracraneales asociadas a

# MENINGITIS BACTERIANA

Dr. Manuel Rodríguez Martínez<sup>1</sup> · Dra. Mireia Roselló Guijarro<sup>1</sup> · Dra. Eva López Medina<sup>1</sup> · Dr. Salvador Giner Almaraz<sup>2</sup> · Dra. Ana Isabel Piqueras Arenas<sup>1</sup>

en un hospital pediátrico terciario

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** la meningitis bacteriana (MB) se asocia con complicaciones neurológicas y, en raras ocasiones, con complicaciones extracraneales (CEC).

**MÉTODOS:** se revisaron los datos clínicos y microbiológicos de pacientes pediátricos ingresados con el diagnóstico de MB y CEC, entre los años 1993 y 2018, en el Hospital la Fe de Valencia, España.

**RESULTADOS:** tras la revisión de los datos clínicos, se presentó un caso atípico de enfermedad meningocócica invasora (EMI) con datos clínicos de meningoencefalitis, vasculitis cerebral, artritis, miositis, neumonía y derrame pleural. Durante el periodo estudiado, 178 niños ingresaron con diagnóstico de MB; de ellos, siete casos (3.9%) correspondieron a MB por *N. meningitidis* (n=3), *S. pneumoniae* (n=1), *H. influenzae* (n=1) y de etiología desconocida (n=2). También se detectaron casos de CEC pulmonares (n=4), articulares (n=3) y celulitis (n=2).

**CONCLUSIÓN:** las CEC son infrecuentes en el curso de la MB. La persistencia o reinicio de fiebre son sugestivas de CEC. La exploración clínica minuciosa diaria es primordial para un diagnóstico precoz de CEC, que permita acortar la duración de la enfermedad y la estancia hospitalaria.

### PALABRAS CLAVE

Complicaciones extrameningeas, complicaciones extracraneales, meningitis bacteriana. *Neisseria meningitidis*.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** bacterial meningitis (BM) is associated with neurological complications and, rarely, extracranial complications (ECC).

**METHODS:** the clinical and microbiological data of pediatric patients admitted with diagnosis of BM and ECC were reviewed, between 1993 and 2018, at the Hospital La Fe in Valencia, Spain.

**RESULTS:** after the review of the clinical data, an atypical case of invasive meningococcal disease (IMD) with clinical data of meningoencephalitis, cerebral vasculitis, arthritis, myositis, pneumonia and pleural effusion was presented. During the period studied, 178 children were admitted with a diagnosis of MB; of these, seven cases (3.9%) corresponded to BM for *N. meningitidis* (n=3), *S. pneumoniae* (n=1), *H. influenzae* (n=1) and of unknown etiology (n=2). Pulmonary (n=4), articular (n=3) and cellulite (n=2) ECC cases were also detected.

**CONCLUSION:** ECC are uncommon in the course of the BM. The persistence or restart of fever are suggestive of ECC. Daily thorough clinical examination is essential for an early diagnosis of ECC, which allows for a shorter duration of illness and hospital stay.

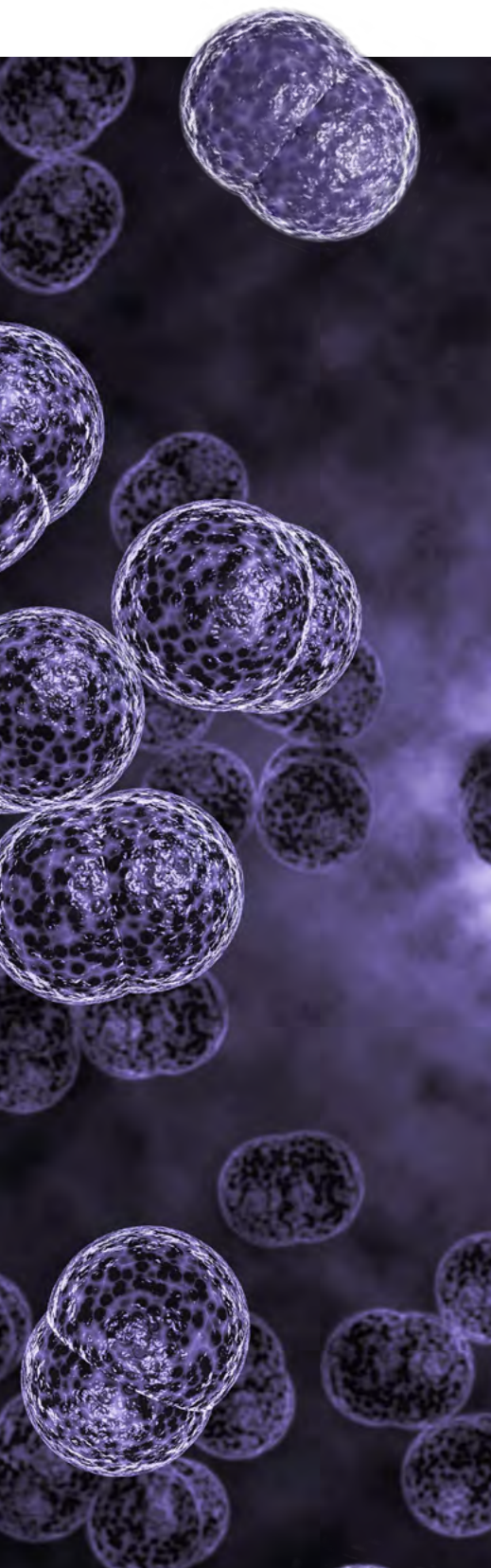
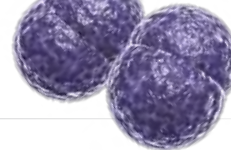
### KEY WORDS

Extrameningeal complications, extracranial complications, bacterial meningitis. *Neisseria meningitidis*.

<sup>1</sup>Médicos Adscritos al Servicio de Pediatría Infecciosa, Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, España.

<sup>2</sup>Médico Adscrito al Servicio de Microbiología, Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, España.

\* Correspondencia: Paseo San Isidro 23-25, piso 9, puerta B • C.P. 47300, Valladolid, España  
Teléfono: +34 (606) 14-3671 • e-mail: manu\_rdm@hotmail.com



*Neisseria meningitidis*, uno de los principales agentes causales de meningitis bacteriana.

## Introducción

La meningitis bacteriana (MB) es una patología con elevada morbimortalidad y complicaciones neurológicas frecuentes. En raras ocasiones se afectan otros órganos, debido a la siembra hematógena o por depósito de inmunocomplejos y activación del complemento.<sup>1,2</sup>

Presentamos un caso atípico de enfermedad meningocócica invasora (EMI) con datos clínicos de meningoencefalitis, vasculitis cerebral, artritis, miositis, neumonía y derrame pleural. La escasez de publicaciones pediátricas sobre complicaciones extracraneales (CEC) asociadas a MB<sup>2,3</sup> nos motivó a revisar casos registrados en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia, España.

## Pacientes y métodos

Se revisaron las historias clínicas y se recogieron los datos clínicos y microbiológicos de pacientes entre un mes y 15 años de edad con MB y CEC, ingresados en el Hospital la Fe de Valencia entre 1993 y 2018. El diagnóstico de MB se basó en criterios clínicos, microbiológicos y citoquímicos del líquido cefalorraquídeo (LCR).<sup>4</sup>

## Resultados

### Caso clínico

Niño de 10 años de edad, quien fue remitido desde otro centro hospitalario por sospecha de MB. Refería datos clínicos, de 48 horas de evolución, de rigidez de

nuca, fiebre, somnolencia y vómito. La tomografía axial computarizada (TAC) cerebral fue normal, la punción lumbar resultó fallida y el paciente se trasladó a nuestro hospital tras administrarle cefotaxima.

El paciente ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con somnolencia, desorientación y sin exantema. Los hemocultivos, la tinción de Gram y el cultivo bacteriológico de LCR fueron negativos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) Multiplex Filmarray® en LCR detectó la presencia de ácido nucleico de *N. meningitidis* y la aglutinación de látex con antígenos capsulares serotipo a *N. meningitidis* serogrupo B.

El paciente mejoró y se trasladó a sala de hospitalización a las 48 horas. El tercer día reinició la fiebre, persistía la somnolencia y se detectó limitación a la rotación interna de la cadera derecha. La resonancia magnética (RM) cerebral mostró aumento de intensidad de señal de la sustancia blanca periventricular y realce frontoparietal bilateral. La RM de cadera evidenció derrame articular e hiperintensidad de señal del obturador interno, externo y glúteo mayor (Figura 1).

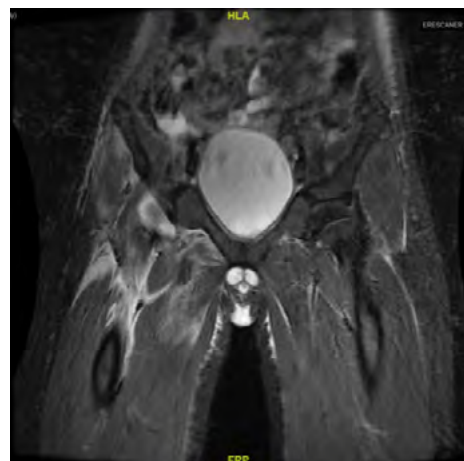


Figura 1. Resonancia magnética de cadera donde se aprecia derrame articular e hiperintensidad de señal del obturador interno, externo y glúteo mayor.

Después, se realizó artrotomía de la que se extrajo un líquido purulento, cuyo cultivo bacteriológico resultó negativo; sin embargo, en la tinción de Gram se observaron diplococos Gram negativos y la PCR Multiplex Filmarray®

Género	Edad (años)	Año de presentación	Microorganismo (sitio de aislamiento)	Complicaciones	Hospitalización (días)
Masculino	6.9	1997	-*	Artritis reactiva muñeca	8
Masculino	3.5	2010	-	Neumonía lóbulo superior derecho	8
Masculino	1.2	1993	<i>H. influenzae</i> (sangre, LCR)	Colección subdural, neumonía, celulitis malar	40
Masculino	1.1	2015	<i>S. pneumoniae</i> (LCR)	Trombosis venas corticales, laberintitis, celulitis cervical	29
Femenino	0.6	2015	<i>N. meningitidis</i> (LCR)	Neumonía retrocardiaca	7
Masculino	9.1	1993	<i>N. meningitidis</i> (LCR)	Artritis reactiva rodilla	11
Masculino	10.9	2017	<i>N. meningitidis</i> (LCR, líquido articular)	Vasculitis cerebral, artritis, miositis, neumonía, derrame pleural	29

Tabla 1. Características clínicas y microbiológicas de los siete casos de meningitis bacteriana con complicaciones extracraneales.

\* Caso diagnosticado con probable meningitis meningocócica que presentó clínica compatible con exantema petequial, elevación de reactantes de fase aguda y líquido cefalorraquídeo (LCR) purulento.

en LCR detectó la presencia de ácido nucleico de *N. meningitidis*. Debido a la persistencia de la fiebre, se realizó una segunda artrotomía cinco días después, extrayendo líquido serosanguinolento estéril. Se completó el abordaje diagnóstico con un estudio de radiografía de tórax que evidenció condensación neumónica basal derecha con derrame pleural. La ecocardiografía fue normal.

La evolución posterior del paciente fue favorable, con normalización clínica; aunque a los 21 días de ingreso persistía fiebre, con progresiva anemia y leucopenia. Se sospechó toxicidad farmacológica, por lo tanto, se retiró la antibioterapia y se administró naproxeno sin respuesta, por lo que se pautaron dosis bajas de corticosteroides con lo que se logró la remisión de la fiebre. El estudio inmunitario (que incluyó la determinación de complemento sérico) fue normal.

El paciente fue dado de alta tras 28 días de hospitalización y permaneció libre de secuelas tras dos años de seguimiento.

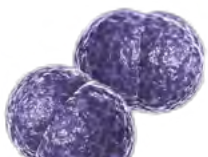
## Revisión de los registros clínicos y microbiológicos

En el periodo de estudio, 178 niños fueron diagnosticados con MB, de los cuales siete (3.9%) presentaron CEC con una edad mediana de 3.5 años (rango intercuartil

[IQR]: 1.1-8.0) (Tabla 1). Con excepción de un paciente con síndrome de Down y meningitis, neumonía y sepsis clínica sin aislamiento de microorganismo, el resto de los casos no presentaron patología subyacente.

Se identificaron todas las CEC durante los primeros cuatro días del in-

En el periodo de estudio, **178 niños** fueron diagnosticados con MB, de los cuales siete presentaron CEC con una edad mediana de **3.5 años**.



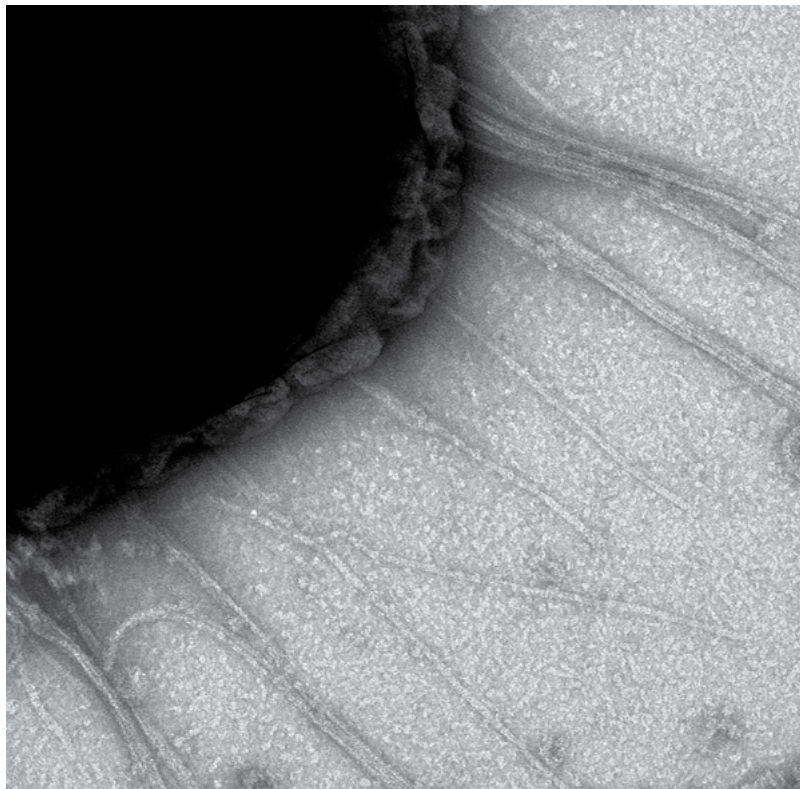
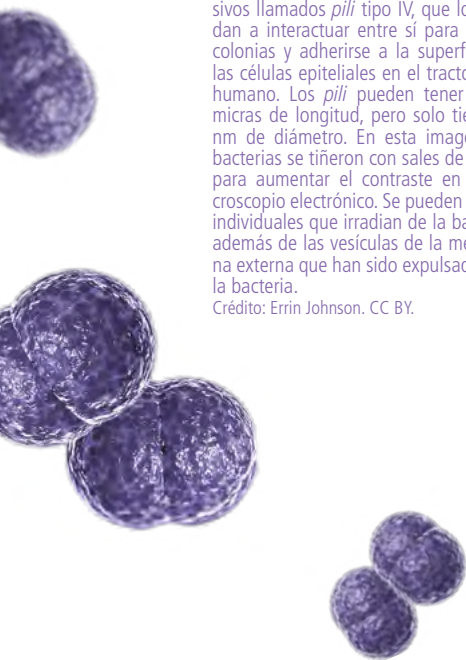


Figura 2. *Neisseria meningitidis* y sus pili. Las bacterias usan organelos adhesivos llamados pili tipo IV, que los ayudan a interactuar entre sí para formar colonias y adherirse a la superficie de las células epiteliales en el tracto nasal humano. Los pili pueden tener varias micras de longitud, pero solo tienen 7 nm de diámetro. En esta imagen, las bacterias se tiñeron con sales de uranio para aumentar el contraste en el microscopio electrónico. Se pueden ver pili individuales que irradian de la bacteria, además de las vesículas de la membrana externa que han sido expulsadas por la bacteria.

Crédito: Errin Johnson. CC BY.



greso y fueron pulmonares (n=4), articulares (n=3) y celulitis (n=2). La mediana de la estancia hospitalaria fue de 11 días (IQR: 8-29). Todos los pacientes requirieron ingreso inicial en la UCI y presentaron una evolución favorable, sin secuelas secundarias a CEC.

## Discusión

La *N. meningitidis* (Figura 2) puede ocasionar un amplio espectro de formas clínicas. La meningitis, la sepsis o la combinación de ambas entidades son las presentaciones más habituales, mientras que las menos frecuentes son la artritis séptica, neumonía, pericarditis infecciosa o un síndrome inflamatorio caracterizado por reaparición subaguda de fiebre, elevación de reactantes y serositis entre cuatro y 10 días tras el inicio de la enfermedad.<sup>2,5</sup>

Nuestro paciente tuvo una presentación atípica de EMI con ausencia de petequias, vasculitis cerebral y CEC, que se desarrollaron, posiblemente, como consecuencia de la diseminación bacteriana. La remisión de la fiebre con el tratamiento esteroideo sugiere un síndrome inflamatorio solapado al proceso infeccioso.

Las CEC se pueden deber a la diseminación hematológica, a toxinas bacterianas o a un síndrome inflamatorio asociado. Ante el ascenso de reactantes y la persistencia o el reinicio de fiebre —como en nuestro caso— en el curso de una MB, se debe documentar una infección persistente o CEC.<sup>2</sup> La evaluación debe incluir una exploración clínica minuciosa y exámenes complementarios apropiados para descartar cualquiera de las siguientes entidades:

- Flebitis.
- Infección nosocomial.
- Colección subdural.
- Absceso cerebral.
- Trombosis del seno venoso.
- CEC.

Si se descarta infección, se debe considerar la posibilidad de fiebre por antibióticos y síndrome inflamatorio. La resistencia antimicrobiana o recaída bacteriológica son causas muy improbables de fiebre prolongada en las MB, por lo que, si el paciente está estable, la persistencia de fiebre no debe ser motivo para prolongar o aumentar la dosis ni cambiar el tratamiento antibiótico.

La neumonía meningocócica es muy infrecuente en niños y es la edad avanzada el principal factor de riesgo para su desarrollo.<sup>6</sup> Se han descrito dos mecanismos patogénicos:

1. Colonización de la mucosa nasofaríngea y posterior microaspiración.
2. Diseminación hematológica a diferentes lugares anatómicos, incluidos los pulmones.

El diagnóstico es difícil cuando el paciente es portador nasofaríngeo de meningococo,<sup>7</sup> o cuando la clínica es indistinguible de la neumonía adquirida en la comunidad causada por otros microorganismos. En la presente

revisión, la neumonía fue asintomática en tres pacientes, incluido el niño con derrame pleural; únicamente el niño con síndrome de Down presentó hipoventilación.

El *H. influenzae* solía ser el agente causal más frecuente de artritis en el curso de la meningitis —antes de la implantación universal de la vacuna frente a este microorganismo—.<sup>8</sup> La incidencia de artritis meningocócica es de 5% en niños y de 11% en adultos,<sup>1</sup> y puede ocurrir de forma aislada o asociada a sepsis y/o meningitis.

En los dos casos de artritis reactiva, el diagnóstico fue clínico y no se realizó artrocentesis. La evolución fue favorable y se resolvió en una semana, en ambos casos, sin recidivas ni secuelas, como se describe en la literatura.<sup>1,9</sup> Esta patología se ha relacionado con el serotipo W135.<sup>3,6</sup>

La miositis meningocócica (MM) es muy infrecuente y solo hemos encontrado un caso pediátrico de MM primaria.<sup>10</sup> Posiblemente se trata de una patología infradiagnosticada, al igual que la mialgia, por la incapacidad del niño pequeño de expresar sus síntomas y porque puede quedar enmascarada dada la gravedad de los síntomas neurológicos y sistémicos. Se ha postulado que las citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$  y la IL-8) serían los mediadores involucrados en la patogenia de MM.<sup>11</sup>

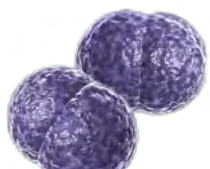
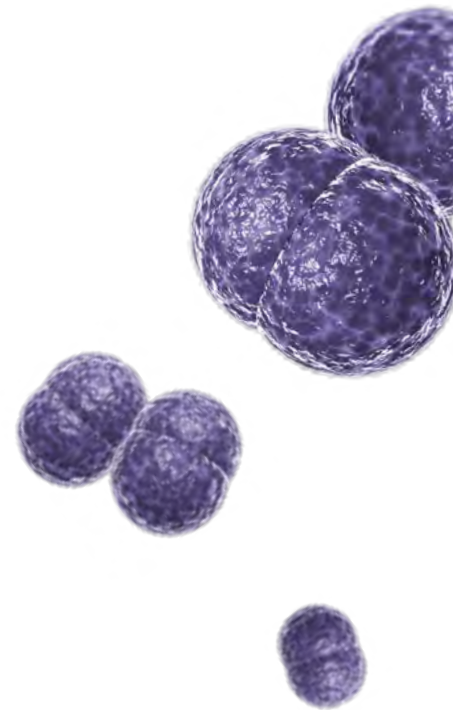
La etiología habitual de las celulitis es la flora cutánea, sobre todo, *S. aureus* y *S. pyogenes*, y con menor frecuencia se ha relacionado con bacteriemia, históricamente causada por *H. influenzae* tipo b, seguida del *S. pneumoniae*. La celulitis asociada a MB puede retrasar el diagnóstico y tratamiento de la infección meningea.<sup>12</sup>

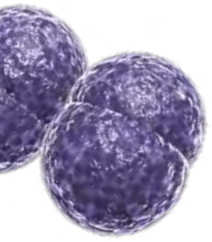
La vasculitis cutánea es típica en la enfermedad meningocócica. Sin embargo, la vasculitis cerebral infecciosa que presentó nuestro paciente es un hallazgo infrecuente, descrito excepcionalmente en la meningitis neumocócica.<sup>13</sup> No encontramos ninguna publicación de vasculitis cerebral infecciosa meningocócica, por lo que nuestro paciente sería el primero descrito en la literatura. Estu-

dios en ratones demuestran que *N. meningitidis* interactúa con las células endoteliales de la microcirculación cutánea y cerebral, que ocasionan lesiones vasculares.<sup>14,15</sup> Además, las toxinas bacterianas y las liberadas por los neutrófilos pueden dañar la circulación cerebral. Otro mecanismo posible es inmunológico.

Las CEC fueron muy infrecuentes en pacientes con MB. Son procesos infradiagnosticados, ya que a menudo son asintomáticos o paucisintomáticos. Al tratarse de un estudio retrospectivo, es posible que no se recogieran todos los casos, sino se codificaron como tales. De igual forma, se asumió que la etiología de la celulitis o neumonía fue la misma que la de la meningitis, aunque no es posible afirmarlo con rotundidad.

La introducción sistemática de las vacunas contra *H. influenzae* y *S. pneumoniae* ha supuesto un drástico descenso de enfermedades invasoras por estos microorganismos.





La introducción sistemática de las vacunas frente a *H. influenzae* y, más recientemente, frente a *S. pneumoniae*, ha supuesto un drástico descenso de enfermedades invasoras por estos microorganismos, que explica que solo se detectará un caso por *H. influenzae*. Es de esperar que con la vacuna 13-valente de *S. pneumoniae* y las nuevas vacunas frente a *N. meningitidis* los casos de CEC sean todavía más infrecuentes, pero debe tenerse presente la realización de una evaluación sistemática completa del paciente —de manera inicial y diaria— para detectarlas y tratarlas lo más rápido y adecuadamente posible. De esta manera, se podrá

acortar la duración de la enfermedad y la estancia hospitalaria, evitando potenciales complicaciones y secuelas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo de investigación. Esta publicación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Schaad UB. Arthritis in disease due to *Neisseria meningitidis*. *Rev Infect Dis* 1980;2(6):880-8.
2. Goedvolk CA, von Rosenstiel IA, Bos AP. Immune complex associated complications in the subacute phase of meningococcal disease: incidence and literature review. *Arch Dis Child* 2003;88(10):927-30.
3. Faye A, Mariani-Kurkdjian P, Taha MK, *et al*. Clinical features and outcome of pediatric *Neisseria meningitidis* serogroup W135 infection: a report of 5 cases. *Clin Infect Dis* 2004;38(11):1635-7.
4. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, *et al*. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1267-84.
5. Whittle HC, Abdullahi MT, Fakunle FA, *et al*. Allergic complications of meningococcal disease. I. Clinical aspects. *Br Med J* 1973;2(5869):733-7.
6. Vienne P, Ducos-Galand M, Guiyoule A, *et al*. The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis, and pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;37(12):1639-42.
7. Vossen M, Mitteregger D, Steininger C. Meningococcal pneumonia. *Vaccine* 2016;34(37):4364-70.
8. Likitnukul S, McCracken GH, Jr., Nelson JD. Arthritis in children with bacterial meningitis. *Am J Dis Child* 1986;140(5):424-7.
9. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Arthritis in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2006;6:64.
10. Rousseau V, Descours G, Chaker M, Tristan A, Freydiere AM, Gillet Y. Primary meningococcal B osteomyelitis and arthritis with multifocal pyomyositis in a child: a case report. *Arch Pediatr* 2012;19(12):1330-3.
11. Carrol ED, Thomson AP, Mobbs KJ, Fraser WD, Sills JA, Hart CA. Myositis in children with meningococcal disease: a role for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-8? *J Infect* 2002;44(1):17-21.
12. Kennedy KJ, Roy J, Lamberth P. Invasive meningococcal disease presenting with cellulitis. *Med J Aust* 2006;184(8):421.
13. Jorens PG, Parizel PM, Wojciechowski M, *et al*. *Streptococcus pneumoniae* meningoenzephalitis with unusual and widespread white matter lesions. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(2):127-32.
14. Coureuil M, Bourdoulous S, Marullo S, Nassif X. Invasive meningococcal disease: a disease of the endothelial cells. *Trends Mol Med* 2014;20(10):571-8.
15. 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(10):1590-7.

Este artículo debe citarse como:

Rodríguez Martínez M, Roselló-Guijarro M, López-Medina E, Giner-Almaraz S, Piqueras-Arenas AI. Manifestaciones extracraneales asociadas a meningitis bacteriana en un hospital pediátrico terciario. *Rev Enferm Infec Pediatr* 2020;32(131):1631-6.

