

**Universitat Autònoma de Barcelona.
Facultat de Medicina. Departament de
Medicina. Servei de Medicina Interna.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.**

**Factors intrínsecs a l'hoste en la
malaltia meningocòccica. Estudi
epidemiològic i clínic.**

Ma. Antònia Baraldés i Farré

**Memòria presentada per a obtenir el
Grau de Doctora en Medicina per la
Universitat Autònoma de Barcelona**

Barcelona, 2002

“No microbe can kill more quickly”

Harry FELDMAN

Al meu marit Xavier i a la meva filla

Gemma

AGRAÏMENTS

Al meu marit Xavier, sense el suport del qual hauria estat impossible de dur a terme aquest projecte, i per la seva comprensió pel temps robat a la vida familiar que suposa la dedicació a la realització d'aquesta tesi. A la meva filla Gemma, que ha esdevingut, malgrat la seva curta edat, l'espurna vital d'ànim per concloure aquest treball, encara que això suposés en alguns moments una menor dedicació a les meves funcions de mare. Als meus pares, Joan i Marina, que no van escatimar esforços a l'hora de proporcionar-me una bona educació i uns bons estudis, malgrat les dificultats que la situació familiar plantejava. A la meva germana Fina, en la qual sempre he trobat un puntal de suport en totes les meves iniciatives i que m'ha demostrat que la constància i la fermesa permeten d'assolir qualsevol objectiu.

Al Director d'aquesta tesi, el Dr. Pere Domingo i Pedrol, Cap Clínic de la Unitat de Malalties Infeccioses del Servei de Medicina Interna de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP). Ell va ser qui em va suggerir el tema d'aquest treball i ell és qui ha estat permanentment al meu costat, exercint perfectament el paper de tutor i guia per a la seva realització. Li agraeixo especialment la paciència i comprensió que ha tingut en la seva revisió i correcció de cada capítol. El seu grau d'exigència per assolir la perfecció ha esdevingut per a mi un estímul constant per dur a terme un treball ben fet i m'ha permès de superar la contrarietat que, algunes vegades, suposava haver de refer la feina feta durant hores. Comptar amb la tutela del Dr. Pere Domingo ha constituït l'aval que m'ha garantit la realització i presentació d'aquesta tesi.

A les professionals que treballen a l'Hospital de Dia de Malalties Infeccioses del Servei de Medicina Interna de l'HSCSP (especialment l'Àngels Fontanet, l'Imma Orellana i l'Elisa Ocaña) i a tots /-es els/les professionals del Servei de Pediatria de l'HSCSP, l'ajut dels / de les quals ha estat imprescindible per a la identificació i obtenció de les mostres sanguínies dels pacients.

Al Dr. Eduard Muñoz-Díaz, Cap de Secció del Banc de Sang de l'HSCSP, sense la col·laboració del qual en les determinacions dels diferents genotips de pacients i

controls hauria estat impossible realitzar aquest treball, i pel seu suport tant moral com material en l'obtenció de material bibliogràfic i en l'aclariment de conceptes.

Al Dr. Cándido Juárez Rubio, Cap de Secció del Servei d'Immunologia de l'HSCSP, per la seva col.laboració indispensable en les determinacions immunològiques de les mostres sanguínies.

Al Dr. Guillermo Vázquez Mata, Cap del Departament de Medicina i Urgències de l'HSCSP, pel suport i les facilitats rebudes des del Servei de Medicina Interna per a l'elaboració d'aquest projecte.

Al Dr. Josep Ris i Romeu, metge adjunt de Medicina Interna i actualment Sots-Director de l'Àrea Mèdica i Medicina Comunitària de l'HSCSP, per la seva docència durant els meus anys de metgessa resident i pels seus valuosos consells que m'han ajudat en el desenvolupament de la meva vida professional.

A tots els companys i companyes del Servei de Medicina Interna i Urgències de l'HSCSP (tant personal mèdic, com d'Infermeria, com administratiu) que m'han ofert sempre la seva col.laboració, cadascú dins del seu àmbit, essencial per dur a terme un estudi d'aquestes característiques.

Al meu cosí Jordi Queralt i Farré, llicenciat en Filologia de la Llengua Catalana, per la revisió acurada dels aspectes ortogràfics i gramaticals i que m'ha permès de realitzar aquesta tesi en la meva llengua pròpia, amb la confiança i seguretat de fer-ho amb el rigor científic necessari.

Al meu bon amic Eduard Santamaria i Casals, tècnic informàtic, l'ajut del qual ha esdevingut fonamental en el muntatge i la realització gràfica de la tesi.

Moltes altres persones han aportat el seu granet de sorra per tal que pogués dur a terme el meu projecte amb èxit. Esmentar-les totes seria impossible i podria comportar oblits imperdonables, així que vull fer arribar el meu agraïment més sincer a tothom qui hagi participat, directament o indirecta, en la realització d'aquesta tesi.

ABREVIATURES UTILITZADES

µm	=	micra
Ac	=	anticòs
ACF	=	anèmia de cèl.lules falciformes
ADCC	=	citotoxicitat mediatitzada per cèl.lules dependent d'anticossos
Ag	=	antigen
AHAI	=	anèmia hemolítica autoimmune
ALT	=	alanina amino-transferasa
ANCA	=	anticòs anticitoplasma del neutròfil
APTT	=	temps de tromboplastina parcial activada
AST	=	aspartat amino-transferasa
BCR	=	receptor dels limfòcits B
BHE	=	barrera hemato-encefàlica
BSM	=	molècula biespecífica
CD	=	<i>cluster</i> de diferenciació
CEN	=	complicació /-ons extraneurològica /-ques
CID	=	coagulació intravascular disseminada
CK	=	creatina-cinasa
CMI / CIM	=	concentració mínima inhibidòria
CN	=	complicació /-ns neurològica /-ques
CSF	=	factor estimulator de colònies
CH50	=	activitat hemolítica del complement
DGN	=	diplococ /-s gramnegatiu /-s
DM	=	diabetes mellitus
EEUU	=	Estats Units de Nord-Amèrica
ESA	=	espai subaracnoïdal
<i>et al.</i>	=	<i>et allie</i>
EV	=	endovenós /-sa
FA	=	fosfatasa alcalina
Fab	=	fragment d'unió amb l'anticòs
Fc	=	fragment cristal.litzable de l'anticòs
FcγR	=	receptor per al fragment Fc de l'anticòs tipus IgG
FcR	=	receptor per al fragment Fc de l'anticòs
FFSS	=	funcions superiors
Fig.	=	figura
g	=	gram /-s
GGT	=	gamma-glutamil transpeptidasa
GPI	=	glicosil-fosfatidil-inositol
HR	=	<i>high responder</i> o responent alt
HSCSP	=	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
HTA	=	hipertensió arterial
IAM	=	infart agut de miocardi
IC	=	intèrval de confiança
ICAM	=	molècula d'adhesió intercel.lular
ICT	=	intèrval clínica-tractament

IFN	=	interferó
Ig	=	immunoglobulina
IgA	=	immunoglobulina A
IgE	=	immunoglobulina E
IgG	=	immunoglobulina G
IgM	=	immunoglobulina M
IL	=	interleucina
IM	=	intramuscular
ImC	=	immunocomplex /-os
INR	=	<i>ratio</i> internacional normalitzada
IRA	=	insuficiència respiratòria aguda
IRenA	=	insuficiència renal aguda
ITAM	=	molècula immunoreptora activada per tirosina
IV	=	endovenós /-sa
kDa	=	quilodalton /-s
kg	=	quilogram /-s
LCR	=	líquid cèfalo-raquidi
LDH	=	lactat deshidrogenasa
LES	=	lupus eritematós sistèmic
LOS	=	lipo-oligo-sacàrid
LR	=	<i>low responder</i> o responedor baix
LT	=	leucotriè /-ns
mAb (Mab)	=	anticòs monoclonal
MAC	=	complex d'atac a la membrana
MALT	=	teixit limfoidal associat a mucoses
MASP	=	serin-proteasa associada a la lectina unidora de manosa
MBL	=	lectina unidora de manosa
MCH	=	complex major d'histocompatibilitat
mg	=	milígram /-s
MM	=	malaltia meningocòccica
mmHg	=	milímetre /-s de mercuri
mmol	=	milimol /-s
NA	=	antigen dels neutròfils
NK	=	<i>natural killer</i> o assassina natural
OMP (PME)	=	proteïna de membrana externa
OR	=	<i>odds ratio</i> o risc relatiu
ORL	=	oto-rino-laringològic
Pàg.	=	pàgina
PAI (PAI-1)	=	inhibidor de l'activador del plasminogen
PBP	=	proteïna unidora de penicil.lina
PCR	=	reacció en cadena de la polimerasa
PDF	=	producte de degradació del fibrinogen
PG	=	prostaglandina /-es
PIC	=	pressió intracranial
PMN	=	polimorfonuclear
PTI	=	porpra trombopènica idiopàtica

RGG	=	<i>ratio</i> o quocient glucorràquia / glicèmia
rt-PA	=	activador del plasminogen tissular recombinant
SALT	=	teixit limfoidal associat a pell
SE	=	significació estadística
SEN	=	seqüela /-es extraneurològica /-ques
SER	=	regulador de l'expressió de superfície
SIADH	=	síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica
SN	=	seqüela /-es neurològica /-ques
SNC	=	sistema nerviós central
TA	=	tensió arterial
T ^a	=	temperatura
TBP	=	proteïna unidora de la transferrina
TC	=	tomografia computeritzada
TCR	=	receptor dels limfòcits T
TG	=	tínció de Gram
TNF	=	factor de necrosi tumoral
t-PA	=	activador del plasminogen tissular
u-PA	=	activador del plasminogen urinari
VIH	=	virus de la immunodeficiència humana
VO	=	via oral
VSG	=	velocitat de sedimentació globular

ÍNDEX DE CAPÍTOLS.

	Pàgina
AGRAÏMENTS.....	IV
ABREVIATURES UTILITZADES	VI
I. INTRODUCCIÓ	1
IA. INTRODUCCIÓ A LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA	1
1. INTRODUCCIÓ HISTÒRICA.....	2
a) Dades històriques sobre la descripció clínica i epidemiològica.	
b) Dades històriques sobre el germen causant..	
c) Dades històriques sobre la terapèutica.	
d) Dades històriques sobre la prevenció.	
2. EL GERMEN	13
a) Introducció.	
b) Estructura bacteriològica del meningococ.	
c) Estructura antigènica del meningococ.	
c.1. La càpsula polisacàrida.	
c.2. Antígens de la paret cel.lular no capsular (antígens de membrana externa).	
3. EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCIÓ MENINGOCÒCCICA.....	20
a) L'estat de portador.	
b) Factors de risc extrínsecs a l'hoste.	
b.1. Factors geogràfics i ambientals.	
b.1.1. Malaltia meningocòccica arreu del món.	
b.1.2. Malaltia meningocòccica a l'Estat Espanyol.	
b.1.3. El clima i el medi ambient.	
b.2. Factors dependents del germen.	
c) Factors de risc intrínsecs a l'hoste.	
c.1. L'edat.	
c.2. Les alteracions del sistema immunitari.	
c.3. La raça.	
c.4. La susceptibilitat genètica.	
c.5. El sexe.	
c.6. Els factors socio-econòmics.	
c.7. El tabac.	
c.8. Les infeccions respiratòries i altres processos infecciosos.	
c.9. Els factors socials, ocupacionals i d'escolarització.	
4. PATOGÈNIA DE LA INFECCIÓ MENINGOCÒCCICA	42
a) Mecanismes patogènics del germen.	
b) Patogènia i fisiopatologia de la infecció per <i>N. meningitidis</i> .	
5. CLÍNICA DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA	52
a) Principals manifestacions clíniques de la infecció meningocòccica.	
b) Altres formes d'infecció per <i>N. meningitidis</i> .	

6.	DIAGNÒSTIC DE LA INFECCIÓ PER <i>Neisseria meningitidis</i>	61
	a) Introducció.	
	b) Paràmetres microbiològics.	
	c) Paràmetres bioquímics i citològics.	
	c.1. L'anàlisi de l'LCR.	
	c.2. L'anàlisi de sang perifèrica.	
	d) Altres exploracions complementàries.	
7.	COMPLICACIONS DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA	68
	a) Complicacions precoces.	
	b) Complicacions tardanes.	
8.	TRACTAMENT DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA	72
	a) Tractament antimicrobià.	
	a.1. Fàrmacs antimicrobians.	
	a.2. La resistència als antimicrobians.	
	a.2.1. Resistència a beta-lactàmics.	
	a.2.2. Resistència a altres antimicrobians.	
	b) Tractament de suport convencional.	
	c) Teràpies coadjuvants de suport alternatives.	
9.	PRONÒSTIC I SEQÜELES DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA	86
	a) Mortalitat i letalitat.	
	b) Classificació pronòstica.	
	b.1. Marcadors bioquímics de mal pronòstic.	
	b.2. Classificacions pronòstiques clíniques.	
	c) Seqüeles.	
10.	PREVENCIÓ DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA	91
	a) Definicions epidemiològiques.	
	b) Quimioprofilaxi dels portadors.	
	c) Immunoprofilaxi (vacunació).	
	c.1. Generalitats de les vacunes.	
	c.2. Vacunes de polisacàrids.	
	c.3. Vacunes conjugades.	
	c.4. Vacunes experimentals enfront el meningococ del serogrup B.	
	d) Mesures de caràcter general.	

IB. INTRODUCCIÓ IMMUNOLÒGICA BÀSICA D'AQUEST ESTUDI.

1.	RESPOSTA IMMUNOLÒGICA ENFRONT LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA. INTRODUCCIÓ I CONCEPTES BÀSICS	107
	a) Introducció.	
	b) Defensa de les superfícies corporals.	
	c) Defensa dels teixits i la sang.	
	c.1. Mecanismes de defensa constitutius o no específics.	

c.1.1. Els fagòcits.	
c.1.2. El complement.	
c.1.3. El paper de la lectina unidora de manosa.	
c.1.4. La transferrina.	
c.2. Mecanismes de defensa induïts o específics.	
c.2.1. La resposta immunitària cel·lular.	
c.2.2. La resposta immunitària humoral.	
c.2.3. Les citocines.	
2. RECEPTORS Fc	135
a) Introducció.	
b) Nomenclatura.	
c) Funcionalisme.	
3. RECEPTORS Fc PER A LES IMMUNOGLOBULINES DE CLASSE G (Fc γ R).....	141
a) Estructura dels Fc γ R.	
a.1. Fc γ RI (CD64).	
a.2. Fc γ RII (CD32).	
a.3. Fc γ RIII (CD16).	
b) Subunitats dels Fc γ R.	
c) Receptors solubles.	
d) Heterogeneïtat dels Fc γ R: polimorfismes genètics.	
d.1. El Fc γ RII.	
d.2. El Fc γ RIII.	
d.3. El Fc γ RI.	
e) Aspectes clínics de l'heterogeneïtat dels Fc γ R.	
e.1. Heterogeneïtat del Fc γ RIIIa.	
e.2. Heterogeneïtat del Fc γ RIII.	
e.3. Heterogeneïtat del Fc γ RI.	
f) Activació dels Fc γ R.	
g) Funcions biològiques dels Fc γ R.	
g.1. Els Fc γ R en situacions fisiològiques de compromís immunitari.	
g.2. Els Fc γ R com a mediadors de la destrucció immuno-mediada.	
g.3. Els Fc γ R com a indicadors de probabilitat de malaltia.	
g.4. Els Fc γ R com a marcadors de malaltia.	
g.4.1. Marcadors de malalties oncològiques.	
g.4.2. Marcadors de malalties infeccioses.	
g.4.3. Marcadors de malalties sistèmiques.	
h) Immunoteràpies dirigides per Fc γ R.	
h.1. Els Fc γ R i el càncer.	
h.2. Els Fc γ R i les malalties infeccioses.	
h.3. Els Fc γ R i les malalties sistèmiques.	
4. POLIMORFISMES DELS Fc γ R.	162
a) Introducció.	
b) Polimorfisme del Fc γ RII.	
b.1. Bases moleculars del polimorfisme.	

b.2. Implicacions del polimorfisme en la funció del Fc γ RIIa.	
b.3. Polimorfisme i població sana.	
b.4. Polimorfisme i malalties.	
b.4.1. Polimorfisme i malaltia meningocòccica.	
b.4.2. Polimorfisme i altres malalties infeccioses.	
b.4.3. Polimorfisme i malalties autoimmunitàries.	
c) Polimorfisme del Fc γ RIII.	
5. CITOCINES I FACTORS INFLAMATORIS.....	178
a) Introducció.	
b) L'inhibidor de l'activador del plasminogen (PAI-1).	
c) L'endotoxina o lipo-oligo-sacàrid (LOS).	
d) El factor de necrosi tumoral (TNF) i altres citocines.	
d.1. El TNF i el seu polimorfisme.	
d.2. Altres citocines i llurs polimorfismes.	
e) Altres factors inflamatoris.	
II. HIPÒTESI, JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS.....	194
1. HIPÒTESI DE TREBALL.....	195
2. OBJECTIUS DE L'ESTUDI.....	197
3. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI.....	198
III. PACIENTS, MATERIALS I MÈTODES.....	200
A. CARACTERÍSTIQUES I ÀMBIT DE L'ESTUDI.....	201
1. CRITERIS D'INCLUSIÓ A L'ESTUDI.	
2. CRITERIS D'EXCLUSIÓ.	
3. RECOLLIDA DE DADES.	
B. DEFINICIÓ OPERATIVA DELS TERMES.....	207
C. MÈTODES BIOQUÍMICS.....	213
1. ESTUDIS BIOQUÍMICS.	
2. ESTUDIS D'HEMOSTÀSIA.	
D. MÈTODES MICROBIOLÒGICS.....	217
1. EXAMEN DE L'LCR.	
2. EXAMEN DELS HEMOCULTIUS.	
E. MÈTODES IMMUNOLÒGICS.....	221
1. TIPIFICACIÓ MOLECULAR DE L'ALLOTIP Fc γ RIIA-R131/H131.	
2. DETERMINACIÓ DEL GENOTIP DEL TNF α .	
3. DETERMINACIÓ DEL GENOTIP DEL PAI-1.	
4. DETERMINACIÓ DEL COMPLEMENT I IMMUNOGLOBULINES.	

F. MÈTODES ESTADÍSTICS I FONTS DE DOCUMENTACIÓ.....	227
IV. RESULTATS.....	230
A. RESULTATS GENERALS DELS EPISODIS DE MALALTIA MENINGOCÒCCICA.....	231
1. INTRODUCCIÓ: COMPARACIÓ DE DADES.....	232
2. RESULTATS GLOBALS.....	233
a) Grup de pacients.	
b) Grup de control.	
3. RESULTATS D'ETIOLOGIA.....	235
4. RESULTATS DELS FACTORS INTRÍNSECS A L'HOSTE, ANTECEDENTS PATOLÒGICS I PRÒDROMS DE LA MALALTIA.....	236
a) Edat.	
b) Sexe.	
c) Infecció documentada per bacteris encapsulats.	
d) Antecedents de meningitis bacteriana.	
e) Antecedents de vacunació prèvia.	
f) Contactes.	
g) Antecedents de quimioprofilaxi.	
h) Antecedents d'intervenció quirúrgica o traumatisme crànio-encefàlic.	
i) Malalties subjacents.	
j) Resultats de l'interval clínica-tractament (ICT).	
5. RESULTATS DE LES MANIFESTACIONS CLÍNiques A L'INGRÉS.....	241
a) Febre.	
b) Cefalea.	
c) Nàusees i vòmits.	
d) Rigidesa de nuca. Signes meningis.	
e) Lesions cutànies. Petèquies.	
f) Nivell de consciència.	
g) Signes neurològics focals.	
h) Convulsions.	
i) Diàtesi hemorràgica.	
j) Tensió arterial (TA).	
6. RESULTATS ANALÍTICS I D'EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES.....	248
a) Estudi de l'LCR.	
b) Estudi de la sang.	
c) Altres exàmens complementaris.	

7. RESULTATS MICROBIOLÒGICS.....	254
a) LCR.	
b) Sang.	
c) Altres mostres.	
d) Classificació serològica.	
e) Sensibilitat als antimicrobians.	
8. MENINGITIS MENINGOCÒCCICA AMB LCR NORMAL.....	260
9. RESULTATS DE L'ANTIBIOTERÀPIA PRÈVIA.....	261
10. RESULTATS DE L'ANTIBIOTERÀPIA HOSPITALÀRIA.....	262
11. RESULTATS DE COMPLICACIONS NEUROLÒGIQUES.....	263
a) Coma.	
b) Convulsions.	
c) Focalitat neurològica tardana.	
d) Afectació de parells cranials.	
12. RESULTATS DE COMPLICACIONS EXTRA- NEUROLÒGIQUES.....	268
a) Xoc.	
b) Insuficiència respiratòria aguda.	
c) Coagulopatia de consum.	
d) Insuficiència renal aguda.	
e) Altres complicacions extraneurològiques.	
f) Complicacions extraneurològiques tardanes: artritis, serositis.	
13. RESULTATS DE SEQÜELES.....	276
a) Seqüeles neurològiques.	
b) Seqüeles extraneurològiques.	
14. RESULTATS DE PRONÒSTIC.....	280
15. RESULTATS D'IMMUNOGLOBULINES I COMPLEMENT.....	282
B. RESULTATS DEL POLIMORFISME DEL Fc γ RIIA.....	283
1. DISTRIBUCIÓ DELS ALLOTIPS DEL Fc γ RIIA EN PACIENTS I CONTROLS.....	284
2. DISTRIBUCIÓ DELS ALLOTIPS DEL Fc γ RIIA I TIPUS DE MALALTIA MENINGOCÒCCICA.....	286
3. DISTRIBUCIÓ DELS ALLOTIPS DEL Fc γ RIIA I CARACTERÍSTIQUES MICROBIOLÒGIQUES DE LA SOCA MENINGOCÒCCICA.....	288
4. DISTRIBUCIÓ DELS ALLOTIPS DEL Fc γ RIIA I EVOLUCIÓ	

DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA.....	289
C. RESULTATS DEL POLIMORFISME DEL TNF.	291
1. DISTRIBUCIÓ DELS ALLOTIPS DEL TNF EN PACIENTS I CONTROLS.....	292
2. DISTRIBUCIÓ DELS ALLOTIPS DEL TNF SEGONS LA FORMA CLÍNICA, MICROBIOLÒGICA I EVOLUCIÓ DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA.	294
D. RESULTATS DEL POLIMORFISME DEL PAI-1.	297
1. DISTRIBUCIÓ DELS ALLOTIPS DEL PAI-1 EN PACIENTS I CONTROLS.....	298
2. DISTRIBUCIÓ DELS ALLOTIPS DEL PAI-1 SEGONS LA FORMA CLÍNICA, MICROBIOLÒGICA I EVOLUCIÓ DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA.	300
V. DISCUSSIÓ.....	303
1. INTRODUCCIÓ.....	304
2. PACIENTS I CONTROLS.....	307
a) Característiques generals.	
b) El polimorfisme del Fc γ RIIa en els grups de pacients i controls.	
c) Etiologia i climatologia.	
3. FACTORS INTRÍNSECOS A L'HOSTE: EDAT, SEXE, ANTECEDENTS PATOLÒGICS.	312
a) Característiques generals.	
b) El polimorfisme del Fc γ RIIA segons l'edat i el sexe.	
4. CLÍNICA.	315
a) Manifestacions clíniques a l'ingrés.	
b) Les formes clínico-microbiològiques de l'MM.	
c) El polimorfisme del Fc γ RIIA segons les formes clínica i microbiològica.	
5. DADES DE LABORATORI.	322
a) Característiques generals d'hematimetria i bioquímica a l'LCR i la sang.	
b) Característiques microbiològiques de l'LCR i la sang.	
c) El polimorfisme del Fc γ RIIA i les característiques microbiològiques de la soca infectant.	
6. EVOLUCIÓ I COMPLIACIONS.	327

a) Característiques generals de les complicacions.	
b) El polimorfisme del Fc γ RIIA i les complicacions.	
7. SEQÜELES.	331
a) Característiques generals de les seqüeles.	
b) El polimorfisme del Fc γ RIIA i l'aparició de seqüeles.	
8. PRONÒSTIC.....	333
a) Característiques generals del pronòstic.	
b) El polimorfisme del Fc γ RIIA i el pronòstic en la malaltia meningocòccica.	
9. ELS POLIMORFISMES DEL TNF I DEL PAI-1 I LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA.	336
a) El polimorfisme del TNF.	
b) El polimorfisme del PAI-1.	
VI. CONCLUSIONS.....	344
VII. RESUM.....	347
VIII. BIBLIOGRAFIA	352
IX. ÍNDEXS.....	393
1. ÍNDIX DE TAULES	394
2. ÍNDIX DE FIGURES.....	398

CAPÍTOL I. INTRODUCCIÓ.

IA. INTRODUCCIÓ A LA
MALALTIA MENINGOCÒCCICA.

1. INTRODUCCIÓ HISTÒRICA.

- a) DADES HISTÒRIQUES SOBRE LA DESCRIPCIÓ CLÍNICA I EPIDEMIOLÒGICA.
- b) DADES HISTÒRIQUES SOBRE EL GERMEN CAUSANT.
- c) DADES HISTÒRIQUES SOBRE LA TERAPÈUTICA.
- d) DADES HISTÒRIQUES SOBRE LA PREVENCIÓ.

a) DADES HISTÒRIQUES SOBRE LA DESCRIPCIÓ CLÍNICA I EPIDEMIOLÒGICA.

És un fet acceptat per tothom en l'actualitat que algunes malalties infeccioses, especialment les causades per bacteris, són tan antigues com la mateixa humanitat. En altres casos, les malalties infeccioses no han aparegut fins que no s'han donat les condicions necessàries com ara l'augment de població o l'aparició de la vida urbana¹.

Malgrat que han passat gairebé dos segles des de la seva primera descripció formal², poques infeccions causen tant impacte civil, mèdic i social com quan es detecta un cas de malaltia meningocòccica greu en la comunitat. L'inici ràpid dels símptomes, el curs fulminant d'alguns infectats, malgrat els grans avenços terapèutics actuals i la morbiditat i mortalitat que origina, són raons prou potents per a una païra justificada a aquesta infecció³. La *Neisseria meningitidis* té una distribució mundial als cinc continents i encara és causa de malaltia endèmica i epidèmica tant en països desenvolupats com en països en vies de desenvolupament⁴⁻¹⁰.

La primera descripció de la malaltia meningocòccica la va oferir el metge ginebrí Gaspar Vieusseux l'any 1805, el qual va reflectir en un document les característiques clíniques i epidemiològiques d'una nova malaltia que havia observat durant la primavera d'aquell mateix any en un suburbi de Ginebra i que havia provocat la mort de 30 persones. Tot i que el seu origen se situava en els barris més pobres, Vieusseux va observar que la malaltia afectava totes les classes socio-econòmiques i que tenia predilecció pels nens i pels adults joves. Clínicament es presentava, la major part de vegades, de forma aguda amb una intensa cefalàlgia, vòmits i febre i posteriorment apareixien convulsions i trastorns del nivell de consciència. La

superfície cutània del pacient era plena de màcules morades i els malalts es morien ràpidament, en 24- 48 h. El metge ginebrí va practicar l'estudi anatomo-patològic a un pacient i va constatar la presència de congestió meníngia, sense afectació de cap altre òrgan. A més, no en va poder establir l'origen infeccios, per la qual cosa va anomenar la malaltia *fièvre cérébrale maligne non contagieuse*². Un altre metge suís, André Matthey, va descriure 11 nous casos de la mateixa malaltia esdevinguts a Ginebra i al seu voltant durant el mateix any, i va practicar l'estudi necròptic a cinc d'ells, en els quals hi va observar la presència de congestió meníngia i d'un material gelatinós groguenc que recobria la superfície cerebral, base encefàlica i s'estenia cap al canal vertebral¹¹. L'aportació de Matthey va contribuir a donar la importància històrica que tenia la descripció feta per Vieusseux prèviament.

Posteriorment i durant tot el segle XIX es van descriure nous focus epidèmics de malaltia meningocòccica. En tots ells es veia una major propensió en l'afectació de persones joves i en les concentracions de tropes dels exèrcits implicats en les diverses guerres napoleòniques, tot i que també es descrivien epidèmies en diversos nuclis urbans civils, sobretot de Nord-Amèrica (Nova Anglaterra, Connecticut, Massachussets)¹²⁻¹⁵.

L'any 1886, Hirsch¹⁶ va proporcionar una primera recopilació integral de les epidèmies de malaltia meningocòccica conegudes fins aleshores. Aquest autor va establir quatre períodes d'afectació cronològica i geogràfica de la malaltia que aleshores es coneixia amb el nom de meningitis cerebrospinal epidèmica. En el primer període (1805 – 1830) es van produir epidèmies aïllades a diferents punts d'Europa i una ona epidèmica generalitzada que va afectar els Estats Units. El segon període (1837 – 1850) es caracteritza per grans epidèmies que afecten França, Itàlia, Algèria, Dinamarca i Estats Units. Durant el tercer període (1854 – 1875), la malaltia meningocòccica va assolir la màxima difusió mundial: la major part d'Europa i Estats Units, Àsia Occidental, l'Àfrica colonial i algunes parts de Sud-Amèrica. L'últim període (1876 – 1884) comprèn diversos brots epidèmics aïllats a Europa Central i Occidental i a les Illes Britàniques. En totes les descripcions, clínicament i anatomo-patològicament molt complertes, es constata una mortalitat alta, entre el 69.9% i el 100 % dels casos.

L'Estat Espanyol, un dels principals països vinculats a les guerres napoleòniques, també va patir el flagell de la malaltia meningocòccica. Des de les

primeres descripcions en presoners de guerra confinats a Briançon (1907)¹⁵, fins a diversos focus epidèmics a Navarra i La Rioja, tots els brots es caracteritzaven per l'elevada mortalitat (de fins al 100% a Logroño) que presentaven^{17,18}.

Per a explicar aquesta aparició brusca i ràpidament expansiva a tot el món que va tenir la malaltia meningocòccica s'han formulat dues teories. En el primer cas, postulats defensats per Chalmers i O'Farrell¹⁹, la malaltia ha estat endèmica, des de temps immemorial, a l'Àfrica subsahariana. Aquest fenomen, que encara persisteix en l'actualitat en l'anomenat "cinturó de la meningitis cerebrospinal", s'hauria estès cap a l'est fins arribar a les poblacions del Sudan i d'Egipte cap a finals del segle XVIII. L'any 1789 les tropes franceses comandades per Napoleó Bonapart van envair Egipte. Aquestes tropes esdevindrien portadores de *N. meningitidis* i, en retirar-se l'any 1799, haurien introduït la malaltia meningocòccica a Europa, fins que l'any 1805 fou formalment reconeguda a Ginebra. La segona teoria, postulada per Ledingham²⁰ i reforçada posteriorment per Kass²¹, és evolucionista i formula la hipòtesi que el meningococ es va originar a partir d'una mutació del gonococ o d'altres *Neisseria* sapròfites de la nasofaringe.

b) **DADES HISTÒRIQUES SOBRE EL GERMEN CAUSANT.**

La repercussió que va assolir en la història mundial el fet de conèixer l'etiologia de les malalties que havien causat les grans epidèmies i desastres de la Humanitat durant segles, com la tuberculosi, el còlera o la pneumònia típica, va fomentar la investigació massiva dels agents etiològics d'altres malalties infeccioses que es va originar a finals del s. XIX. Això, conjuntament amb el fet que es disposava de tincions adequades per a visualitzar bacteris i mitjans de cultiu adequat per al seu creixement, va propiciar el descobriment del meningococ²²⁻²⁶. L'any 1887, l'antomopatòleg austríac Anton Weichselbaum va investigar els gèrmens trobats en el cultiu d'exsudat meningi i líquid ventricular en l'estudi *post-mortem* de vuit pacients morts per meningitis cerebrospinal. En dos d'ells hi va identificar el *Diplokokkus pneumoniae* o *Pneumonekokkus* (actual pneumococ), el primer germen que s'havia identificat com a causant de meningitis cerebrospinal esporàdica per Fränkel²⁶. En els altres sis casos va identificar un germen que se situava predominantment a l'interior de leucòcits i que era diferent al

Diplokokkus pneumoniae. A aquest germen el va anomenar *Diplokokkus intracellularis meningitidis* i el va definir com a un nou causant de meningitis cerebrospinal esporàdica²⁷. Posteriorment aquest germen va rebre el nom de meningococ²⁸. L'aparició, a partir del 1898, de diverses epidèmies de meningitis cerebrospinal, sobretot a Alemanya i Nova York, conjuntament amb un coneixement més extens de les tècniques d'identificació bioquímica de microbis, van permetre d'establir que l'únic agent etiològic de la meningitis cerebrospinal epidèmica era el meningococ, per la qual cosa s'anà substituint progressivament aquesta terminologia per la de meningitis

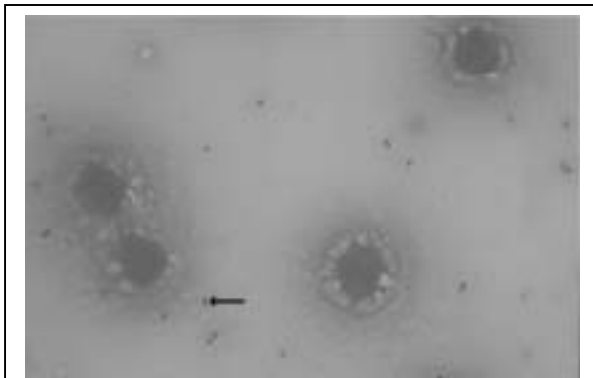


Fig. 1. Tinció de Gram d'LCR (x 1000) on es veuen diplococs gramnegatius intracel·lulars corresponents a *Neisseria meningitidis*. Adaptat de Rosenstein *et al*¹⁴¹.

meningocòccica^{29,30}. L'aïllament del meningococ en pacients afectats de meningitis es va veure facilitat d'una manera important amb la generalització de la punció lumbar com a mètode diagnòstic, tot i que en els seus orígens aquesta tècnica s'havia descrit com a mètode terapèutic per a tractament de la hidrocefàlia^{31,32} (**Figura 1**).

La primera evidència de l'existència de portadors de meningococ la van proporcionar l'any 1901 Albrecht i Ghon²⁹, els quals van aïllar meningococ de l'exsudat naso-faríngi de pacients amb meningitis i de persones sanes en contacte amb ells. Una mica més tard, Flügge va establir que el nombre de portadors era de 10 a 20 vegades més gran que el de pacients que desenvolupen la malaltia i que fins a un 70% de persones que tenien un contacte proper amb els pacients de meningitis esdevenien portadors³³. Flügge va trobar, a més, que tots els pacients que tenien meningitis tenien meningococ a la naso-faringe els 5 primers dies de la malaltia.

L'aïllament de meningococ en sang i l'establiment d'una relació causal amb la malaltia fou una mica més tardà. L'any 1906, Andrewes va descriure les troballes post-mortem d'un pacient de 53 anys que havia mort 10 hores després d'iniciar una malaltia fulminant, amb porpra hemorràgica generalitzada i múltiples hemorràgies internes, incloent l'infart hemorràgic de les glàndules suprarenals. En l'hemocultiu pre-mortem es va aïllar *Neisseria meningitidis*³⁴. Prèviament s'havia descrit un cas clínic semblant

en una nena de 2 anys, però no s'havia pogut establir una etiologia microbiològica³⁵. Cinc anys més tard, el 1911, Waterhouse va descriure un cas semblant amb un infart hemorràgic de les dues glàndules supra-renals en el context d'una porpra generalitzada, probablement sèptica (però no va aïllar cap germen en els cultius) i ho va designar amb el nom d'apoplèxia supra-renal³⁶. L'any 1919, Friderichsen va descriure dos casos més idèntics i en va fer una revisió de la literatura (28 casos publicats fins aleshores)³⁷. En un dels seus casos va trobar diplococs gram-negatius en sang, per la qual cosa des d'aleshores aquesta entitat, caracteritzada per septicèmia fulminant amb hemorràgies i infart hemorràgic supra-renal, rep el nom de síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Tot i que inicialment es creia indiscutiblement lligada a meningococcèmia fulminant, avui dia es considera que aquesta síndrome pot estar provocada per altres bacteris, especialment per bacteris encapsulats³⁸.

Una altra observació epidemiològica important la va proporcionar Glover l'any 1918, el qual va constatar que el nombre de portadors de meningococ augmentava en els campaments militars durant els períodes de màxim amuntegament de soldats (períodes de mobilització i guerra) i que aquest fet estava relacionat amb un augment de la incidència de la malaltia³⁹.

c) **DADES HISTÒRIQUES SOBRE LA TERAPÈUTICA.**

Des de l'aparició dels primers casos de malaltia meningocòccica, a l'inici del s. XIX, fins al coneixement i ús extensiu de la tècnica de punció lumbar, a finals del mateix segle, es van succeir un gran ventall de tècniques terapèutiques totes purament simptomàtiques: des dels emètics, passant per les solucions d'opi o el mercuri oral (calomel). La febre i la cefalàlgia s'intentaven alleugerir amb mètodes físics, com la immersió en aigua temperada o l'aplicació de compreses d'aigua freda al cap i al raquis^{40,41}.

Amb la generalització de les tècniques de punció lumbar a partir del 1891^{31,32}, es va iniciar una nova era terapèutica, basada en la disminució de la pressió del líquid cèfalo-raquidi (LCR), fet que disminuïa els símptomes del pacient i també la càrrega bacteriològica d'aquest. Conjuntament amb la punció lumbar es van aplicar altres

tècniques quirúrgiques, com la descompressió occipital, la laminectomia i inserció de tròcars directament a nivell subanacnoïdal, lumbar o cisternal. Posteriorment s'hi va afegir la instil.lació de substàncies antisèptiques per via tecal (lisol, protargol al 0.2%, hexamina, peròxid d'hidrogen), fets que constitueixen el primer pas cap a un tractament específic anti-infecció de la meningitis meningocòccica⁴².

La utilització de la serumteràpia fou el pas següent en la recerca d'un tractament específic enfront de la malaltia meningocòccica. El resultat obtingut per Klemperer⁴³ el 1891 en l'obtenció i posterior administració en malalts d'un sèrum antipneumocòccic, i els bons resultats "in vitro" de Kolle i Wassermann⁴⁴ en l'obtenció d'un sèrum equí antimeningocòccic, en van aconsellar l'aplicació en pacients amb meningitis meningocòccica. Jochmann⁴⁵ va aplicar el seu propi sèrum antimeningocòccic a 38 pacients de Breslau (en l'actualitat a Polònia) amb uns bons resultats. El reconeixement dels diferents serotips de meningococ per part de Dopter l'any 1909⁴⁶ va permetre que l'any 1913 Flexner establís les bases de la serumteràpia en el tractament de la malaltia meningocòccica mitjançant la seva aplicació massiva^{3,47,48}. El sèrum antimeningocòccic s'administrava inicialment per via intratecal. Prèviament s'extreia, mitjançant punció lumbar, un volum d'LCR igual o superior a la quantitat de sèrum que s'havia d'administrar (5-10 cc en nens, 20 – 30 cc en joves de 10 a 20 anys i més de 30 cc en majors de 20 anys). Sovint s'administrava simultàniament per via endovenosa i el tractament es prolongava fins que la febre desapareixia o fins que no es detectaven diplococs a l'LCR. El problema principal i més freqüent d'aquest tractament eren les reaccions anafilàctiques, principalment lleus o moderades, que es presentaven en gairebé el 75 % dels casos⁴⁹.

Les observacions descrites per Flexner en el seu treball⁴⁸ marquen un punt important d'inflexió en la resposta al tractament enfront la malaltia meningocòccica, tant pel volum de malalts descrits (gairebé 1300) com per l'anàlisi acurada de les dades que practica. La primera conclusió és l'observació d'una reducció dràstica de la mortalitat en els pacients als quals s'havia administrat sèrum antimeningocòccic (30.9%), enfront els que no havien estat tractats (75 % de mortalitat). Així mateix, el tractament era més eficaç com més precoçment s'administrava, de manera que si s'administrava en els primers 3 dies de malaltia el guariment arribava al 81 %, mentre que si es retardava més enllà del 7è dia ja hi havia un índex de mortalitat del 36.5 %.

Atesa la prevalença de malaltia meningocòccica en aquella època es va arribar al consens d'administrar sèrum antimeningocòccic si la punció lumbar inicial donava com a resultat la sortida de líquid purulent. Flexner conclou també que hi ha diferències de resposta respecte de l'edat del pacient, de manera que la mortalitat més baixa es produeix en el grup de 5 a 10 anys (15.1%) i que els pacients tractats amb sèrum menors de 2 anys o majors de 20 són els que presenten la mortalitat més alta (superior al 30 %). Finalment, en els supervivents tractats amb serumteràpia, l'índex d'aparició de seqüeles era molt més reduït i passava d'un 20 – 25% en pacients no tractats a un 4 – 10 % en els tractats⁴⁸.

L'observació que el sèrum humà tenia propietats bactericides enfront *N. meningitidis* i que en l'LCR no hi havia complement va conduir, l'any 1908, a McKenzie i Martin⁵⁰ a l'administració de sèrum humà fresc per via intratecal en una tècnica anomenada complementoteràpia. Ni aquesta tècnica ni posteriorment la mescla de sèrum humà fresc amb sèrum antimeningocòccic equí no van demostrar una eficàcia superior a l'administració de sèrum antimeningocòccic sol⁴⁹. Al marge d'aquests tractaments, la malaltia meningocòccica esdevenia, en aquest primer terç de segle, un veritable atzucac i arreu del món se'n descrivien grans epidèmies. Fora dels períodes de guerra, durant el trienni 1928 – 1930 i el 1941-1942 foren marcats per focus epidèmics tant als Estats Units^{51,52} com al sud del continent americà⁵³.

La malaltia meningocòccica a l'Estat Espanyol va seguir un curs paral·lel al de la resta d'Europa i Estats Units. El primer cas microbiològicament comprovat es va descriure a Madrid l'any 1910⁵⁴. Posteriorment se'n van descriure a diferents parts de la península: Granada, A Coruña, Barcelona, San Sebastián, Saragossa, etc. Els professors Marañón i Ruiz Falcó van publicar el primer treball de revisió sobre malaltia meningocòccica el 1913⁵⁵. Aquest darrer va estudiar el primer brot epidèmic de malaltia meningocòccica a l'Estat Espanyol, esdevingut a Canet lo Roig (Castelló) durant la primavera del 1917⁵⁶. La mortalitat d'aquest brot fou del 67.5 % (27 dels 40 casos detectats). Així mateix es va utilitzar sèrum antimeningocòccic, que ja havia estat utilitzat en altres casos esporàdics. Els resultats amb aquest tractament eren semblants als dels autors europeus i nord-americans.

L'aparició de les sulfamides a mitjans dels anys 30⁵⁷ va revolucionar definitivament el tractament de les malalties infeccioses causants dels grans estralls de la Humanitat fins aleshores i que, per primera vegada, apareixien com a entitats combatibles i superables. La primera administració de sulfamides en el tractament de la malaltia meningocòccica s'esdevingué l'any 1937⁵⁸. L'èxit obtingut (supervivència de tots els pacients, deu amb meningitis meningocòccica i un amb septicèmia) i els resultats favorables d'estudis posteriors van comportar l'abandonament total de la serumteràpia i la instauració del tractament amb sulfamides durant gairebé tres dècades. S'utilitzava la sulfadiazina, que tenia molts menys efectes secundaris. S'administrava majoritàriament per via endovenosa (tot i haver-se utilitzat la via oral o intratecal) i a dosis altes, de 400 – 600 mg/kg el primer dia, i reduir fins a 100 – 200 mg/kg, quatre vegades al dia. La reducció de la mortalitat per malaltia meningocòccica fou espectacular i es va situar en un valor global del 9 – 11 %, arribant a un 3.8 % entre els més de 14000 soldats de l'exèrcit dels Estats Units afectats de malaltia meningocòccica durant la Segona Guerra Mundial⁵⁹⁻⁶¹. El tractament profilàctic amb sulfonamides era capaç d'eliminar l'estat de portador, la qual cosa va proporcionar un mètode senzill i eficaç per a la prevenció d'epidèmies, principalment en un entorn d'amuntegament com eren, en aquella època, els campaments militars⁶².

L'aparició de resistències del meningococ a les sulfamides és gairebé coetània a l'inici del tractament amb aquests fàrmacs. Les primeres descripcions de soques resistents daten del 1941 – 1943⁶³, però donaven resistències aïllades que no van esdevenir un problema clínic greu fins que l'any 1963, en plena Guerra del Vietnam, van aparèixer dos focus epidèmics de malaltia meningocòccica causada per meningococ B altament resistent a sulfamides en dues bases militars de Califòrnia⁶⁴⁻⁶⁶. La resistència a sulfamides també es va demostrar posteriorment en la població civil dels Estats Units⁶⁷ i en altres parts del món on fins aleshores havia estat l'antibioteràpia d'elecció, com és el cas de Meknes (Marroc)⁶⁸ i São Paulo (Brasil)⁶⁹. Aquesta gran difusió geogràfica de la resistència del meningococ a les sulfamides va propiciar l'abandonament definitiu del seu ús i la substitució total per penicil·lina a partir de la dècada dels 70.

L'ús de la penicil·lina en el tractament de la malaltia meningocòccica es remunta a l'any 1944, quan Rosenberg i els seus col·laboradors van tractar 65 pacients amb

meningitis meningocòccica amb penicil.lina intratecal, associada simultàniament a administració endovenosa o intramuscular. Els resultats foren excel.lents: només va morir un pacient, i tots els altres es van recuperar sense seqüeles⁷⁰. Els mateixos autors van demostrar que l'administració de penicil.lina a dosis altes era capaç de penetrar la barrera hemato-encefàlica inflamada i així s'aconseguia superar un dels principals esculls d'aquest tractament: obtenir nivells terapèutics de penicil.lina a l'LCR⁷¹. Aquest fet, conjuntament amb altres estudis posteriors⁷²⁻⁷⁴ que seguien avalant l'eficàcia del fàrmac, van conduir a l'ús massiu de la penicil.lina en el tractament de la malaltia meningocòccica, a partir de l'aparició de resistències a les sulfamides. Tanmateix, i seguint una seqüència temporal molt semblant a les sulfamides, el meningococ també ha desenvolupat resistències a la penicil.lina, i des de principis dels anys 70 han anat sorgint treballs de diferents parts del món que informen de soques de meningococ amb una susceptibilitat disminuïda enfront a la penicil.lina⁷⁵. Aquest fet ha comportat un canvi conductual en la terapèutica antimeningocòccica, per la qual cosa avui dia, en molts d'aquests països, les cefalosporines de tercera generació, i d'una manera especial, la ceftriaxona, han esdevingut els antimicrobians d'elecció^{75,76}. En el capítol dedicat al tractament tots aquests aspectes seran revisats amb més detall.

L'ús d'altres antimicrobians, com el cloramfenicol, en el tractament de la malaltia meningocòccica ha estat molt menys rellevant. L'any 1951 es va utilitzar per primera vegada⁷⁷, però aviat es van començar a descriure efectes secundaris d'aquest fàrmac sobre els òrgans hematopoètics⁷⁸, així com la "síndrome del nadó gris"⁷⁹, síndrome dosi-dependent caracteritzada per cianosi, hipotensió i mort, conseqüència de la incapacitat del nadó per a metabolitzar el fàrmac. Aquests fets van limitar-ne molt el seu ús i únicament s'emprava en alguns casos d'al.lèrgia severa a la penicil.lina. Actualment, l'aparició de fàrmacs més moderns i molt menys tòxics (meropenem, vancomicina) que poden substituir l'administració de beta-lactàmics en cas d'al.lèrgia, han fet que el cloramfenicol tingui un paper pràcticament anecdòtic en el tractament de la malaltia meningocòccica.

d) DADES HISTÒRIQUES SOBRE LA PREVENCIÓ.

Des dels seus orígens, en què es va constatar una afectació de caràcter epidèmic, ja es van postular les primeres mesures preventives enfront la malaltia meningocòccica. Seguint probablement el corrent de pensament de les epidèmies que havien regnat durant l'Edat Mitjana Vieusseux aconsellava cremar els objectes personals dels afectats, rentar i desinfectar les llars i fins i tot fer canviar la residència en els convivents dels pacients². Aquestes mesures d'aïllament es van intensificar a partir del coneixement de l'etiologia infecciosa del procés.

L'evidència de l'existència de portadors asimptomàtics de *N. meningitidis* entre la població sana que havia estat en contacte amb els malalts, i el fet que aquests portadors podien incidir d'una manera important en el desenvolupament de la malaltia^{29,33} va propiciar l'estudi de diferents mètodes per a eradicar l'estat de portador: polvorització de sèrum antimeningocòccic dessecat a través de les fosses nasals, instil.lació de diferents substàncies antisèptiques a la naso-faringe (nitrat de plata, iode, peròxid d'hidrogen, cloramina, clorina, etc.). Tanmateix, tots aquests mètodes van demostrar una eficàcia molt reduïda⁸⁰.

Les observacions fetes per Glover sobre l'augment de portadors i, per tant, d'incidència de malaltia meningocòccica entre la població militar, quan aquesta era més nombrosa o quan estava més amuntegada, van fer posar èmfasi en el control d'aquests factors ambientals, especialment la ventilació dels habitacles i l'augment de distància entre les lliteres dels soldats per tal de reduir el nombre de portadors³⁹.

Tal i com havia passat amb el tractament etiològic dels pacients, la introducció de les sulfamides va suposar el gir definitiu cap a una nova era en la malaltia meningocòccica, en la qual es podien tractar els malalts i, alhora, eradicar l'estat de portadors que incidia sobre la seva progressió. Des que Kuhns, l'any 1943⁶², va publicar les primeres grans sèries de portadors tractats amb sulfamides i en va demostrar la seva eficàcia en l'eradicació del germen de la naso-faringe, s'han assajat tot un ventall de fàrmacs de quimioprofilaxi (rifampicina, minociclina, quinolones), d'una manera paral.lela a l'evolució microbiològica del germen (aparició successiva de resistències), de manera que els resultats actuals són òptims, malgrat el breu temps d'administració d'aquests quimioprofilàctics⁸¹⁻⁸³.

Els primers assajos de vacunes antimeningocòcciques, durant les primeres dècades del segle XX, esdevingueren un fracàs rotund tant per la nul·la capacitat immunogènica dels preparats (fets a partir de meningococs sencers) com per les reaccions adverses greus que originaven⁸⁴. La identificació dels polisacàrids capsulars de *Neisseria meningitidis* l'any 1933⁸⁵ va obrir un nou camí en les investigacions per aconseguir una vacuna que s'hauria d'obtenir a partir dels fragments capsulars del germen i no del microbi sencer. Tanmateix, la primera vacuna antimeningocòccica d'aquestes característiques, constituïda exclusivament per polisacàrid capsular serogrup A, també fou ineficaç⁸⁶. Aquests mals resultats, units a l'eficàcia del tractament amb sulfamides, va abocar l'estudi de noves vacunes antimeningocòcciques a una situació gairebé d'abandonament durant la dècada dels 40 i 50. Quan començaren a aparèixer i a generalitzar-se les resistències a les sulfamides, i el fet de no disposar de fàrmacs efectius per a la quimioprofilaxi, a mitjan anys 60, féu renéixer l'interès dels investigadors per a l'obtenció de vacunes eficaces i segures, especialment enfront el meningococ A i C, tal i com es descriurà més endavant, en el capítol de profilaxi⁸⁷⁻⁸⁹.

2. EL GERMEN.

- a) INTRODUCCIÓ.
- b) ESTRUCTURA BACTERIOLÒGICA DEL MENINGOCOC.
- c) ESTRUCTURA ANTIGÈNICA DEL MENINGOCOC.
 - c.1. La càpsula polisacàrida.
 - c.2. Antígens de la paret cel.lular no capsular (antígens de membrana externa).

a) INTRODUCCIÓ.

La *Neisseria meningitidis* és un diplococ gram-negatiu de 0.6 – 1.6 µm de diàmetre que es disposa en parelles amb les cares adjacents aplanades, la qual cosa li confereix la típica forma de gra de cafè. A diferència d'altres espècies de *Neisseria*, aquest microorganisme està envoltat per una càpsula de polisacàrids que és la base del sistema de classificació en diferents serogrupos^{3,90}. La càpsula no és visible mitjançant la tinció de Gram, però es poden identificar els polisacàrids capsulars de les soques de serogrup A i C mitjançant la reacció de Quellung en presència d'un antisèrum apropiat per a cada serogrup. És un microorganisme làbil, molt sensible a la dessecació i al fred, per la qual cosa ha de ser inoculat i incubat de manera ràpida. Les condicions òptimes de creixement són un ambient humit, a 35°C – 37°C i sota una atmosfera que contingui el 5 – 10 % de diòxid de carboni. Aleshores pot créixer bé en mitjans enriquits, com l'àgar-sang, àgar-xocolata i l'àgar de Mueller-Hinton. Per a llur identificació en els diferents especimens clínics s'utilitza, a més de la tinció de Gram, la diferent capacitat de fermentació de diferents carbohidrats^{3,90}. Els meningococs poden utilitzar glucosa i maltosa com a font d'energia, transformant-los en àcid, sense formació de gas. En canvi, són no capaços de metabolitzar ni la sucrosa ni la lactosa. A més, a la paret cel.lular del meningococ hi ha citocrom-oxidasa. Quan es va descriure la detecció d'aquest enzim (prova de l'oxidasa), es creia que la seva detecció (oxidasa-positiu) era específica en la identificació de *Neisseria*. Actualment s'ha vist que altres microorganismes també poden ser oxidasa-positius: *Pseudomonas*, *Aeromonas* i *Moraxella*³.

b) ESTRUCTURA BACTERIOLÒGICA DEL MENINGOCOC.

El meningococ és una cèl.lula procariota o cèl.lula bacteriana característica. Per fora de la membrana cel.lular o citoplasmàtica conté una paret amb l'estructura característica i comuna a tots els gramnegatius, que està composta per dos elements: la **mureïna** o **peptidoglican**, estructura resistent i elàstica que confereix protecció, per fora de la qual hi ha una membrana externa en la qual estan immerses diferents proteïnes amb diferents funcions fisiològiques, especialment de permeabilitat, i el **lipopolisacàrid**, estructura en la qual es troba l'endotoxina i que té un paper essencial en l'acció patògena del microorganisme⁹¹.

A la part externa de la paret bacteriana el meningococ té un embolcall o **càpsula polisacàrida**, essencial en la classificació de serogrup i en la patogènia de la malaltia (figura 2).

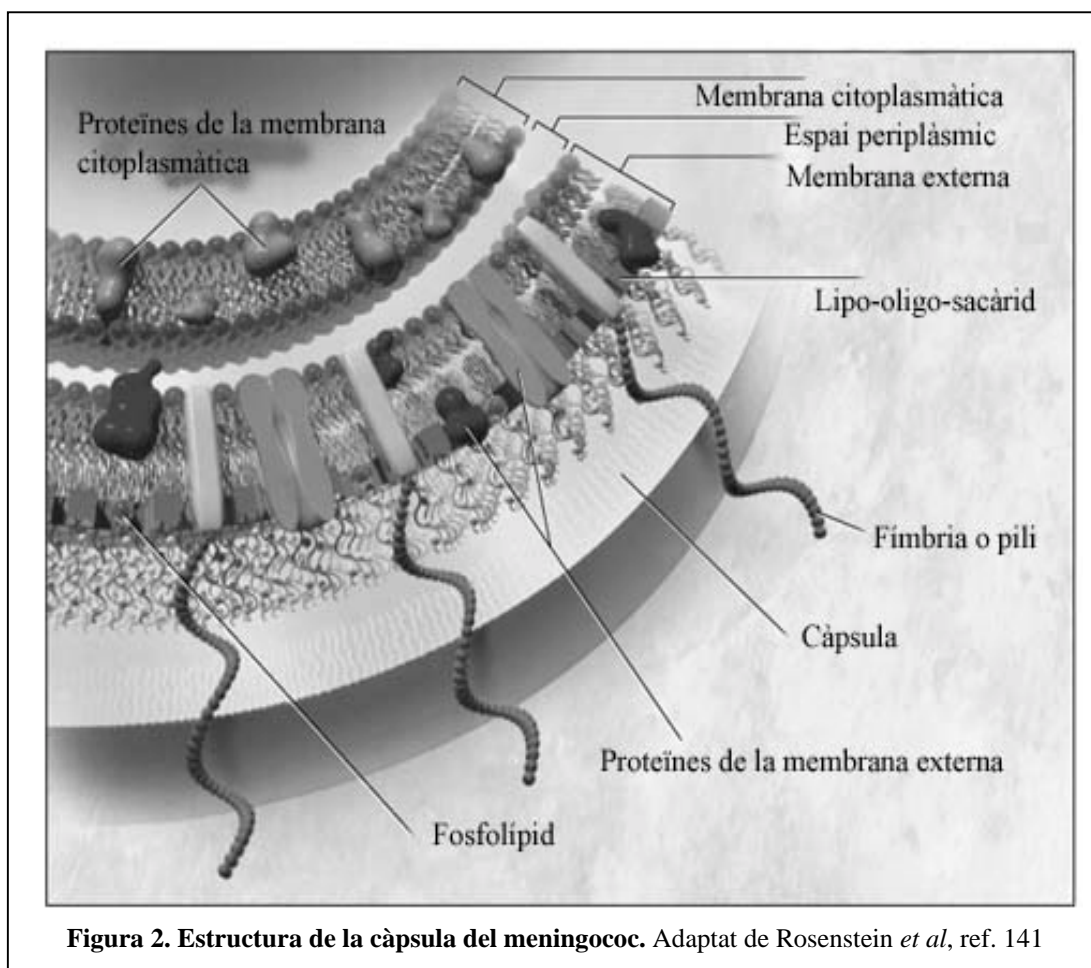


Figura 2. Estructura de la càpsula del meningococ. Adaptat de Rosenstein *et al*, ref. 141

El microorganisme presenta també unes projeccions externes filiformes, d'estructura proteica, anomenades *pili* o *fimbries*, que faciliten l'adhesió i l'atac d'aquests microorganismes a les cèl.lules de l'hoste^{92,93}. Aquests apèndixs estan formats per unitats repetitives de pèptids que reben el nom de "pilins"⁹⁴. S'ha vist que els meningococs amb *pili* tenen una major capacitat d'atacar les cèl.lules humanes de la nasofaringe que els meningococs sense *pili*³.

c) **ESTRUCTURA ANTIGÈNICA DEL MENINGOCOC.**

El coneixement de l'estructura antigènica del meningococ és fonamental per dues raons principals: en primer lloc, per a classificar-los a partir de les diferències entre antígens i poder establir mètodes eficaços de vigilància epidemiològica; en segon lloc, alguns d'aquests components antigènics poden ésser utilitzats en la fabricació de vacunes⁹⁵. A la **taula 1** de la pàgina següent es mostren les principals estructures antigèniques del meningococ.

Taula 1. Classificació, propietats i funcions dels antígens de membrana externa de <i>Neisseria meningitidis</i>.			
COMPONENT	PROPIETATS MOLECULARS	FUNCIÓ	CLASSIFICACIÓ
1. Càpsula	Estructura polisacàrida	Protegeix el germen de la fagocitosi i de la bacteriolisi dependent de complement mediada per l'hoste	13 serogrup (A, B, C, E-29, H, I, K, L, M, W-135, X, Y, Z)
2. Proteïnes de membrana externa			
2.1. Porines		Creuen porus anió-selectius o catió-selectius, a través dels quals els petits soluts hidrofílics poden passar	
2.1.1. PorA	43 – 46 KDa. Pot ser indetectable.		OMP classe 1 (s'utilitza per a definir els subserotips)
2.1.2. PorB	35 – 42 KDa. Són sempre presents ^a		OMP classe 2 o 3 (s'utilitzen per definir el serotip)
2.2. Proteïnes associades a opacitat	25 – 32 KDa.	Fan funció d'adhesines.	
2.2.1. Opa		Promou l'adherència a les cèl.lules hoste i leucòcits.	OMP classe 5 (no s'utilitzen per a la classificació immunològica)
2.2.2. Opc		Promou l'adherència a les cèl.lules hoste.	OMP classe 4 (no s'utilitza per a la classificació immunològica)
2.3. Proteïna modificable per reducció	34 – 36 KDa. No té variacions antigèniques.	Desconeguda.	Variacions antigèniques del LOS permeten distingir 13 immunotips ^b
3. Lipo-oligo-sacàrid (LOS)	Constitueix l'endotoxina.	Una potent activitat endotòxica.	Variacions antigèniques permeten distingir els pili Classe I i II
4. Pilina	13 – 20 KDa. Forma els pili o fímbries.	Promou l'adherència inicial a les cèl.lules epitelials i endotelials, i als eritròcits	No s'utilitza per a la classificació immunològica.
5. Antigen H.8	Lipoproteïna de la membrana externa. 18 – 30 KDa.		

OMP: proteïnes de membrana externa o *outer membrane proteins*.

^a: Són les proteïnes "principals". Són mutuament excloents, però sempre n'hi ha una present.

^b: Una mateixa soca pot presentar més d'un immunotip.

Taula adaptada de Ref. 91 i 141.

c.1. La càpsula polisacàrida.

Un cop conegut el paper etiològic del meningococ en les meningitis epidèmiques i els casos esporàdics i el fet que les persones sanes podien esdevenir portadors asimptomàtics de l'organisme, aviat es van iniciar diverses investigacions mitjançant tècniques immunològiques per detectar i diferenciar els diferents meningococs. El primer pas fou la identificació d'una càpsula de polisacàrids que envoltava els meningococs. Les investigacions de Dopter⁴⁶ van conduir a la primera identificació de quatre tipus de meningococ antigènicament diferents (A, B, C i D), l'any 1915⁹⁶.

Clapp⁹⁷ va establir la relació entre el polisacàrid i la càpsula del meningococ mitjançant la reacció de Quellung, utilitzant soques de meningococ del grup A. A partir d'aquí es van anar succeint les diferents descripcions de serogrup: X, Y i Z l'any 1961⁹⁸; E i W-135 l'any 1968⁹⁹; H, I i K el 1981¹⁰⁰ i L el 1983¹⁰¹. Per tant, actualment es poden obtenir, mitjançant seroaglutinació, fins a 13 serogrupos diferents de meningococ: A, B, C, D, X, Y, Z, E, W-135, H, I, K i L. Tot i que els meningococs encapsulats de tots els serogrupos colonitzen freqüentment la nasofaringe i poden causar malaltia sistèmica, més del 99% de les infeccions meningocòcciques es deuen a soques dels serogrupos A, B, C, 29E, W-135 i Y^{3,90}.

Tal i com s'ha esmentat prèviament, la introducció de l'antibioteràpia va fer decaure l'interès en el desenvolupament d'antígens serogrup-específics per a la fabricació de vacunes i no fou fins a la generalització de les resistències a les sulfamides i a la persistència d'epidèmies de serogrup B i C, sobretot en campaments militars, que aquests treballs varen adquirir un nou impuls. La immunogenicitat dels polisacàrids dels grups A i C sembla estar relacionada amb el pes molecular, de manera que com més petit és aquest, té un menor poder de generar resposta immunològica¹⁰². El polisacàrid del grup B té un poder immunogen molt pobre en humans, per la qual cosa actualment no existeixen vacunes efectives¹⁰³. Per tant, actualment s'han pogut crear vacunes segures i efectives en l'home enfront els polisacàrids capsulars dels serogrupos A, C, Y i W-135^{104,105}.

c.2. Antígens de la paret cel·lular no capsulars (antígens de la membrana externa).

S'han estudiat dues estructures de la membrana externa com a antígens principals: el **lipo-oligo-sacàrid** (LOS), una estructura semblant al lipopolisacàrid o endotoxina dels bacils gramnegatius entèrics, i les **proteïnes de membrana externa** (PME o OMP)³. Així mateix, en aquesta membrana externa hi ha una estructura antigènica, anomenada **antigen H8**, amb unes característiques diferents tal i com es descriu més endavant.

Gairebé des de l'inici del coneixement de l'existència de serogrupos es coneixen també diferències dins d'un serogrup^{106,107}, de manera que les investigacions posteriors han permès d'establir una divisió d'aquests serogrupos en diferents subtipus¹⁰⁸⁻¹¹⁰,

basant-se en les característiques antigèniques del LOS i de les proteïnes de membrana externa.

El LOS es troba a la membrana externa. Un dels seus components químics, el lípid A, és l'endotoxina. El LOS té una cadena distal curta, però antigènica. Les diferències antigèniques d'aquesta cadena han permès definir fins a 12 subgrups diferents de LOS, anomenats *immunotips*^{111,112}, i que es designen per nombres precedits per la lletra L (L1, L2, etc). Una mateixa soca pot expressar simultàniament més d'un immunotip. S'ha pogut correlacionar també l'expressió dels diferents immunotips amb l'aparició de malaltia invasiva¹¹³. El 97 % dels casos de meningitis epidèmica a Anglaterra es deuen únicament a tres immunotips (L3, L7 i L9). Tanmateix, els immunotips dels portadors són molt més heterogenis. Finalment, els estudis més recents indiquen que alguns epítops LOS-específics poden esdevenir vacunes efectives^{112,114}.

Les proteïnes de membrana externa o PME han esdevingut un component essencial en l'estudi antigènic del meningococ i en els intents de serotipatge. Aquestes proteïnes formen part del complex lipoproteïn-lipo-oligo-sacàrid de la membrana externa i esdevenen uns potents antígens en la resposta immunològica enfront aquest germen¹¹⁵. Les PME s'han dividit en 5 classes¹¹⁶. Les anomenades "principals" o PME de classe 2 (41000 kD) i 3 (38000 kD), són mútuament excloents i de presència necessària, és a dir, una d'elles ha d'estar present però si n'hi ha una no hi ha l'altra¹¹⁷, i s'utilitzen per a determinar el *serotip*. S'han descrit fins a 20 serotips diferents, designats per números¹¹⁸. Les PME de classe 1 (46000 kD) permeten d'establir els *subserotips*, dels quals se n'han descrit fins a 11 de diferents, designats per números precedits pel símbol P1 (Proteïna classe 1). Una mateixa soca pot expressar simultàniament més d'un subserotip. En les formes endèmiques de malaltia meningocòccica existeix un gran ventall molt heterogeni de serotips¹¹⁹, mentre que les formes epidèmiques semblen provocades per un únic serotip de meningococ.

L'any 1985, Frasch i els seus col.laboradors van proposar un nou esquema de classificació de *N. meningitidis* basat en aquestes diferències antigèniques^{118,120} (Taula 1). Segons la seva proposta la identificació d'una soca de meningococ s'identificaria seguint el següent esquema: "serogrup:serotip:subserotip:immunotip". Per exemple: *N. meningitidis* B:4:P1.15:L2. Utilitzant un exemple real, en un estudi de més de 700 soques de meningococ aïllades en pacients de l'Estat Espanyol entre els anys 1990 i 1992, les combinacions antigèniques més freqüents foren *N. meningitidis* B:4:P1.15

(39.8 %), *N. meningitidis* C:2b:NST (55.8%) i *N. meningitidis* no agrupables 2b:NST (35.6%), on “NST” significa “no subtipable”¹²¹.

L’antigen H8 és una estructura de composició lipo-proteica situada a la membrana externa. La seva probable participació en la patogènesi, el fet que tingui una capacitat immunogènica important i que no té variacions antigèniques entre les diferents soques l’han convertit en un bon candidat per a una vacuna^{122,123}.

A més de la classificació serològica, els meningococs es divideixen en tipus clonals segons llur caracterització del genoma bacterià⁹⁰. L’anàlisi de genotips d’enzim multilocus és la tècnica que ha permès aquest coneixement molecular mitjançant el qual s’ha pogut determinar, per exemple, que l’estructura genètica dels diferents serogrupos de *N. meningitidis* s’ha mantingut durant anys de manera clonal degut a un índex baix de recombinació entre els gens cromosòmics¹²⁴. Actualment, el coneixement d’aquests sistemes classificadors (serològic i clonal) permet d’establir uns sistemes de vigilància epidemiològica eficaços arreu del món per al coneixement de la situació endèmica de meningococ, la detecció de noves clones, si s’escau, en cas d’epidèmia, i l’aparició de resistències als antimicrobians.

Els *pili* tenen una elevada capacitat immunògena de manera que, després d’una infecció natural, es poden detectar anticossos dels *pili* de la soca infectant al sèrum humà i a les secrecions mucoses¹²⁵. Aquesta darrera propietat s’ha investigat a fons per a intentar obtenir una vacuna a partir de *pili* i prevenir així la malaltia meningocòccica¹²⁵. Malgrat ésser de localització externa i que estan formades per proteïnes molt antigèniques, les fimbries no s’han utilitzat per a la classificació immunològica dels meningococs.

3. EPIDEMIOLOGIA.

- a) L'ESTAT DE PORTADOR.
- b) FACTORS DE RISC EXTRÍNSECS A L'HOSTE.
 - b.1. Factors geogràfics i ambientals.
 - b.1.1. Malaltia meningocòccica arreu del món.
 - b.1.2. Malaltia meningocòccica a l'Estat Espanyol.
 - b.1.3. El clima i el medi ambient.
 - b.2. Factors dependents del germen.
- c) FACTORS DE RISC INTRÍNSECS A L'HOSTE.
 - c.1. L'edat.
 - c.2. Les alteracions del sistema immunitari.
 - c.3. La raça.
 - c.4. La susceptibilitat genètica.
 - c.5. El sexe.
 - c.6. Els factors socio-econòmics.
 - c.7. El tabac.
 - c.8. Les infeccions respiratòries i altres processos infecciosos.
 - c.9. Els factors socials, ocupacionals i d'escolarització.

a) L'ESTAT DE PORTADOR.

Quan una persona s'exposa al meningococ a partir d'un individu colonitzat o de les secrecions d'un individu malalt (a través de la tos, esternuts o contactes tancats), el meningococ s'adhereix a la superfície de les cèl·lules del tracte respiratori superior, incloent-hi el nas i la gola. Habitualment, les defenses de l'organisme són capaces d'evitar que el meningococ s'escampi a altres parts del cos i resta així colonitzant el nas i la gola d'aquest individu. Aquest estat es defineix com estat de **portador asimptomàtic o sà**¹²⁶. És obvi que qualsevol procés que pugui alterar la línia cel·lular mucosa del nas i la gola (tabaquisme actiu o passiu, infecció viral) pot afavorir aquesta colonització. El portador sà conté el meningococ a la faringe, sense que això li causi manifestacions clíniques.

L'espècie *Neisseria meningitidis* té un hàbitat exclusivament humà; per tant, l'home és l'únic reservori d'aquest microorganisme i la font d'infecció la constitueixen els portadors i, en menor proporció, els malalts. Tot i que els malalts poden ser font d'infecció mentre tenen els meningococs a la rino-faringe, com que es calcula que per a

cada malalt hi ha més de mil portadors, es considera que aquest darrer col·lectiu és el que té la veritable responsabilitat com a font d'infecció^{127,128}.

Des que es va conèixer l'estat de portador asimptomàtic de meningococs a la naso-faringe a finals del segle XIX, ja apareixen les primeres observacions a l'inici del segle XX, en les quals es veia que l'aparició d'un brot epidèmic estava estretament relacionada amb el nombre de portadors¹²⁹. Glover va demostrar que quan el nombre de portadors en una comunitat excedia el 20% el perill d'epidèmia per part del mateix serogrup dels portadors era màxim³⁹. Conèixer la prevalença de portadors de la comunitat és difícil a causa de la transitorietat de la condició de portador i dels problemes metodològics. Es calcula que, en general, l'estat de portador és menor a un 3% en nens de menys de 4 anys d'edat, augmenta fins a un màxim de 25 al 35% entre els 15 i 24 anys d'edat i disminueix a valors inferiors al 10% en les persones de més edat¹²⁶. En èpoques no epidèmiques i entre la població civil, els estudis puntuals de població donen una prevalença que oscil·la entre el 5 i el 10 %¹³⁰.

A la **taula 2** es resumeixen els principals factors que influeixen en l'estat de portador. L'amuntegament és un dels principals factors que comporta un augment en la

Taula 2. Factors que influeixen en l'estat de portador.
Augmenten el risc d'esdevenir portador:
1. Amuntegament i massificació.
2. Sexe masculí.
3. Edat. Risc màxim entre 15 i 24 anys.
4. Tabaquisme actiu.
5. Consum d'alcohol.
6. Tipus de treball: indústria, transports, personal de bars i llocs públics.
7. Freqüentació de locals tancats i massificats.
8. Primavera.
Disminueixen el risc d'esdevenir portador:
Antibioteràpia prèvia a la presa de la mostra

Segons dades de Ref .130-132 i 134.

prevalença de portadors. Les poblacions confinades o tancades, com ara els centres de reclusió militars, els presoners, els pelegrins (p. ex. el *Hajj* o pelegrinatge a La Meca) o els internats escolars, tenen prevalences de portadors molt més altes (fins a un 40 –80% entre els militars)^{126,131}.

En un estudi randomitzat a la població noruega, Caugant i els seus col·laboradors van trobar una prevalença de portadors del 9.6% entre la població sana, i que l'estat de portador s'associava de manera

independent al sexe masculí, a l'edat (entre 15 i 24 anys) i al tabaquisme actiu i passiu i, en individus majors de 17 anys (fent les correccions per al sexe i el tabaquisme), el fet

de treballar fora de casa i tenir una feina en l'àmbit dels transports o la indústria també augmentava el risc d'esdevenir portador de meningococ¹³⁰. El consum d'alcohol i l'estada en els ambients que envolten els bars dels campus universitaris també s'han demostrat com a factors que augmenten la prevalença de portadors en comunitats universitàries nord-americanes¹³². A l'Estat Espanyol, un estudi fet a Galícia després del brot epidèmic dels anys 1995-1996 va demostrar una prevalença del 8% de portadors sans, que no demostrava diferències estadísticament significatives entre àrees d'alta i baixa incidència de la malaltia, ni tampoc un augment significatiu de portadors de la soca epidèmica¹³³. A Catalunya, la prevalença de portadors en una mostra de població sana s'ha estimat en un 12.7%¹³⁴. Com en altres estudis, l'estat de portador s'ha relacionat amb l'edat, la primavera, el sexe masculí, el tabaquisme actiu i l'amuntegament o massificació domèstica, i el nombre de portadors disminueix amb l'ús d'antibioteràpia prèvia a la presa de la mostra¹³⁴.

L'estat de portador és un procés immunitzador en la major part de persones, que origina una resposta sistèmica d'anticossos protectors¹³⁵. Aquest fenomen es va poder evidenciar de manera indirecta, en constatar-se que tant la prevalença de portadors com de nivell d'anticossos d'una població militar eren molt més elevats entre els veterans que entre els reclutes nous i que aquests veterans tenien una incidència de malaltia que no era diferent de la població civil, mentre que els reclutes que s'acabaven d'incorporar tenien incidències de malaltia molt més elevada³. Els anticossos meningocòccics poden romandre a títol elevat durant un mínim de 4 a 6 mesos després de l'exposició (és a dir, després de deixar de ser portador). Aquests anticossos estan compostos de les tres principals classes d'immunoglobulines i es combinen entre ells antígens específics de grup i antígens de reacció creuada^{136,137}.

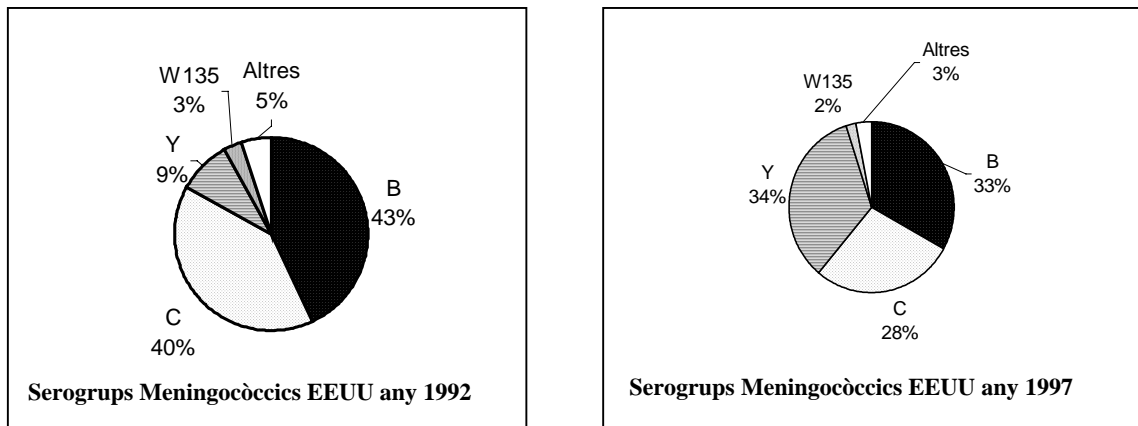
Finalment, cal dir que hi ha diferents tipus de portadors: els portadors crònics (colonitzats durant períodes llargs de temps, que poden superar els 2 anys), els portadors transitoris (amb un període de colonització molt més curt, de dies o setmanes) i els portadors intermitents (colonitzats en ocasions repetides durant un període curt de temps)^{3,128}.

b) FACTORS DE RISC EXTRÍNSECS A L'HOSTE.**b.1. Factors geogràfics i ambientals.*****b.1.1. Malaltia meningocòccica arreu del món.***

La malaltia meningocòccica és encara, avui dia, un dels majors problemes de salut pública arreu del món. El meningococ forma part d'un nombre limitat de patògens endèmics de les nacions industrialitzades, que pot causar la mort a gent jove sana en poques hores, motiu pel qual és un dels microorganismes més temuts per la població general. A més, els supervivents sofreixen freqüentment seqüeles greus i les mesures preventives són limitades, la qual cosa origina un fenomen de gran alarma social quan n'apareix algun cas¹³⁸.

Als Estats Units *H. influenzae tipus b* s'ha mantingut com a primera causa de meningitis bacteriana fins gairebé la dècada dels 90^{139,140}. Tanmateix, amb la introducció de l'ús rutinari de vacunes conjugades enfront *H. influenzae*, s'ha observat un declivi important en la incidència de malalties originades per aquest germen, i el meningococ ha experimentat un augment relatiu en la seva importància¹²⁷. Als Estats Units (**figura 3**, pàgina següent) les xifres de malaltia meningocòccica s'han mantingut relativament estables des dels anys 60, amb una taxa d'incidència de 0.9 a 1.5 casos per 10⁵ habitants i any (2500 – 3000 casos per any). En els darrers anys, però, s'ha observat un augment de brots epidèmics, especialment per serogrup C, que han fet que aquesta incidència augmenti de manera puntual a les àrees del brot, fins a 5 casos per 100000 habitants i any^{6,141}. El nombre de casos globals també ha augmentat, des dels 2152 l'any 1991 als més de 3300 l'any 1997¹⁴². La distribució per serogrupos també ha canviat des de finals de la dècada dels 80. Segons dades dels Centers for Disease Control and Prevention, entre 1990 i 1992, els serogrupos B i C van originar el 83% de casos de malaltia meningocòccica als EEUU (43 % grup B i 40 % grup C), mentre que el serogrup Y va suposar el 9 % i el W-135 només el 3 % de casos. Durant els anys següents s'ha produït un canvi important en l'epidemiologia, de manera que el serogrup Y ha passat a originar el 37% de casos de malaltia meningocòccica l'any 1997, el serogrup C ha disminuït la seva incidència fins a un 28 % (degut, sobretot, a campanyes de vacunació massiva) i els serogrupos B i W-135 s'han mantingut estables en un 30 - 33 % i un 2 % de casos respectivament^{126,142}.

Figura 3. Distribució de serogrups meningocòccics als EEUU els anys 1992 i 1997. Adaptat de Ref.142.



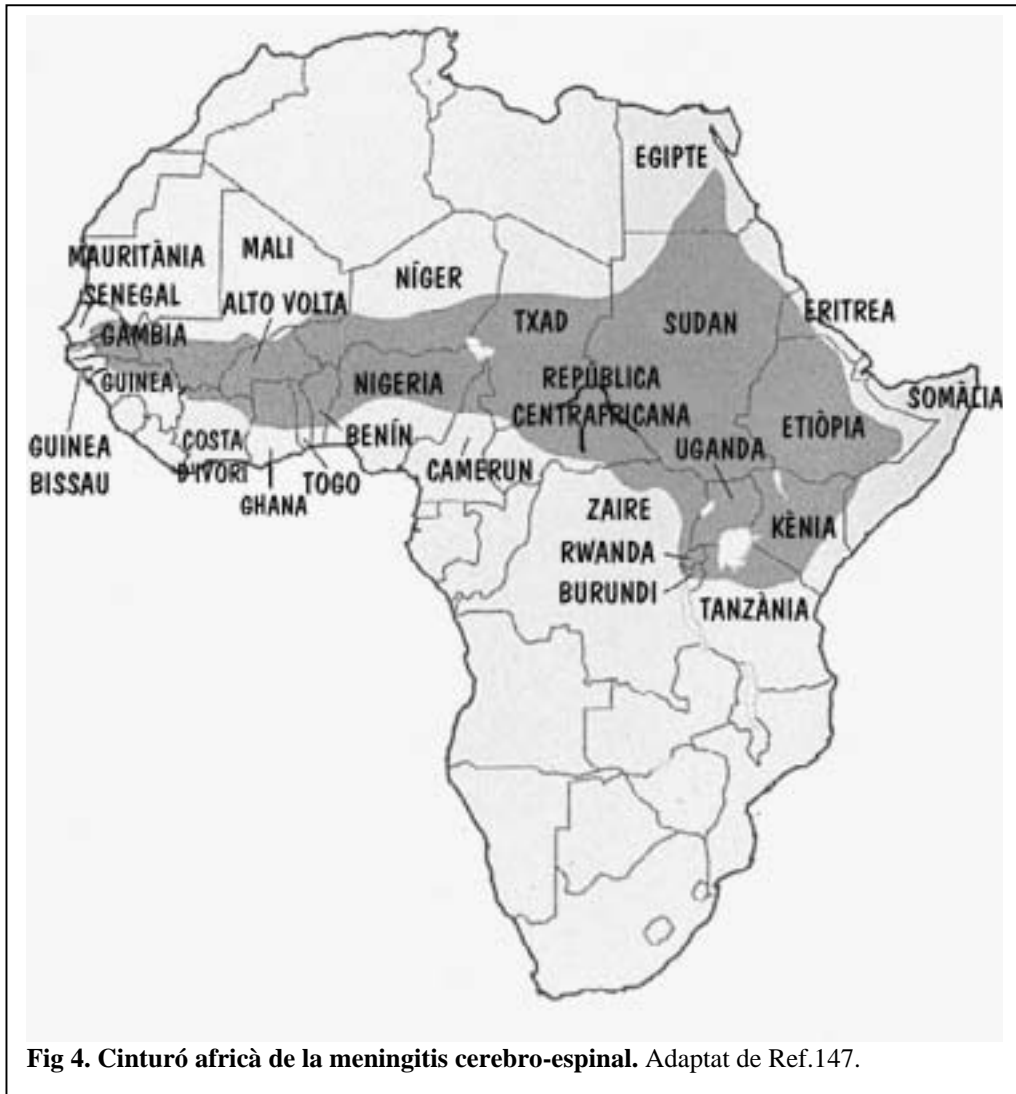
Durant l'any 2000 aparegué un brot internacional de malaltia meningocòccica deguda al serogrup W-135 entre els pelegrins musulmans que tornaven de La Meca, quatre dels quals eren habitants dels Estats Units¹⁴¹. La incidència de malaltia meningocòccica ha variat també quant a població afectada i s'ha observat un increment en la població menor de 4 anys i entre el grup de joves de 15 a 24 anys¹⁴².

Al Canadà també s'ha pogut observar un augment de la taxa d'incidència en les dues darreres dècades, que ha passat de 0.83 casos per 10^5 habitants i any en el període 1980 – 1984, a 1.38 casos per 10^5 habitants i any en el període 1985 –1992. Es va constatar també un canvi important en la distribució de serogrups: de 24 % de casos originats pel serogrup C i 46 % per serogrup B l'any 1985 es va passar a un 56 % de serogrup C i un 24 % de serogrup B l'any 1992. Com en la població dels Estats Units, també es va detectar un augment d'incidència en el grup d'edat de 5 a 19 anys, i un augment de casos letals (índex de letalitat del 11.4% el 1992)¹⁴³. Durant l'esmentat període, a més, es va constatar l'aparició d'una soca de meningococ serogrup C (soca ET-15), amb una letalitat molt superior a la resta, de manera que, entre els pacients majors de 20 anys, l'índex de letalitat per a la soca ET-15 fou del 22.4%¹⁴⁴.

A Europa els meningococs del serogrup B i C són els principals responsables de malaltia meningocòccica . Les taxes d'incidència són semblants a les de Nord-Amèrica (entre els 2 casos / 10^5 habitants i any de les Illes Britàniques l'any 1991, i els 0.5 casos /

10^5 habitants i any d'Itàlia l'any 1991). Als països nòrdics les taxes d'incidència són més elevades: 4.1 casos per 100000 habitants i any el 1990 a Noruega, 4.4 casos per 10^5 habitants i any a Dinamarca l'any 1992¹²⁸. Com a Nord-Amèrica, als països europeus s'ha vist un increment d'incidència durant la darrera dècada. A Anglaterra i al País de Gal·les es va passar d'una xifra estable al voltant de 1400 casos /any en el període 1990 – 1994 a 1800 casos l'any 1995, amb un increment tant del serogrup B com del serogrup C . A la veïna República d'Irlanda van passar de 241 casos l'any 1994 a 375 casos l'any 1995. En els dos estats, però, l'índex de letalitat es va mantenir estable, al voltant del 10%⁷. El meningococ del serogrup B continua essent el principal causant de malaltia meningocòccica a Europa, amb un total de 68% de casos entre 1993 i 1996. Aquest serogrup, a més, ha estat l'origen de brots epidèmics en aquests països, amb uns índex puntuals d'incidència de 5 a 50 casos per 10^5 habitants i any¹⁴⁵. Les dades referents a l'Estat Espanyol es comenten més endavant.

El continent africà es pot dividir en dues àrees ben diferenciades respecte de la incidència de malaltia meningocòccica: el “cinturó de la meningitis” i l'àrea situada per fora d'aquest. El “cinturó de la meningitis” abasta la regió de la sabana limitada per Etiòpia a l'est i el Senegal i Gàmbia a l'oest. És una extensa franja territorial d'uns 4200 km d'est a oest, amb una amplada mitjana de 600 km i una població d'uns 100 milions d'habitants. Els límits nord-sud estan marcats per les línies de precipitació anual (isoieta): al nord, 300 mm/any (Sàhara); al sud la isoietà de 1100 mm anuals^{146,147} (**Figura 4** de la pàgina següent). Aquesta zona de l'Àfrica subsahariana és la zona amb incidències de malaltia meningocòccica més elevades del món (en pics epidèmics pot arribar a ésser de 500 a 1000 casos per 10^5 habitants i any), i el principal meningococ responsable és el del serogrup A, tot i que també se n'han descrit del grup B i C. Les epidèmies de malaltia meningocòccica del serogrup A presenten un patró epidemiològic característic en forma de brots epidèmics cíclics cada 8 –14 anys. Cada ona epidèmica s'acompanya d'un patró de diversos anys “crescendo-decrescendo”. Dins de cada any en particular, les taxes d'incidència presenten una estacionalitat marcada, amb un pic d'incidència durant l'estació seca (de desembre a maig) i desapareixen ràpidament amb l'inici de les pluges¹⁴⁷. La taxa de mortalitat que es descriu és aproximadament del 10%, una xifra semblant a la dels països desenvolupats. Tanmateix, ja que la major part de pacients moren abans d'arribar a l'hospital, la veritable taxa de mortalitat al cinturó de la meningitis és probablement molt més alta¹⁴¹. L'any 1996 es va descriure el major brot



ocorregut mai en el cinturó de la meningitis. El nombre total de casos recollits per l'Organització Mundial de la Salut fou de 152.813 (una xifra probablement molt inferior a la real), amb un total de 15.783 morts¹⁴¹.

Als països africans que estan per fora del “cinturó de la meningitis” la incidència de malaltia meningocòccica és molt inferior al de meningitis per *S. pneumoniae*, el principal germen causant de meningitis bacteriana en la major part d'estudis¹⁴⁶. Girgis va trobar un 27.3% de casos deguts a meningococ de grup A en un estudi de més de 7800 episodis de meningitis bacteriana a El Cairo⁸. Hi ha un component racial important, de manera que la malaltia meningocòccica és clarament més prevalent entre la població no blanca, enfront dels altres gèrmens. En els episodis de meningitis d'aquests països també prenen molta importància gèrmens oportunistes com el

Cryptococcus neoformans, fet que reflecteix l'elevada seroprevalença del virus de la immunodeficiència humana a tot el continent africà¹⁴⁸.

Als països del centre i sud d'Amèrica el comportament de la malaltia meningocòccica és semblant al d'Europa Occidental i els Estats Units. En els darrers anys també s'han descrit brots epidèmics per meningococ del grup C al Sud del Brasil⁹, i les incidències tenen més relació amb l'amuntegament i les baixes condicions sanitàries que amb la localització del país.

A Àsia la forma predominant de meningocòccia és la malaltia per meningococ del grup A¹⁴¹. S'han descrit grans epidèmies al Nepal i a la Xina, amb uns índexs d'incidència que s'acosten a l'1% de la població durant el brot (es van detectar gairebé 3 milions de casos a la Xina durant l'epidèmia de meningococ A l'any 1967)¹⁴⁹. A més, la proximitat amb el continent africà, els fenòmens de grans desplaçaments de població (migració, refugiats de guerra) i el fet que en molts països asiàtics la religió islàmica sigui preponderant afavoreix la disseminació dels brots epidèmics des d'Àsia cap a països africans, com l'epidèmia que es va originar al Nepal i a l'Índia el 1983 i que, arrel del pelegrinatge a La Meca l'any 1987, es va exportar cap al Sudan, Kènia i altres països del continent africà¹⁴⁷.

Al continent d'Oceania la malaltia meningocòccica és poc incident, i amb unes característiques semblants a les europees i nord-americanes. De tota manera, en els darrers anys s'han descrit brots epidèmics per meningococ del grup A que han afectat sobretot els grups socio-econòmics més desfavorits de Nova Zelanda¹⁵⁰.

b.1.2. Malaltia meningocòccica a l'Estat Espanyol.

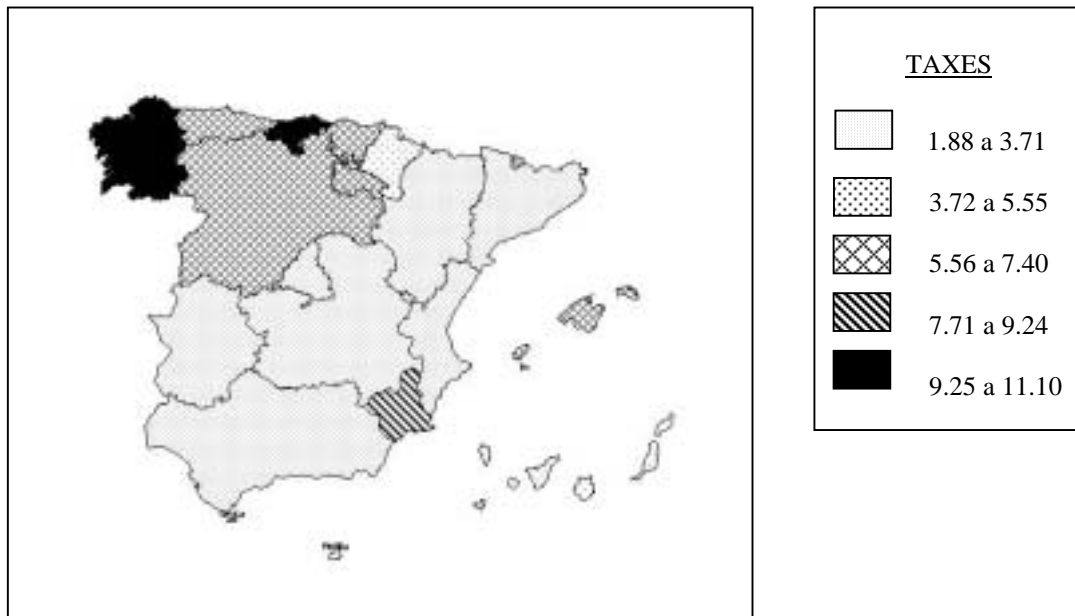
Com a la major part dels països desenvolupats, la malaltia meningocòccica a l'Estat Espanyol es caracteritza per una incidència baixa i alguns períodes hiperendèmics, és a dir, períodes de 5 a 10 anys de durada en els quals la incidència és més elevada, tot i que no arriba a les xifres de les grans epidèmies de meningococ A. A finals dels anys 70 es va produir un pic d'incidència amb un total de 17.62 casos / 10⁵ habitants l'any 1979¹⁵¹. Des d'aleshores ha presentat un descens continuat fins l'any 1995, i el serogrup predominant ha estat el B¹⁵². Les taxes d'incidència en aquest període foren discretament més elevades que a la resta de països europeus i se situaven

entre 3 i 4 per 10^5 , i a Catalunya, concretament a la ciutat de Barcelona, encara eren més elevades, amb una incidència entre 5 i 6.41 / 10^5 habitants i any^{151,153,154}. De tota manera, com en altres països europeus s'accepta que hi ha una subestimació de la malaltia meningocòccica i que el nivell de notificació de la malaltia a través del Servei de Salut Pública és elevat, de manera que fins a un 30.9% dels casos no foren notificats en un estudi durant els anys 1987 – 1992¹⁵¹.

Cal esmentar que en els sistemes de vigilància epidemiològica de l'Estat Espanyol les dades sobre malaltia meningocòccica poden analitzar-se segons anys naturals o segons temporades. Una temporada inclou des de la setmana 41 a la setmana 40 de l'any següent. Això fa variar discretament els percentatges.

A començaments de la dècada dels 90, especialment a partir de la temporada 1991 – 1992, es va observar un increment gradual dels aïllaments de serogrup C, sobretot a la zona nord-oest, que no s'acompanyaven d'un increment de les taxes d'incidència. En alguna d'aquestes zones aquesta situació va canviar radicalment a la temporada 1995 –1996 en què s'observà un augment important d'incidència de malaltia meningocòccica amb predomini del serogrup C i, concretament, pel fenotip C:2b:P1.2,5¹⁵⁵. Aquest augment de la incidència presentava unes característiques particulars: a) predomini de la soca emergent C:2b:P1.2,5; b) augment de la incidència cap a edats més elevades; c) agregacions de casos tèmporo-espacials (*cluster*) i d) augment de la letalitat. Aquest comportament dels casos van fer que es definís com a una epidèmia¹⁵⁶. Es van declarar un total de 1755 casos el 1996 (taxa de 4.47 per 10^5 habitants i any) i 2154 casos el 1997 (taxa de 5.48 per 10^5 habitants i any). Hi havia, però, grans diferències entre Comunitats Autònomes: Galícia va sofrir una taxa del 14.25 per 10^5 el 1996 i 10.52 per 10^5 habitants i any el 1997; a Cantàbria els valors foren de 10.51 per 10^5 el 1996 i de 11.10 per 10^5 habitants i any el 1997; a La Rioja la incidència fou de 7.35 per 10^5 el 1996 i 6.59 per 10^5 habitants i any el 1997. A la cua d'aquests valors hi havia les comunitats més allunyades, com Canàries, amb unes taxes de 1.17 i 1.88 per 10^5 habitants el 1996 i 1997, respectivament, i Ceuta, que va mostrar unes taxes de 1.37 i 2.73 per 10^5 habitants el 1996 i 1997, respectivament¹⁵⁷.

Figura 5. Incidència de malaltia meningocòccica per comunitats autònomes. Taxa per 100.000 habitants. Any 1997. Adaptat de Ref. 157.



A la **figura 5** es pot veure un mapa de la distribució de taxes d'incidència per Comunitats Autònomes¹⁵⁷. La taxa de letalitat es va situar en 6.9 per 10⁵ a la temporada 1996 – 1997, i en una taxa de 6.4 per 10⁵ a la temporada 1997 – 1998¹⁵⁸. Per primera vegada, l'any 1996, la major part de malaltia meningocòccica a l'Estat Espanyol era del serogrup C¹⁵⁹, a càrrec sobretot de la soca C:2b:P1.2,5, i el percentatge de meningococs serogrup C va arribar a un 60% dels casos el 1997 (a Galícia, un 80% dels aïllaments)¹⁶⁰. L'epidèmia va afectar majoritàriament Galícia, Cantàbria i La Rioja i va originar una gran alarma social en aquestes tres comunitats autònomes, motiu pel qual els Serveis de Salut Pública d'aquestes comunitats van endegar un programa de vacunació massiva enfront el meningococ C durant la temporada 1996-1997, que posteriorment es va ampliar, als inicis de la temporada 1997-1998, a altres comunitats autònomes. La campanya estava adreçada a tota la població de 18 mesos a 19 anys d'edat, com a mesura excepcional i única, que fou immunitzada amb vacuna de polisacàrid A + C^{159,161}. Estudis posteriors han confirmat l'eficàcia d'aquesta actuació, amb una caiguda global d'entre el 68% i el 76% de casos de malaltia meningocòccica per serogrup C i amb diferències clares de serogrup entre les Comunitats Autònomes que no van practicar la vacunació (on el serogrup C encara predomina) i les que sí que la van practicar (on el serogrup B torna a ser el més prevalent)^{152,162}. Una anàlisi dels 10

primers mesos del 1999 del Laboratorio de Referencia de Meningococos (Majadahonda, Madrid), va constatar que s'havia tornat a xifres semblants, tant en nombre de casos com en la freqüència de serogrup, a les que s'observaven a l'Estat Espanyol als inicis de la dècada dels noranta, tot i que la soca epidèmica C:2b:P1.2,5 continuava representant el 56% dels casos totals de serogrup C¹⁶³. Les dades posteriors del Boletín Epidemiológico Semanal del Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo) confirmen aquesta tendència descendent: l'any 1998 es van declarar 1112 casos a l'Estat Espanyol (taxa de 2.82 per 10⁵); l'any 1999 se'n van declarar un total de 1315 casos (taxa de 3.34 per 10⁵), amb un discret

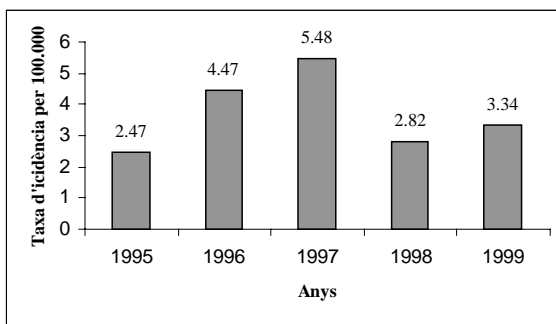


Figura 6. Incidència de la malaltia meningocòccica a l'Estat Espanyol (1995 – 1999). Font: Boletín Epidemiológico Semanal.

augment a càrrec dels casos per serogrup B, mentre que els casos per meningococ serogrup C van descendir novament; l'any 2000, amb data del 3 de febrer, s'havien declarat 101 casos de malaltia meningocòccica al Centro Nacional de Epidemiología¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. La **figura 6** resumeix les taxes d'incidència de l'Estat Espanyol al

període 1995 - 1999.

A Catalunya, com a la resta de l'Estat Espanyol, les taxes d'incidència de malaltia meningocòccica havia anat descendent des del pic del 1979 (18.6 per 10⁵) fins a uns nivells al voltant del 4 per 10⁵ en els anys 1993-1995. L'any 1995 s'havien declarat 219 casos, cosa que suposa una taxa de 3.7 per 10⁵ habitants i any¹⁶⁷. A partir del 1996 també s'observa un canvi de tendència, fins a una taxa de 5.1 per 10⁵ el 1996 (amb un total de 307 casos, xifra que suposa un increment del 38 % respecte de l'any anterior) i 4.9 per 10⁵ el 1997 (302 casos en total). D'aquests, el 47.2% de casos es va produir en el grup de menors de 5 anys amb una incidència específica per a aquest grup d'edat de 50.7 per 10⁵ (xifra molt superior a la taxa específica d'edat del 1995, que s'havia situat en 29 per 10⁵)¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Aquest increment fou a costa sobretot del serogrup C: segons dades del Sistema de Notificació Microbiològica de Catalunya, l'any 1995 els meningococs constituïen només el 18.7%, mentre que l'any 1996 el percentatge va augmentar fins al 32 % i i durant el 1997 va arribar al 44.4%. Aquest increment d'incidència va originar la implantació del programa de vacunació antimeningocòccica A+C que ja s'estava

realitzant en altres comunitats autònomes. Les taxes en anys posteriors han descendit de manera important, amb una taxa de 3.1 per 10⁵ l'any 1998 (189 casos) i de 3.5 per 10⁵ el 1999 (183 casos declarats). Els casos de malaltia meningocòccica per serogrup C van descendir fins a un 16% l'any 1998 (descens del 74% respecte del 1997) i un 14% l'any 1999 (descens del 66% respecte del 1997), descensos atribuïbles en part al programa de

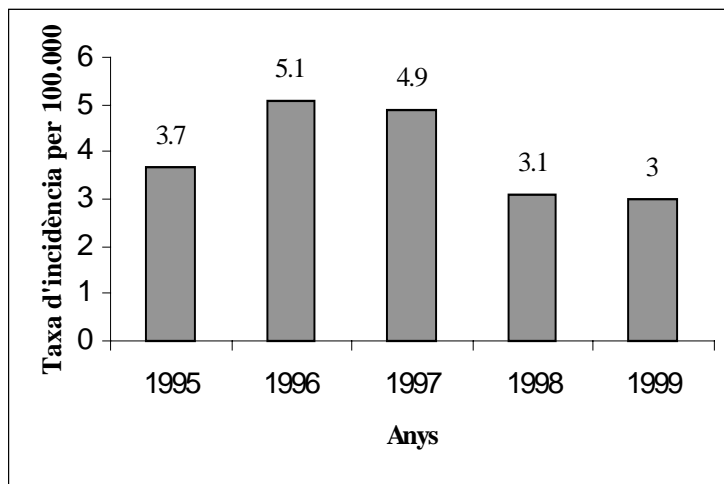


Figura 7. Incidència de malaltia meningocòccica a Catalunya (1995 – 1999). Font: Butlletí Epidemiològic de Catalunya.

vacunació massiva.

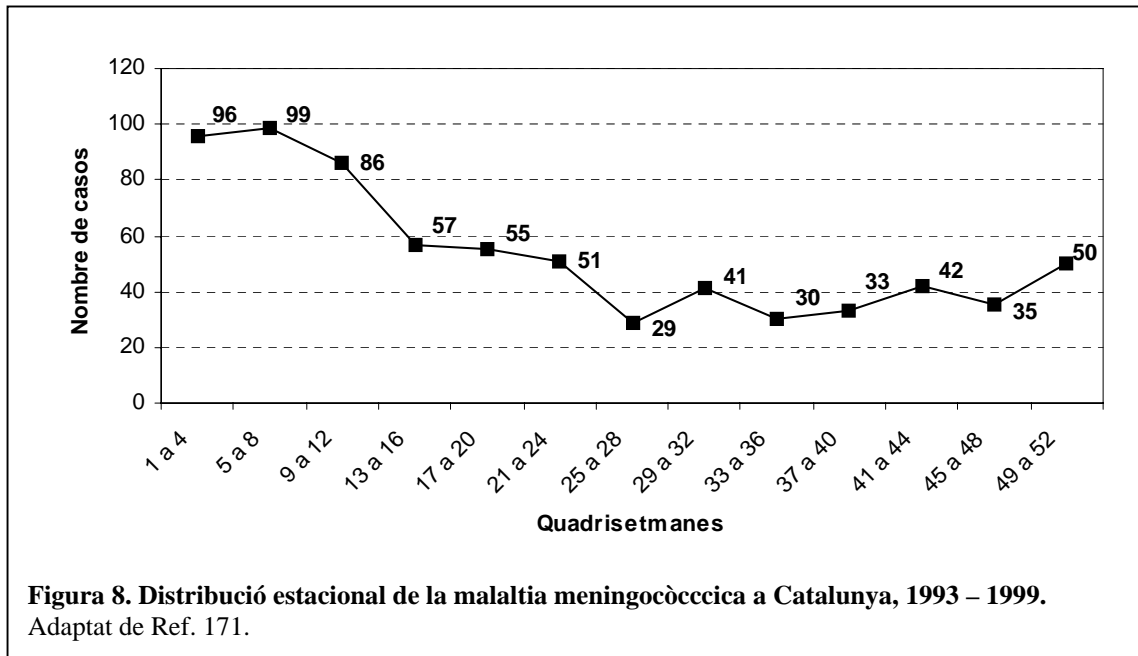
Durant el primer semestre de l'any 2000 (setmanes 1 a 25) es van declarar un total de 150 casos de malaltia meningocòccica a Catalunya. La major part dels casos confirmats corresponen a serogrup B (60 casos) mentre que s'observa un increment de serogrup C respecte dels

dos anys anteriors, amb un total de 32 casos^{170,171}. La **figura 7** resumeix les taxes d'incidència total a Catalunya en el període 1995 - 1999. Quant a letalitat, en els darrers anys també ha tingut variacions importants: l'any 1997 fou del 5.3%, l'any 1998 (any amb una incidència molt baixa de malaltia), fou del 3% i l'any 1999 va arribar a 9%. Globalment, en aquests tres anys s'ha situat en un 6%¹⁷¹.

La presència de malaltia meningocòccica d'altres serogrupos, com l'A i el Y és, en el nostre entorn, gairebé anecdòtica: d'un total de 214 soques aïllades en el període 1990 – 1993 en dos grans hospitals catalans, només es va trobar 1 aïllament de serogrup A i 1 aïllament de serogrup Y^{172,173}.

b.1.3. El clima i el medi ambient.

La malaltia meningocòccica pot aparèixer durant tot l'any, però els índexs d'incidència tenen una estreta relació amb l'època de l'any. La **figura 8** mostra la distribució estacional de l'MM a Catalunya en els darrers anys.



En zones amb el clima temperat, com en la nostra, la malaltia es presenta en forma de casos esporàdics que augmenten durant les estacions més fredes (de gener a abril), mentre que en les zones del “cinturó de la meningitis”, la màxima incidència es produeix durant l'estació seca (de desembre a maig) i disminueix ràpidament quan comencen les pluges^{128,147}. Aquesta darrera zona es caracteritza per una humitat molt baixa i vents secs dels desert, que arrosseguen sorra. S'ha postulat que aquests dos fets climàtics podrien afavorir la presència i transmissió de malaltia meningocòccica mitjançant diversos mecanismes: l'alteració i dessecació de la mucosa naso-faríngia, l'augment de formes de relació social en ambients tancats, augment de la incidència d'infeccions virals respiratòries, etc. Aquests fenòmens també ajuden a explicar l'estacionalitat de la malaltia meningocòccica en les àrees temperades fora del “cinturó de la meningitis”¹⁷⁴.

Altres factors ambientals que poden afavorir l'aparició de malaltia meningocòccica són: l'amuntegament (casernes, guarderies, escoles i altres comunitats tancades), l'exposició a portadors o pacients amb malaltia meningocòccica, el viatge a

zones amb una elevada incidència de malaltia meningocòccica i la professió (personal mèdic i de laboratori de Microbiologia)¹⁴⁶.

b.2. Factors dependents del germen.

La distribució epidemiològica de la infecció meningocòccica és específica de serogrup: el grup A és responsable de les epidèmies de magnitud més gran, i en països en vies de desenvolupament (especialment a l'Àfrica subsahariana o "cinturó de la meningitis" i Àsia) amb una taxa d'incidència sovint superior a 500 casos/10⁵ habitants i any. El grup B, que provoca epidèmies de magnitud inferior al serogrup A (amb taxa d'incidència de 50 – 100 casos / 10⁵ habitants i any) és també el responsable de la major part de casos esporàdics dels països desenvolupats. Els serogrups Y i W-135 causen un petit percentatge de malaltia meningocòccica esporàdica, especialment als Estats Units. El més interessant des del punt de vista epidemiològic és el grup C que causa brots aïllats i, sovint, epidèmies tant en països desenvolupats com en els països en vies de desenvolupament, amb unes taxes d'incidència que en ple brot s'acosten a 500 casos / habitant i any^{3,138}.

Els meningococs tenen la capacitat d'intercanviar-se el material genètic responsable de la producció de la càpsula, per la qual cosa poden canviar de serogrup B a C o a l'inrevés. Aquest intercanvi esdevé un mecanisme important de virulència, que elimina la capacitat protectora que pot oferir una vacuna específica de serogrup, administrada en una determinada àrea poblacional¹⁷⁵.

Mitjançant l'estudi de les proteïnes de membrana externa i aplicant tècniques d'investigació molecular (electroforesi d'enzims multilocus, ribotipatge i electroforesi *pulsed-field gel*) s'han pogut identificar i seguir geogràficament algunes de les soques de meningococs que han estat responsables de grans pandèmies. Entre 1983 i 1984 es va declarar una epidèmia a la Vall de Kathmandu, al Nepal, que havia estat probablement importada des de la Xina un cop es van obrir les fronteres entre el Tibet i el Nepal. L'any 1985 la mateixa soca va provocar una epidèmia de malaltia meningocòccica a Nova Delhi (Índia) i al Pakistan, i és molt probable que pelegrins del sud-est asiàtic fossin els responsables de portar aquesta soca de meningococ a l'Aràbia Saudí, fet que va originar una epidèmia entre els pelegrins musulmans que havien anat a La Meca el 1987. En els anys següents es van originar epidèmies secundàries al Sudan, al Txad i a

Kènia¹⁴⁷. De la mateixa manera s'ha vist que una soca originada al nord d'Europa (B:15) s'estenia posteriorment cap a Espanya i posteriorment arribava al continent americà.¹⁷⁶. Per tant és del tot admissible que petits canvis a l'estructura antigènica de les soques circulants facin canviar el potencial patogen d'aquesta soca, de manera que afecta un nombre més gran d'hostes que no han pogut desenvolupar encara la seva immunitat i, per tant, augmenti la capacitat d'induir malaltia.

c) **FACTORS DE RISC INTRÍNSECS A L'HOSTE.**

L'organisme humà basa la seva defensa enfront els bacteris encapsulats en l'existència d'anticossos circulants protectors enfront els polisacàrids de la càpsula, en un sistema del complement intacte i funcionant i en uns mecanismes de fagocitosi

eficaços. Els dos darrers mecanismes, alterats en pacients amb dèficit del complement (congenit o adquirit) o pacients esplenectomitzats, només expliquen una petita part dels casos de malaltia meningocòccica. Per tant, l'element fonamental per a la defensa de l'hoste enfront la malaltia meningocòccica rau en l'existència o capacitat per a desenvolupar una resposta adequada d'anticossos protectors enfront *N. meningitidis*¹³⁷.

Taula 3. Factors de risc intrínsecs a l'hoste.
Factors Majors
Edat.
Alteracions del sistema immunitari.
Factors Menors
Raça.
Susceptibilitat genètica.
Sexe.
Factors socio-econòmics.
Tabac.
Infeccions respiratòries i altres infeccions.
Factors socials, ocupacionals i d'escolarització.

Els factors de risc dependents de l'hoste en l'adquisició de malaltia meningocòccica (**Taula 3**) es poden dividir en majors (que tenen una relació directa amb el risc de malaltia) i menors (afavoreixen l'adquisició de la malaltia en determinades circumstàncies o per mecanismes indirectes). Dels majors en destaca l'edat i les alteracions del sistema immunològic (dèficit d'activitat bactericida, dèficit congenit o adquirit de factors del complement, etc). Entre els menors cal esmentar la raça, el sexe, la susceptibilitat genètica, el tabac, l'anesplènia, les infeccions

respiratòries i altres infeccions associades, els factors socio-econòmics i l'ocupació i el medi escolar.

c.1. Edat.

La malaltia meningocòccica es pot presentar a totes les edats, però la població pediàtrica i la dels adults joves o adolescents és la més afectada. Els nens menors de 4 anys són els que tenen la incidència de malaltia més elevada¹⁴². La distribució per edats presenta dos pics d'incidència: un primer pic des dels 6 mesos d'edat als 4 anys, coincidint amb la pèrdua dels anticossos materns, i un segon pic, menys intens, en nens més grans i adolescents, entre el grup de 5 a 19 anys¹⁷⁷. Tanmateix, en els darrers anys s'ha observat un increment d'incidència entre els països industrialitzats, que afecta tots els grups d'edat però que és especialment significatiu en els grups d'edat de nens més grans i adolescents i adults joves: grup de 5 a 19 anys a l'Estat Espanyol en el període 1990 – 1997¹⁷⁸ i grup de 12 a 29 anys (fins a un 28% d'afectats en el període 1992 – 1996) a Nord-Amèrica¹⁷⁹. El grup d'adults grans (23 a 64 anys) també ha sofert un increment en els darrers anys¹²⁶.

Tot i que és una entitat poc freqüent, la meningitis bacteriana en la gent gran (majors de 65 anys) causa molta més morbiditat i mortalitat que en gent jove, amb uns percentatges de mortalitat que oscil·len entre el 44 i el 77% i amb seqüeles neurològiques en més de la meitat dels casos. *Neisseria meningitidis* és el germen responsable de fins a un 10% d'aquestes meningitis, de les quals l'agent etiològic més prevalent és *Streptococcus pneumoniae*¹⁸⁰. A Catalunya, segons fonts del Servei de Vigilància Epidemiològica, en el període 1992 – 1993, el 87.7% de casos d'MM es van produir en menors de 20 anys, i només el 8% de casos es van produir en majors de 59 anys¹²⁸. La immunitat antimeningocòccica s'adquireix amb l'edat, probablement a través de l'estat de portador, mitjançant reaccions creuades enfront les *Neisseria* comensals de la naso-faringe o enfront altres antigens bacterians, especialment amb els d'*E. coli* K1, l'antigen capsular del qual és químicament i immunològicament idèntic al del polisacàrid capsular del meningococ del grup B¹³⁷.

c.2. Les alteracions del sistema immunitari.

La integritat dels mecanismes de defensa immunitaris de l'hoste és essencial per evitar les infeccions meningocòcciques. Així, una ruptura a qualsevol dels nivells de la resposta immunològica pot augmentar la predisposició a patir aquesta malaltia. El

dèficit d'activitat bactericida del sèrum, alteracions en l'activitat opsono-fagocítica, l'anesplènia real (esplenectomia) o funcional (hiperesplenisme secundari a malalties hepàtiques), els dèficit congènits o adquirits de complement (sobretot de C3 i dels components de la via terminal C5-C9) i de properdina, els tractaments amb fàrmacs immunosupressors i les malalties autoimmunes, com el lupus eritematós sistèmic, són circumstàncies totes elles que originen un augment de susceptibilitat de l'hoste a patir infecció meningocòccica^{126,181}.

Goldschneider, l'any 1969, va establir una correlació directa entre la susceptibilitat a patir malaltia meningocòccica i l'absència d'activitat bactericida en sèrum, en veure que el personal dels reclutaments militars que tenia nivells anticossos bactericides en sang, esdevenia freqüentment portador però no adquiria la malaltia¹³⁷.

Diversos treballs confirmen la relació entre un dèficit d'alguna de les fraccions del sistema de complement (especialment de la fracció terminal o complex d'atac a la membrana) i la malaltia meningocòccica, sovint causada per meningococs inusuals (W135 i Y)¹⁸²⁻¹⁸⁵.

L'esplenectomia anatòmica o anesplènia funcional (per exemple, secundària a cirrosi hepàtica), per l'alteració dels mecanismes de “neteja” o aclariment d'immunocomplexos, s'ha demostrat com a factor de risc de patir malaltia meningocòccica^{186,187}. Altres procediments invasius, com l'endoscòpia digestiva alta, també s'han descrit com a predisposants a patir septicèmia per meningococ¹⁸⁸.

Finalment, l'alteració selectiva de determinats anticossos, com és el dèficit selectiu d'IgM o d'IgA secretòria, un dels principals mecanismes de defensa de les barreres mucoses, poden esdevenir factors de risc per a patir una infecció per meningococ. De fet, un dels mecanismes patogènics d'aquest microorganisme serà la secreció de proteases que inactiven la IgA secretòria de les barreres mucoses, de manera que permeten la invasió dels gèrmens que prèviament han colonitzat la nasofaringe^{189,190}.

c.3. La raça.

La major part d'estudis poblacionals que inclouen mostres grans de diferents races donen una major incidència de malaltia meningocòccica en els individus de raça negra i en els de poblacions aborígenes (indis americans). Tanmateix, no s'ha pogut demostrar que la raça sigui un factor de risc sinó que les diferències estan més en relació amb les condicions generals de vida i les condicions sanitàries¹⁷⁹. On sí que sembla haver-hi diferències racials és en els individus de raça japonesa, entre els quals la incidència de malaltia meningocòccica és molt més baixa que a la resta de població. Un estudi comparatiu fet al Brasil entre població autòctona i població de raça japonesa i descendents de japonesos va demostrar una incidència de malaltia meningocòccica fins a 7 vegades menor entre els individus de raça nipona, així com xifres més baixes en el nombre de complicacions i de casos letals¹⁹¹. Aquesta troballa va posar les bases per a la recerca de factors genètics que poguessin explicar les diferències. Entre aquests, s'ha estudiat el polimorfisme dels receptors de la porció Fc de les immunoglobulines G dels neutròfils (FcγR), i concretament el polimorfisme del FcγRII, que és la base d'estudi d'aquesta tesi doctoral. A la població nipona predomina el fenotip homozigot H/H131, el fenotip considerat "protector" enfront la malaltia meningocòccica, tal i com es demostrarà més endavant^{192,193}.

c.4. Susceptibilitat genètica.

La recerca de defectes immunològics d'origen genètic és, actualment, un dels principals punts de mira de la investigació sobre factors inherents a l'hoste que puguin predisposar a la malaltia meningocòccica. Aquests defectes se centren en els polimorfismes dels receptors de la fracció Fc de les IgG (el FcγRIIIa o CD32), motiu d'aquesta tesi, i en altres polimorfismes que no estan implicats en la susceptibilitat, però sí que se sospita la seva implicació en la gravetat de l'MM, com el dels gens que codifiquen el TNF alfa (essencial per a desencadenar la resposta inflamatòria que es produeix en cas de sèpsia meningocòccica), el de l'inhibidor de l'activador del plasminogen (PAI) i els de la lectina que s'uneix a manosa^{194,195}. Fins ara, dos estudis han demostrat que un determinat al·lel del FcγRIIIa, l'al·lel R131 és, en cas d'homozigosi, un factor de risc clar per a patir malaltia meningocòccica greu i shock sèptic meningocòccic^{196,197}.

L'associació de malaltia meningocòccica amb altres variabilitats genètiques (HLA B27 i A3) també s'ha descrit en alguns treballs més antics, però la seva baixa freqüència a la població general en minva el seu interès¹⁹⁸.

c.5. El sexe.

La malaltia meningocòccica és, en general, discretament més prevalent en els homes que en les dones, tot i que les diferències no són superiors a una raó de 1.2 – 1.5¹⁹⁹. Tanmateix, a Catalunya aquesta tendència segueix un patró evolutiu bimodal, de manera que fins als 9 anys és més prevalent en homes que en dones (raó home/dona = 1.3), després s'igualava en l'època dels 10 als 19 anys i a partir dels 20 anys s'inverteix la tendència, amb una raó home / dona = 0.8¹²⁸. En un estudi fet sobre 643 pacients de malaltia meningocòccica a la ciutat de Barcelona, el 53.4% foren dones i el 46.5% foren homes; l'edat mitjana fou de 14.1 anys¹⁵¹.

c.6. Els factors socio-econòmics.

Les persones amb un nivell socio-econòmic més baix tenen un major risc de patir malaltia meningocòccica que els que tenen un estatus socio-econòmic més elevat. Aquest fet està en relació directa amb les condicions de vida (amuntegament, baix nivell higiènic-sanitari)¹⁷⁹. Els nens que viuen en els districtes més depauperats de les grans ciutats (com és el cas de Ciutat Vella, a Barcelona), en els quals les condicions de marginalitat són freqüents, tenen un risc fins a 3 vegades superior de patir malaltia meningocòccica que els dels barris més selectes¹⁵¹. Per altra banda, als països en vies de desenvolupament, la desnutrició és un factor addicional que també pot augmentar aquest risc¹⁴⁷.

c.7. El tabac.

L'exposició activa o passiva al tabac esdevé el principal factor de risc evitable de contraure la malaltia meningocòccica. El tabac es considera responsable directament o indirecta de fins a un terç dels casos de malaltia meningocòccica²⁰⁰. Stanwell-Smith i els seus col·laboradors van demostrar en un estudi cas-control, l'any 1994, que els nens menors de 5 anys que són fumadors passius a casa (30 o més cigarretes diàries) tenien una risc superior en 7.5 vegades a patir malaltia meningocòccica, i aquest risc s'incrementava quan augmentava el nombre de cigarretes i el nombre de fumadors²⁰¹. El tabac és un factor de risc demostrat tant per a patir la malaltia com per a esdevenir

portador. Els fumadors esdevenen portadors en una proporció de fins a 1.45 vegades més freqüentment que els no fumadors¹³⁴. El tabac actua lesionant directament la integritat de la barrera mucosa del tracte respiratori superior i n'altera els mecanismes de defensa autòctons, com ara els cilis de les cèl.lules epitelials, afavorint així la invasió dels gèrmens que estan en aquesta zona com a comensals²⁰⁰.

c.8. Les infeccions respiratòries i altres processos infecciosos.

Les infeccions del tracte respiratori, especialment les virasis i, entre elles, la grip, afavoreixen també l'adquisició de la malaltia meningocòccica. Cartwright i els seus col.laboradors van investigar la relació que hi havia entre un increment excepcional de casos de malaltia meningocòccica just dues setmanes després d'un brot d'*Influenza A* a Anglaterra i al País de Gal·les, en les darreries de l'any 1989. Els pacients amb malaltia meningocòccica tenien un major índex d'infecció recent per *Influenza A* que els seus controls, en una raó de 3.9 vegades. La infecció per *Influenza* precedia, però no coincidia, amb la malaltia meningocòccica. L'explicació més raonable rau en la immunosupressió que la infecció per *Influenza* ocasiona, donat que aquest virus altera la quimiotaxi dels neutròfils, la funció dels polimorfonuclears i la immunitat mediada per cèl.lules. La lesió de la barrera mucosa que afavoreix la invasió per meningococ sembla ser un mecanisme addicional²⁰². Altres observacions confirmen aquesta relació temporal entre les dues malalties²⁰³. A l'Estat Espanyol també s'ha pogut establir una associació entre la infecció per *Influenza* i la infecció per meningococ, de manera que la primera precedeix la segona en moltes ocasions²⁰⁴. És important de remarcar que sovint, la malaltia meningocòccica va precedida d'un mal de gola sever (freqüentment atribuït a virasi) i que per aquest motiu pot passar desapercibuda fins que no es manifesta d'una manera més pròpia o es practica un frotis de gola²⁰⁵. La infecció per altres gèrmens, com *Mycoplasma pneumoniae*, s'ha descrit també com a precedent de malaltia meningocòccica²⁰⁶.

La infecció meningocòccica primària, com la conjuntivitis o la pneumònia, pot esdevenir un factor de risc de desenvolupament d'una malaltia meningocòccica sistèmica²⁰⁷.

Algunes malalties parasitàries, com el paludisme, poden considerar-se un factor de risc de malalties meningocòcciques en zones endèmiques. La raó sembla raure en l'alteració de l'estat immunitari de l'hoste¹⁴⁷.

Pel que fa als malalts infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), no s'ha pogut establir clarament que aquest sigui un factor de risc per a malaltia meningocòccica, tot i que es creu que aquests malalts tenen un risc incrementat per a formes esporàdiques de malaltia meningocòccica de manera semblant com tenen el risc augmentat d'infeccions per a altres bacteris encapsulats, com el pneumococ^{126,208}.

c.9. Els factors socials, ocupacionals i d'escolarització.

El més important és la convivència amb un malalt i, sobretot, si aquesta convivència es fa en situació d'amuntegament. Entre els familiars que conviuen en un mateix domicili on hi ha hagut un cas de malaltia meningocòccica el risc d'adquirir una forma invasiva de la malaltia s'incrementa en un factor de 400 a 800 respecte dels que no hi viuen¹⁴¹. L'índex d'incidència, si s'analitza aïlladament aquest nucli poblacional, pot arribar a superar els 500 casos/10⁵, mentre que en les persones que tenen cura dels casos índexs (personal de residències, mestres d'escola) però que no conviuen amb ells l'índex d'incidència específica baixa a 169 casos/10⁵ habitants¹⁵¹. Si es conviu en situació de massificació (més de 2 persones per habitació) el risc augmenta fins a 6 vegades més²⁰¹.

Tot i que alguns estudis nord-americans recents demostren que els estudiants de primer any, acabats d'arribar en un col·legi i que comparteixen habitacions en règim d'internat ("*college freshmen*") tenen un risc elevat per a patir la malaltia, globalment l'escolarització no és, per si mateixa, factor de risc, sinó que el factor edat és el que més influeix en l'aparició de casos secundaris a partir d'un cas índex^{209,210}. Tanmateix, és cert que el grau de convivència i contacte entre els hostes és diferent si es tracta d'una escola-bressol que si és un institut de secundària¹²⁸. La incidència entre els escolars en contacte amb un cas índex (la mateixa aula) es va estimar, a Barcelona, en 28 /10⁵ habitants, i el risc relatiu fou de 1.87 respecte de la resta d'escolars¹⁵¹.

Només dues professions poden considerar-se com a factors de risc d'adquisició de malaltia meningocòccica en determinades circumstàncies: el personal sanitari i el

personal militar mobilitzat. Pel que fa al personal sanitari, només augmenta el risc en aquells casos susceptibles d'afavorir la transmissió: personal que practica la reanimació boca a boca, o personal de laboratori que es pot innocular accidentalment amb material contaminat. Pel que fa al personal militar, la malaltia meningocòccica ha estat sempre lligada a les grans mobilitzacions militars, sobretot per influència del factor amuntegament, però també per la fatiga i estrès que comporten aquestes situacions¹²⁷. Fora d'aquestes condicions, el risc tant en el personal militar com en el sanitari és semblant al de la població general¹²⁸.

Altres factors de caire social que s'han pogut correlacionar amb un increment de risc de patir la malaltia meningocòccica són: l'exposició recent a la pols de guix, totxo o roca en construcció d'edificis, la freqüència de petons a la boca en contactes o portadors, i esdeveniments estressants de la vida, com les discussions matrimonials, les disputes legals o els canvis de domicili²⁰¹.

4. PATOGÈNIA.

- a) MECANISMES PATOGENICS DEL GERMEN.
 b) PATOGÈNIA I FISIOPATOLOGIA DE LA INFECCIÓ PER *N. meningitidis*.

a) MECANISMES PATÒGENICS DEL GERMEN.

Els meningococs són organismes que habitualment formen part de la flora comensal dels humans, i només una minoria dels aïllaments són capaços de causar malaltia invasiva. Els meningococs que s'associen a malaltia invasiva compten amb diversos mecanismes que contribueixen a la virulència del germen: la càpsula polisacàrida, les adhesines o pili, l'alliberament de vesícules a través de la membrana

Taula 4. Mecanismes de virulència de <i>N. meningitidis</i>.	
Estructura	Mecanisme
Càpsula polisacàrida	Evitar la dessecació. Evasió d'anticossos i complement.
Fímbríes o pili	Adherència a les cèl.lules hoste.
Vesícules de la membrana externa	Alliberament de substàncies immunògenes (LOS, OMP).
Secreció de proteasa IgA	Inactivació de la IgA secretòria i, per tant, evitar l'atrapament a la capa de mucina.
Factors d'adquisició de nutrients	Aprofitament dels nutrients de l'hoste per a sobreviure.
Autòlisi	Alliberament de components bacterians immunògens i pro-inflamatoris.

LOS: lipo-oligo-sacàrid; OMP: proteïnes de membrana externa.

externa (vesícules que contenen l'endotoxina o lipo-oligo-sacàrid de la càpsula bacteriana, les proteïnes de membrana externa i altres fosfolípids), la secreció de proteases IgA, els factors específics per adquirir nutrients (sobretot els mecanismes d'adquisició del ferro) i els mecanismes d'autòlisi^{141,177}

(Taula 4).

1. La càpsula polisacàrida. Constitueix una protecció efectiva contra la dessecació durant la transmissió i ajuda el germen a evadir els mecanismes immunològics de l'hoste, evitant que els anticossos i les diferents fraccions del complement generades puguin unir-se al bacteri i lisar-los d'una manera eficaç, o evitar-ne la ingesta per part dels fagòcits. És l'antigen principal i determina el serogrup de les diferents espècies. La composició de les càpsules canvia entre les diferents espècies de

meningococ. Una de les estratègies que tenen els meningococs per a evitar ésser destruïts és incorporar estructures o components de l'hoste a les càpsules. Aquest és el cas del meningococ del serogrup B, la càpsula del qual està composta majoritàriament per residus d'àcid siàlic, per la qual cosa no és capaç d'activar una resposta d'anticossos prou potent (ja que s'estableix una reacció creuada amb l'àcid siàlic de l'hoste), i qualsevol intent de vacuna basat en la composició d'aquesta càpsula, a diferència dels serogrups A i C, esdevé del tot ineficaç²¹¹.

2. Les adhesines i en concret, les fimbries o pili. Constitueixen una de les principals estructures d'adherència del meningococ a les cèl.lules de l'hoste. Són estructures proteiques en forma de filament o bastó prim, compostos per subunitats arreglades anomenades *pilines*, que s'estenen cap a fora de la superfície bacteriana. Els pili s'uneixen al receptor de la cèl.lula hoste (tant de les cèl.lules endotelials sanguínies com de les de l'endoteli cerebral) de manera directa per l'última subunitat de pilina o a través d'un subgrup de proteïnes especialitzades que tenen al seu extrem lliure. Els pili tenen capacitat immunogènica, per la qual cosa l'hoste es defensa produint anticossos enfront d'ells. Tanmateix, alguns bacteris són capaços de superar aquest mecanisme de defensa i produir nous tipus d'adhesines²¹¹.

3. L'alliberament de substàncies de la membrana externa. Aquestes substàncies són extremadament immunogèniques, com el lipo-oligo-sacàrid (LOS) de la càpsula bacteriana o algunes proteïnes de membrana externa (OMP) és un dels factors més importants de virulència dels meningococs (Taula 1, pàg.16).

La porció lipídica del LOS (lípid A) és la porció tòxica, i només s'exposa quan el bacteri és lisat. El lípid A és un dels antígens més importants en la infecció per meningococ. Aquest antigen indueix l'activació dels macròfags i l'alliberament de factor de necrosi tumoral alfa (TNF alfa), un dels principals mediadors del xoc en la septicèmia meningocòccica greu. A més, el LOS afavoreix la invasió del meningococ a nivell del sistema nerviós central, mitjançant l'alteració de la permeabilitat de la barrera hemato-encefàlica^{177,212}.

L'altre component del LOS, constituït pels residus d'àcid siàlic, té un paper complex i canviant com a determinant de la invasió de l'hoste, de la supervivència del meningococ dins del sistema vascular i la fugida cap als espais extravasculars. La sialització del LOS meningocòccic disminueix l'adherència dels bacteris a les cèl.lules

endotelials i, per tant, té un paper crític en la regulació negativa (*down regulation*) de l'activació del complement, en tant que impedeix l'activació d'aquest a través de la via de la lectina unidora de manosa (MBL). Així, l'estructura i / o la composició del LOS és important per a determinar la unió de la MBL als bacteris: si el LOS no està sialitzat, la MBL es pot unir als meningococs i, conseqüentment, activar el complement, tal i com es descriu més endavant²¹³.

Les proteïnes de membrana externa tenen un paper important, sobretot, en la creació de porus (per la qual cosa també s'anomenen porines) que permeten i controlen el pas de petits soluts hidrofílics, i anions i cations específics a través de la membrana lipòfila externa¹⁷⁷. S'ha demostrat experimentalment que les porines neissèriques inhibeixen la capacitat fagocítica dels neutròfils humans (inhibint la polimerització de l'actina que origina els canvis necessaris en el citosquelet cel.lular per a permetre l'engoliment, llur degranulació i l'expressió del receptor d'opsonina) i que activen l'"explosió oxidativa" (*oxidative burst*) o formació de radicals superòxid dins del neutròfil, fet que contribueix a la resposta inflamatòria. Cal comprovar, tanmateix, si aquestes observacions *in vitro* poden ser importants en la interacció entre els neutròfils i les espècies de *Neisseria in vivo*²¹⁴.

4. La secreció de proteases IgA. Un dels primers problemes que es planteja en la colonització bacteriana d'una superfície mucosa és la manera com el bacteri pot evitar ésser atrapat a la capa de mucina. La viscositat de la mucina s'origina, en part, per les molècules d'immunoglobulina A secretòria (sIgA), les quals s'uneixen als antígens bacterians mitjançant els llocs específics d'unió de l'antigen i, simultàniament, interaccionen amb la mucina mitjançant les seves porcions Fc. Com la major part de bacteris que colonitzen la superfície mucosa del tracte respiratori superior, els meningococs són capaços d'alliberar un enzim extracel.lular, que trenca les molècules de la IgA secretòria humana per la regió frontissa, i que rep el nom de proteasa IgA. Com a conseqüència de l'actuació d'aquest enzim es produeix un blocatge en l'activitat bactericida de la IgG i s'incrementa la capacitat invasiva del microorganisme^{177,211}.

5. Mecanismes de captació de nutrients: mecanismes d'adquisició del ferro. Els ions de ferro són essencials per al creixement bacterià, però les concentracions de ferro lliure a l'organisme humà són habitualment molt baixes, perquè que gairebé tot està unit a proteïnes transportadores (lactoferrina, transferrina, hemina i ferritina). Per tal de

sobreviure en el cos humà, alguns bacteris, entre ells els meningococs, han desenvolupat mecanismes per adquirir ferro. D'aquests, el més conegut és la producció de sideròfors i receptors de sideròfors a la superfície bacteriana. Els sideròfors són estructures fenòliques de baix pes molecular capaces de quelar els ions de ferro amb molta afinitat i que s'uneixen després al receptor de la superfície bacteriana. Un cop el complex sideròfor-ferro està unit, és internalitzat i posteriorment es trenca, de manera que s'allibera la molècula de ferro a l'interior del bacteri, per tal d'ésser utilitzada com a nutrient. Un altre mecanisme consisteix en la unió directa de les molècules de l'hoste que contenen ferro (transferrina, ferritina,...) a la superfície bacteriana i adquirir el ferro que contenen aquestes proteïnes unidores de ferro (*iron-binding proteins*). L'aprofitament dels dipòsits de ferro que s'alliberen quan les cèl.lules de l'hoste són lisades per les toxines i citocines és un tercer mecanisme d'adquisició de ferro que utilitza el meningococ per sobreviure^{211,215}.

6. L'autòlisi del meningococ. Finalment, a més de la destrucció induïda per les cèl.lules defensives de l'hoste, el propi meningococ sofreix un procés d'autòlisi, la qual cosa origina un alliberament de DNA i de components de la paret cel.lular bacteriana, els quals indueixen la cascada inflamatòria, que pot derivar en shock sèptic i fallida multiorgànica. Aquest és també un factor important en la virulència meningocòccica¹⁴¹.

b) PATOGÈNIA I FISIOPATOLOGIA DE LA INFECCIÓ PER *Neisseria meningitidis*

El primer procés patogènic que es produeix en la malaltia meningocòccica és la colonització de la nasofaringe. El meningococ ataca i s'uneix la superfície microvil·liada de les cèl.lules epitelials columnars de la mucosa nasofaríngia. Les fimbries o pili són les principals adhesines que hi intervenen, unint-se al receptor CD46 (una proteïna cofactor de membrana). Subseqüentment es produeix la unió d'unes altres adhesines del meningococ, les proteïnes associades a opacitat (*opacity-associated proteins*), conegudes com a Opa i Opc (o proteïnes de classe 5 de la membrana externa), als receptors CD66e (antigen carcinoembrionari) i receptors del proteoglicà heparan-sulfat. Aquesta unió estimula l'engoliment del meningococ per part de la cèl.lula epitelial, i el germen és transportat a través del citoplasma de les cèl.lules dins d'un

vacúol fagocític. La supervivència del meningococ a l'interior de la cèl.lula epitelial es veu afavorida per dues de les seves proteïnes de membrana externa: la proteasa sIgA la qual, a més d'inactivar directament la IgA de la superfície, és capaç de trencar les proteïnes de membrana dels lisosoma cel.lulars i inactivar-los; i la PorB, que atura la maduració del fagosoma. Un cop a l'espai subendotelial, el meningococ accedeix fàcilment a la circulació sanguínia^{141,216} (Figura 9).

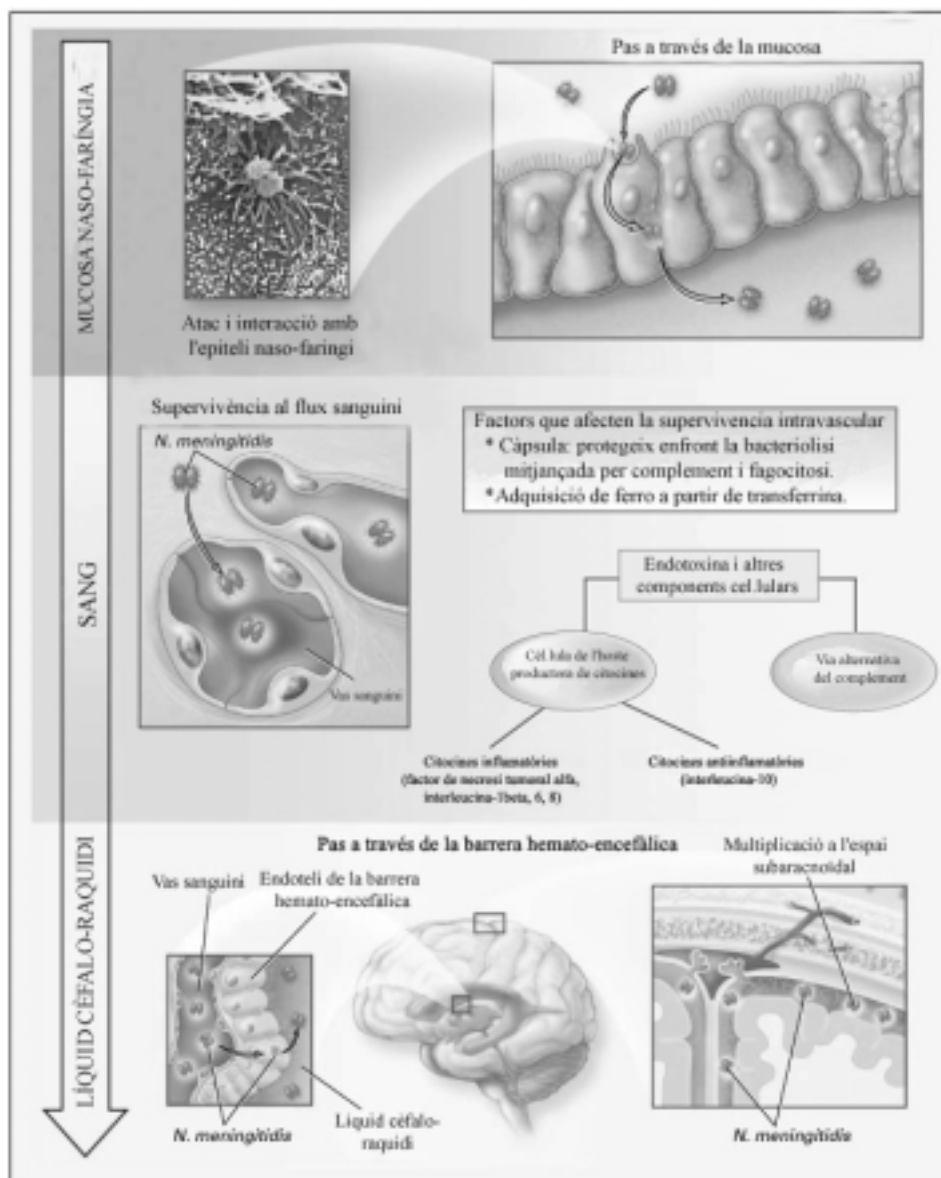


Fig 9. Colonització de *Neisseria meningitidis* a la nasofaringe i entrada al corrent sanguini i a l'LCR. Adaptat de Ref.141.

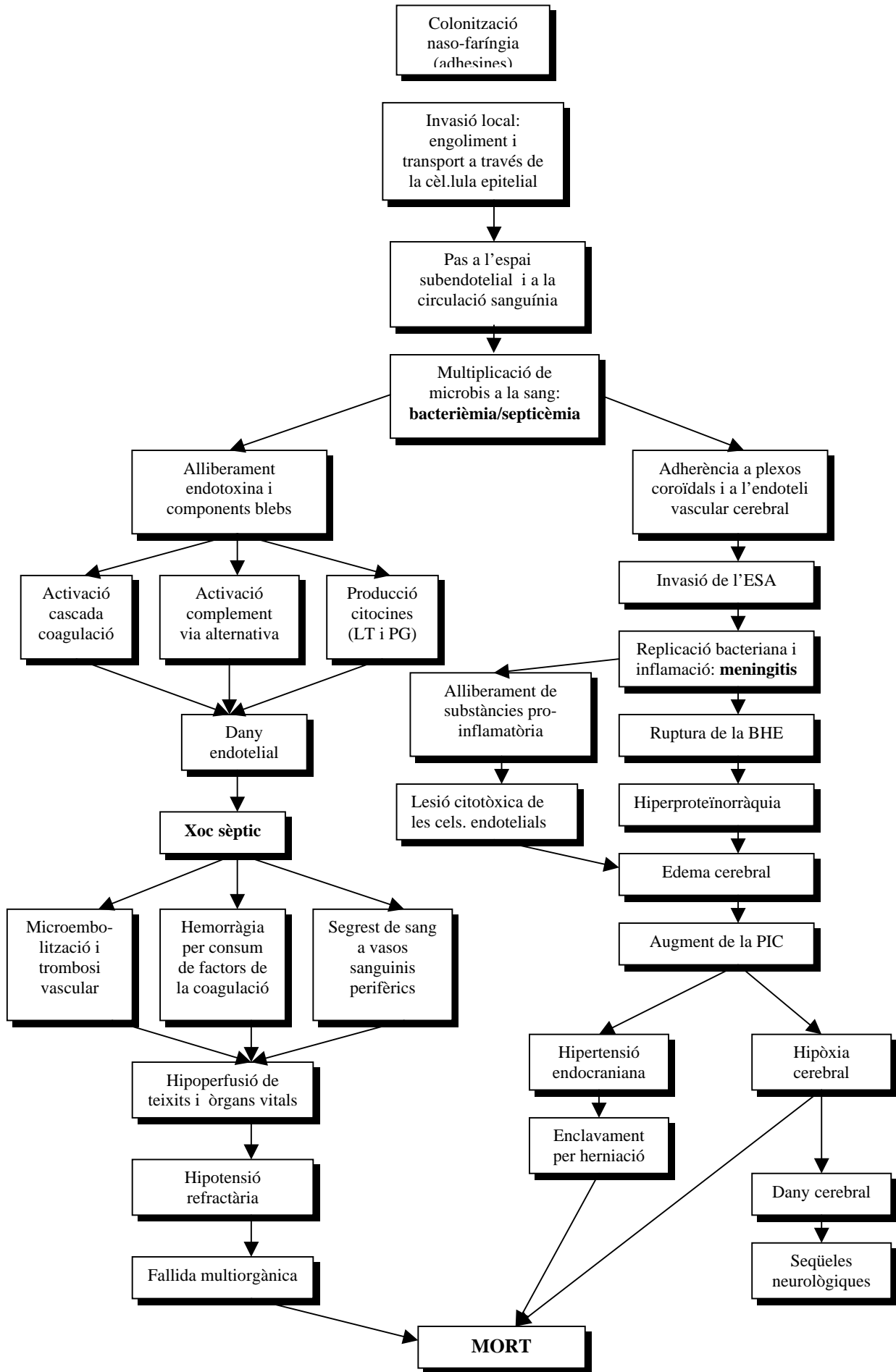
Dins de la circulació sanguínia, els meningococs alliberen l'endotoxina en forma d'estructures vesiculars de la membrana externa, anomenades *blebs*. Aquestes estructures contenen el 50 % de LOS i el 50 % de proteïnes de membrana externa, fosfolípids, i polisacàrid capsulars. L'endotoxina i, probablement alguns altres components de les blebs són els que estimulen la producció de citocines i activen el complement per la via alternativa, i s'origina així la resposta immunològica i inflamatòria encaminada a controlar i combatre la invasió microbiana. La septicèmia o circulació dels gèrmens dins del flux sanguini comporta la supervivència i multiplicació d'aquests¹⁴¹.

L'afectació meníngia és produïda com a conseqüència del pas de meningococs des de la sang a l'espai subaracnoïdal (ESA). El mecanisme exacte d'aquest pas no es coneix, tot i que sembla que està en relació amb l'inòcul bacterià²¹⁷. Sembla que el punt de penetració dels gèrmens és a nivell dels plexos coroïdals dels ventricles laterals¹⁴¹.

L'ESA, degut a l'existència de la barrera hemato-encefàlica (BHE), es pot considerar un espai "immunodeficient", en el sentit que conté quantitats mínimes o inexistentes de factors de complement, immunoglobulines i leucòcits, tots ells mecanismes necessaris per a endegar una bona resposta defensiva²¹⁸. L'activitat opsònica és indetectable al líquid cefalo-raquídi (LCR) de les persones normals i augmenta mínimament quan es produeix la ruptura de la barrera hemato-encefàlica que s'associa al fenomen de meningitis. Els nivells baixos d'activitat opsònica mediada per complement a l'LCR, una dada freqüent en tots els pacients amb meningitis, s'associa a un pronòstic dolent^{218,219}. Aquesta situació permet la multiplicació incontrolada dels meningococs que arriben a assolir l'ESA i la subseqüent inflamació difosa de tot aquest espai, fet que rep el nom de meningitis.

Topogràficament, l'endoteli microvascular cerebral és el lloc primari on s'esdevé la ruptura de la membrana hemato-encefàlica. Aquest endoteli té unes propietats ultraestructurals (vesícules plasmalèmiques i unes unions intracel·lulars segellades o *tight junctions*) que permeten convertir-lo en un endoteli altament resistent i una barrera eficaç enfront de les macromolècules que circulen per la sang (per exemple, l'albumina). Diversos estudis experimentals han demostrat que alguns components de la paret cel·lular bacteriana estimulen la producció local de citocines inflamatòries (sobretot el TNF alfa, i les interleucines 1 i 6) a l'LCR, la qual cosa

comporta inflamació i alteracions en aquesta microvasculatura. Les citocines faciliten el pas de leucòcits, especialment de neutròfils, a través de l'endoteli cap a l'LCR. La producció de citocines inflamatòries a l'LCR com a resposta a la replicació bacteriana o a la lisi indueix l'adherència dels neutròfils a l'endoteli mitjançant molècules d'adhesió específiques. Aquestes molècules, anomenades adhesines, són glicoproteïnes transmembrana expressades a la superfície de la cèl.lula endotelial que interaccionen amb parts específiques dels neutròfils. Se'n coneixen tres famílies: la superfamília de les immunoglobulines (que inclou els receptors antígen-específics de limfòcits B i T, i les ICAM-1 i ICAM-2), la família de les integrines i la família de les selectines. Totes aquestes molècules tenen per missió atreure els neutròfils a l'LCR, permetre la seva adhesió a la BHE i, un cop adherits, la seva degranulació i alliberament de radicals tòxics i més citocines estimulants. Al mateix temps es formen obertures a les *tight junctions* de les cèl.lules, fet que origina un pas d'albúmina des de la sang a l'LCR i, com a conseqüència, edema cerebral. L'edema cerebral causa alteracions en el flux sanguini cerebral, que poden originar un increment greu de la pressió intracranial i pèrdua del mecanisme d'auto-regulació cerebral, amb el risc conseqüent d'hipoperfusió o hiperperfusió cerebral i aparició de seqüeles neurològiques²²⁰. A la pàgina següent s'esquematitzen els mecanismes fisiopatogènics de la infecció meningocòccica.



Si a la infecció meningocòccica predomina la septicèmia o presència del microorganisme a la sang la situació clínica té un pronòstic pitjor, ja que desenvoluparà el xoc sèptic que esdevé en moltes ocasions irreversible. El xoc sèptic és el resultat d'una acció combinada de citocines, components del complement i components de la cascada de la coagulació que s'alliberen com a resultat de la circulació del meningococ per la sang. Aquest alliberament es produeix per interacció directa del microorganisme (per exemple, activació del complement en reaccionar amb la paret bacteriana, per la via alternativa) o a través de les cèl.lules (macròfags i cèl.lules endotelials).

El desenvolupament de la coagulopatia de consum i de la porpra fulminant és el resultat d'un desequilibri entre els mecanismes hemostàtics normals. S'activen les vies procoagulants i hi ha una greu disfunció tant de les vies anticoagulants naturals com del sistema fibrinolític. L'alteració de la via de l'anticoagulació de la proteïna C és fonamental per a desenvolupar la trombosi que s'associa a la sèpsia i el desenvolupament de la porpra fulminant a la meningococcèmia (**Figura 10**). La

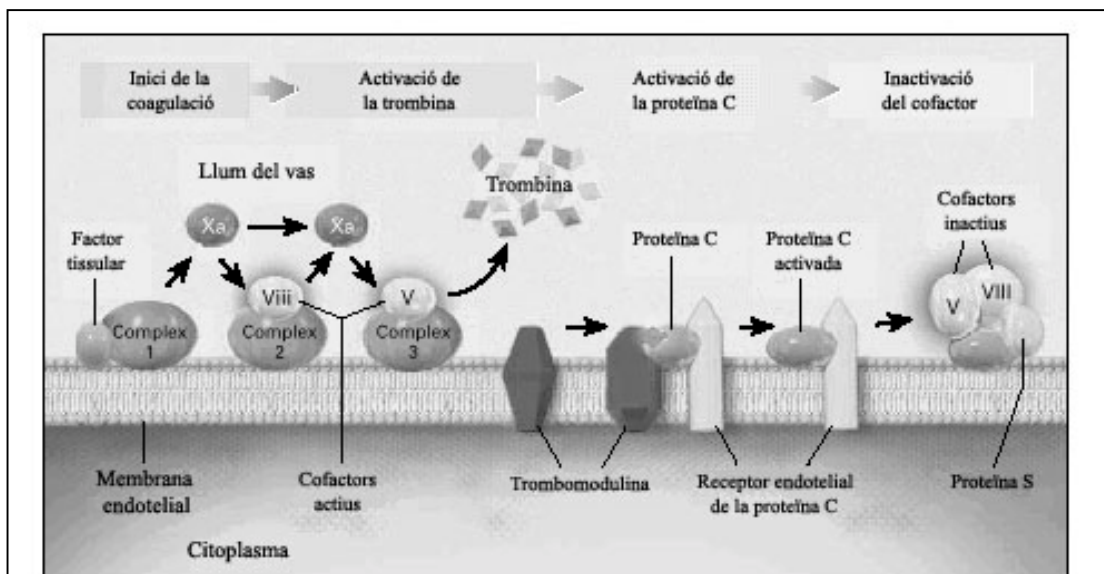


Figura 10. Activació endotelial de la coagulació i de la via de la proteïna C.

La coagulació s'inicia pel factor tissular i altres complexos de factors de la coagulació (complexos 1, 2 i 3) a la superfície de les cèl.lules endotelials i monòcits. El factor X activat que es genera necessita els cofactors activats V i VIII per a produir trombina, la qual a la vegada forma un complex amb la trombomodulina. L'activació de la proteïna C té lloc per la interacció entre el complex trombomodulina-trombina i el receptor endotelial de la proteïna C. La proteïna C activada, conjuntament amb el seu cofactor, la proteïna S, inactiva els factors V i VIII i esdevé un mecanisme de *feedback* negatiu per a la generació de trombina. El complex 1 està format per factor tissular i els factors de la coagulació VII, IX, i X; el complex 2 està compost pels factors IX i X i el cofactor VIII; i el complex 3 comprèn el factor X, la protrombina i el cofactor V. Adaptat de Ref. 221.

proteïna C s'activa a nivell de la superfície endotelial, quan aquesta proteïna s'uneix a dos receptors endotelials: la trombomodulina i el receptor endotelial de la proteïna C. Recentment s'ha pogut conèixer que en cas de sèpsia meningocòccica greu hi ha una alteració d'aquest mecanisme d'activació endotelial, fet que comporta una reducció important dels nivells de proteïna C i del seu cofactor, la proteïna S i, com a conseqüència, la incapacitat de la proteïna C de neutralitzar l'activitat procoagulant de la trombina, que origina el desenvolupament de CID i porpra²²¹.

L'efecte últim d'aquesta situació és el segrest inadequat de sang als vasos sanguinis perifèrics, la microembolització per hipercoagulabilitat, l'hemorràgia per consum de factors de la coagulació, i la hipoperfusió de teixits i òrgans vitals, com el pulmó i el ronyó; tot plegat condueix a una hipotensió refractària i a la fallida multiorgànica que provoca la mort del pacient. Els tractaments antibiòtics i les mesures de suport són freqüentment inefectives quan el xoc s'ha instaurat, per la qual cosa els esforços terapèutics actuals s'encaminen a trobar agents, bàsicament anticossos, que s'uneixin i inactiven el LOS o a altres mediadors com la IL-1 o el TNF^{212,216}.

La resposta de l'hoste enfront aquest mecanisme fisiopatològic, centrada bàsicament en el complement, la fagocitosi i la producció d'anticossos, es comentarà més endavant, a l'apartat d'introducció a la Immunologia.

5. CLÍNICA DE LA INFECCIÓ MENINGOCÒCCICA.

- a) PRINCIPALS MANIFESTACIONS CLÍNiques DE LA INFECCIÓ MENINGOCÒCCICA.
 b) ALTRES FORMES D'INFECCIÓ PER *N. meningitidis*.

a) PRINCIPALS MANIFESTACIONS CLÍNiques DE LA INFECCIÓ MENINGOCÒCCICA.

La infecció per *N. meningitidis* es pot traduir en un gran ventall de formes clínicopatològiques que sovint fan difícil el diagnòstic per la similitud que tenen amb

Taula 5. Síndromes infeccioses associades a malaltia meningocòccica*
Meningitis meningocòccica
Bacterièmia meningocòccica
Meningococcèmia o sèpsia meningocòccica (porpra fulminans i síndr. Waterhouse-Friderichsen)
Infeccions del tracte respiratori
Pneumònia
Epiglotitis
Otitis mitjana
Infeccions focals
Conjuntivitis
Artritis sèptica
Uretritis
Pericarditis purulenta
Meningococcèmia crònica

* : un mateix pacients pot presentar més d'una síndrome. Adaptat de Ref.141.

altres processos infecciosos més comuns però menys greus, i abasten des de formes benignes i autolimitades, diagnosticades només per cultiu microbiològic, fins a quadres fulminants que comporten la mort del pacient en poques hores. La **taula 5** resumeix les síndromes infeccioses més freqüents que s'associen a infecció meningocòccica. S'ha de tenir en compte que en un mateix pacient poden ésser presents més d'una mateixa síndrome a la vegada^{3,141}.

Totes les formes clínicopatològiques de malaltia invasiva són conseqüència de la disseminació del meningococ que colonitzava la naso-faringe a través de la sang. Atenent la seqüència d'esdeveniments, els pacients amb malaltia meningocòccica es poden classificar en un dels 4 grups següents^{126,222}:

- Meningococcèmia sense xoc i sense meningitis (bacterièmia inaparent i benigna).
 - Meningococcèmia amb xoc i sense meningitis (septicèmia greu aïllada).
 - Meningitis amb o sense meningococcèmia.
 - Meningo-encefalitis.
1. Meningococcèmia sense xoc o bacterièmia inaparent i benigna. En aquests casos, el pacient acudeix a un centre sanitari i se'l diagnostica d'infecció de vies respiratòries altes o d'exantema viral. És freqüent que sigui donat d'alta, un cop restablert, sense antibioteràpia específica i que posteriorment es constati en els hemocultius el creixement de *N. meningitidis*³. S'ha pogut correlacionar aquesta forma clínica benigna amb un nombre baix de microorganismes en sang²²³. La bacterièmia benigna suposa aproximadament el 2% de casos de malaltia meningocòccica²²⁴.
 2. Meningococcèmia amb xoc i sense meningitis. En aquests casos el pacient presenta un estat sèptic que pot desenvolupar ràpidament cap a un xoc. El pacient aparenta un estat greu, amb rash petequial o porpòric generalitzat, leucocitosi, cefalea i malestar general. Les lesions porpòriques poden evolucionar cap a porpra fulminant i sovint el malalt evoluciona cap a hipotensió, hemorràgia aguda supra-renal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), fallida multiorgànica, xoc refractari i mort a les poques hores d'haver ingressat^{3,226}. Aquesta forma clínica s'esdevé en un 5-20% de casos, segons diversos autors¹⁴¹.
 3. Meningitis amb o sense meningococcèmia. La infecció meníngia o meningitis s'esdevé en gairebé el 50% de pacients, i la seva presentació clínica és semblant a les altres formes de meningitis aguda purulenta: un inici sobtat de cefalea, febre i signes d'irritació meníngia (rigidesa de nuca, signe de Kernig i de Brudzinski), sovint acompanyada de nàusees, vòmits, fotofòbia i alteració del nivell de consciència¹⁴¹. L'LCR és purulent. L'estat neurològic pot variar des d'un nivell de consciència totalment normal fins al coma profund. Els reflexos òsteo-tendinosos i cutanis són presents i no hi ha reflexos patològics³.
 4. Meningo-encefalitis. En aquests pacients el nivell de consciència està totalment deprimat, i a més, l'LCR és purulent. Sovint presenten reflexos patològics i els

reflexos òsteo-tendinosos i superficials estan alterats. És una forma clínica molt poc freqüent³.

El període d'incubació de la malaltia meningocòccica és totalment desconegut, donada l'existència de l'estat de portador que fa impossible de predir quan el meningococ ha colonitzat la naso-faringe. De tota manera, si es produeix un brot epidèmic en una comunitat tancada, la disseminació és ràpida i s'estableix un període d'incubació de 2 a 4 dies²²⁶. En alguns pacients la forma d'inici és hiperaguda o fulminant, mentre que en altres l'inici és molt més subagut, encobert, que es pot prolongar durant uns quants dies imitant una infecció de vies respiratòries altes o virasi, amb malestar, debilitat, artromiàlgies de predomini als panxells i a l'esquena, i lumbàlgies²²⁷. Tanmateix, passat un període variable de temps, que pot oscil·lar entre una hora i uns dies, els símptomes es fan molt més específics i pot aparèixer la rigidesa de nuca o signes de septicèmia (rash porpòric), la qual cosa fa que el pacient acudeixi al metge i s'estableixi el diagnòstic. A les **taules 6 i 7** es resumeixen els principals símptomes i signes que presenten els pacients quan acudeixen a la consulta mèdica. La febre, present a més del 90% de pacients, i el rash porpòric, que es pot apreciar fins a un 75 %, són els dos signes guia que han de posar el clínic a l'aguait d'una possible infecció meningocòccica, sobretot si s'hi associa afectació neurològica, com l'alteració del nivell de consciència o la cefalea²²⁸.

Taula 6. Síntomes de la malaltia meningocòccica (valors expressats en percentatge de casos)			
Síntoma	Meningococcèmia	Meningitis meningocòccica	Total
Cefalea	16.7	72.5	44.6
Nàusees / vòmits	33.3	52.3	42.8
Escalfreds	43.8	21.9	32.9
Irritabilitat (< 18 mesos)	12.5	40.6	26.5
Artromiàlgies	14.6	7.5	11.0
Quadre àlgic abdominal	8.3	3.6	5.9

Adaptat de Ref. 228 i 229.

Taula 7. Semiologia de la malaltia meningocòccica (valors expressats en percentatge de casos)			
Signe	Meningococcèmia	Meningitis meningocòccica	Total
Febre > 37°C	97	96	96.5
Petèquies	73.3	68.5	71.3
Signes meningis	8.1	66.4	37.2
Hiperèmia faríngia	30.3	40.7	35.5
Alteració del nivell de consciència (excepte coma)	7.1	33.0	20.0
Exantema màculo-papular	21.2	14.6	17.9
Equimosi	13.1	9.3	11.2
Coma	2.0	6.6	4.3
Diàtesi hemorràgica	5.1	2.9	4.0
Convulsions	1.0	3.9	2.4
Afectació de parells cranials	1.0	3.8	2.4
Altra focalitat neurològica	0	2.4	1.2

Adaptat de Ref. 228 i 229.

L'expressivitat clínica en edats primerenques és molt més subtil, de manera que en els nadons i nens petits els símptomes i signes són molt més inespecífics i la rigidesa de nuca és, freqüentment, absent. En els nadons sovint només es manifesta per irritabilitat, apatia i rebuig de l'aliment; l'augment de tensió de la fontanel·la pot ésser present és un signe que ajudarà al diagnòstic¹⁴¹. En la gent gran, la malaltia meningocòccica també es pot presentar de manera inespecífica i és freqüent que l'inici sigui la confusió o la letàrgia sense signes d'irritació meníngia. La febre pot ser absent o minsa (febrícula), l'alteració del nivell de consciència és més freqüent que en la gent jove i és més freqüent que tinguin un focus extrameningi. La rigidesa nucal només es presenta a la meitat de pacients tot i que aquest signe no té, a l'edat geriàtrica, l'especificitat d'irritació meníngia sinó que pot indicar l'existència d'una malaltia subjacent, com una espondiloartrosi cervical o una malaltia de Parkinson^{180,230}. De la mateixa manera, els malalts immunodeprimits també poden presentar formes clíniques bigarrades, i l'única possibilitat d'establir el diagnòstic és a través dels cultius microbiològics. A la **taula 8** es reflecteixen les principals diferències semiològiques que presenta una meningitis bacteriana en general, entre els infants i els adults.

Taula 8. Diferències semiològiques entre nens i adults en els signes i símptomes més característics d'una meningitis bacteriana. Freqüència aproximada de presentació.			
Nens		Adults	
Signe/síntoma	Freqüència (%)	Signe/síntoma	Freqüència (%)
Febre	85	Febre	85
Vòmits	68	Rigidesa de nuca	85
Irritabilitat	33	Alteració del nivell de consciència	85
Convulsions	30	Vòmits	50
Rigidesa de nuca	28	Convulsions	15
Letàrgia	27	Signe neurològic focal*	15
Anorèxia	20	Infecció respiratòria	30
Signe neurològic focal*	14	Pneumònia (pneumococ)	30
Cefalea	11	Otitis mitjana	25
Coma o xoc	7	Xoc	9

* Inclou afectació dels parells cranials IV, VI, VII o hemiparèsies. Adaptat de Ref. 127

L'exploració física inicial del pacient és fonamental per detectar els signes i símptomes i per interpretar canvis posteriors en l'estat del pacient, en tant que els signes de malaltia meningocòccica poden variar molt d'un pacient a l'altre i en el curs evolutiu de la malaltia. Les lesions petequials (**figura 11**) són el precursor més freqüent d'aquesta infecció. En el nostre ambient, entre pacients adults amb meningitis purulenta, la presència de petèquies té una sensibilitat del 82% i una especificitat del 97% de diagnòstic específic de malaltia meningocòccica²³¹. El rash petequial es manifesta com



Fig 11. Petèquies en un nen amb sèpsia meningocòccica.

una lesió discreta, d'1 a 2 mm de diàmetre, més freqüent al tronc i a l'arrel de les extremitats. Tanmateix, si no s'explora minuciosament el pacient, poden passar desapercebudes petites lesions petequials situades, per exemple, a la conjuntiva palpebral. És freqüent que s'agrupin en zones sotmeses a pressió de la roba (zona elàstica dels mitjons o cintura), per

això és tan important de treure tota la roba al pacient i examinar-lo acuradament³.

Les lesions petequials poden unir-se i formar grans equimosis o extenses lesions necròtiques (**Figures 12 i 13**) que reben el nom de porpra *fulminans*¹⁷⁷. Les petèquies es

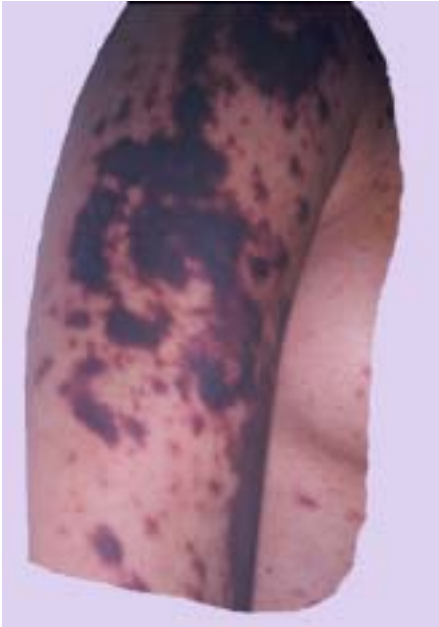


Fig. 12. Equimosi extensa del braç en una pacient amb MM.

correlacionen amb el grau de trombocitopènia, tot i que no impliquen necessàriament la presència de coagulopatia de consum. La presència de porpra o equimosi sí que és un indicador de l'existència de coagulopatia de consum (coagulació intravascular disseminada o CID) subjacent i s'associen a mal pronòstic²³². En les etapes precoces de malaltia meningocòccica, la progressió de les petèquies és important tant per fer el seguiment de l'efectivitat de la teràpia com per si cal afegir noves teràpies de suport. Per això s'utilitza un mètode tan simple com encerclar amb un bolígraf una petita àrea amb petèquies i constatar el nombre i l'aspecte de les petèquies que conté. S'examina posteriorment

la mateixa àrea cada hora fins que el pacient s'estabilitza, per a conèixer bé la progressió³.

Alguns malalts poden presentar un tipus diferent de rash, en forma d'exantema màculo-papular fugaç, no porpòric i no pruiginós, que pot fer confondre amb un



Fig. 13. Lesions necròtiques per confluència de les equimosis en un pacient amb MM.

exantema viral, especialment el de la rubèola²²². La presència de miàlgies generalitzades i molt intenses pot també esdevenir un tret diferencial important. El malalt té un dolor muscular sever que li causa malestar i disconfort³. L'afectació neurològica en forma de signes neurològics focals i convulsions és menys freqüent en la meningitis meningocòccica que en altres formes de meningitis purulenta

(pneumocòccica o per *H. influenzae*), mentre que la depressió del nivell de consciència és semblant en les tres infeccions²²⁶.

L'afectació miocàrdica secundària a infecció per meningococ havia estat des de fa temps suggerida en estudis post-mortem^{233,234}. Més recentment, s'ha pogut establir la presència de disfunció miocàrdica en nens amb malaltia meningocòccica i correlacionar-la amb una mala evolució²³⁵. El xoc sèptic i la CID són les formes clíniques més greus i de conseqüència pitjor: el malalt està letàrgic o comatós, i la vasoconstricció perifèrica és màxima, amb extremitats cianòtiques, fredes i mal perfoses, acidosi metabòlica (pH de 7.25 – 7.35 a sang arterial) i sovint, hipoxèmia (pO₂ < 60 mmHg en sang arterial). La CID es tradueix clínicament amb increment i extensió de les petèquies, hemorràgia de mucoses (gingival, digestiva, epistaxi) i hemorràgia als llocs de venopunció³.

b) ALTRES FORMES D'INFECCIÓ PER *N. Meningitidis*.

La pneumònia meningocòccica s'esdevé en un 5 – 15 % de pacients amb malaltia meningocòccica invasiva. Aquesta forma clínica d'infecció meningocòccica està probablement subestimada degut al fet que l'aïllament de l'organisme en esput no distingeix els portadors dels que tenen pneumònia franca, per la qual cosa el diagnòstic s'ha de basar sempre en tècniques invasives endoscòpiques²³⁶⁻²³⁸. El fet que no sigui un patogen habitual del tracte respiratori també fa subestimar el seu paper d'agent etiològic de pneumònies. La pneumònia per meningococ s'ha descrit en pacients sans i en pacients sotmesos a ventilació mecànica^{236,237}, i se n'han descrit formes inusuals com la pneumònia cavitada²³⁸. Koppes, l'any 1977, va descriure una de les sèries més extenses de pacients amb pneumònia meningocòccica, un brot epidèmic de meningococ serogrup Y en un campament militar. La simptomatologia no era diferent de la resta de pneumònies bacterianes: tos, dolor toràcic, calfreds i clínica prèvia d'infecció de vies respiratòries altes. Afectava amb freqüència més d'un lòbul. El pronòstic fou bo i no va morir cap dels 68 pacients estudiats²³⁹. A Finlàndia, Kerttula i els seus col.laboradors van trobar, en un estudi sobre l'etiologia de la pneumònia adquirida a la comunitat, que 6 dels 162 casos estudiats eren provocats per meningococ²⁴⁰.

Les infeccions de tracte respiratori superior, sobretot les causades pel virus *Influenza*, precedeixen sovint la infecció meningocòccica, tal i com s'ha comentat en l'apartat d'Epidemiologia. Tanmateix, també s'han descrit casos d'infecció primària del

tracte respiratori superior per meningococs (faringitis meningocòccica, epiglotitis, otitis mitjana)¹⁴¹.

La conjuntivitis primària meningocòccica és una entitat poc freqüent que pot originar malaltia sistèmica²⁰⁷, per la qual cosa s'aconsella un tractament mixt, tòpic i parenteral que elimini el meningococ de la conjuntiva i l'estat de portador^{241,242}.

La uretritis meningocòccica té un mecanisme patogènic directament relacionat amb la pràctica del sexe orogenital. És fonamental una identificació correcta del germen, per a evitar confusions amb altres *Neisseria* de la zona (*N. gonorrhoeae*). La troballa de meningococs a nivell de tracte gènito-urinari pot tenir implicacions de caràcter legal, ja que si el pacient és un infant pot fer sospitar abús sexual encobert²⁴³.

L'artritis primària meningocòccica és una entitat clínica poc freqüent, indistingible de qualsevol altra artritis purulenta per gèrmens més habituals (estafilococs) i que es pot presentar sense cap altres signe sistèmic. Es diagnostica per artrocentesi i el tractament inclou l'antibioteràpia parenteral i drenatge extern, depenent de l'articulació afectada²⁴⁴. Cal tenir en compte que en aquest cas el mecanisme patogènic és la infecció directa de l'articulació per part del meningococ, ben diferent de l'artritis que es produeix durant l'evolució i convalescència d'una septicèmia o meningitis meningocòccica, en la qual el mecanisme patogènic té una base immunològica.

Tot i que ha estat descrita a la literatura mèdica, la pericarditis purulenta primària és també molt poc habitual. La forma més freqüent d'afectació del pericardi és, també com en el cas de l'artritis, la pericarditis secundària a mecanismes immunològics, que es pot considerar una complicació de la fase subaguda de la malaltia meningocòccica³.

Una altra forma de presentació atípica de la infecció meningocòccica és la infecció del líquid ascític, constituint una peritonitis bacteriana espontània. En aquest cas sempre hi ha un factor de comorbiditat molt important, com pot ésser la presència de cirrosi hepàtica subjacent²⁴⁵.

En alguns pacients la infecció meningocòccica es pot presentar com a meningococcèmia crònica. Aquest és un procés llarg, poc específic, caracteritzat per febre intermitent, artràlgies, malestar general, cefalea i lesions cutànies. El curs evolutiu és molt subagut, i les lesions a la pell poden confondre's amb una gonocòccia crònica o una malaltia de Schönlein-Henoch: a l'inici són màcules eritematoses que evolucionen cap a lesions nodolars, tipus eritema nodós, amb el pas dels dies, amb petèquies, equimosi o necrosi central. Poden aparèixer també petits embassaments articulars, que afecten les mans, els genolls o els malucs. El curs és fluctuant i té un risc significat de progressió a meningitis aguda o bacterièmia. El diagnòstic s'estableix per la positivitat dels hemocultius i sovint cal fer-ne diversos fins que no s'arriba a aïllar el germen. El recompte de leucòcits sol estar elevat, així com la velocitat de sedimentació globular, fet que contribueix encara més a la confusió amb una malaltia autoimmune o col.lagenosi^{177,246}. S'ha suggerit una associació entre la meningococcèmia crònica i el dèficit d'alguna fracció del sistema del complement²⁴⁷, tot i que aquesta forma clínica també s'ha descrit en pacients prèviament sans²⁴⁶. La meningococcèmia crònica s'ha de distingir de la meningococcèmia recurrent, o episodis repetits de malaltia meningocòccica (sèpsia o meningitis) i que sí que es produeixen majoritàriament en pacients amb dèficit d'algun dels components del complement^{183,248}.

6. DIAGNÒSTIC DE LA INFECCIÓ PER *N. meningitidis*.

- a) INTRODUCCIÓ.
- b) PARÀMETRES MICROBIOLÒGICS.
- c) PARÀMETRES BIOQUÍMICS I CITOLÒGICS.
 - c.1. L'anàlisi de l'LCR.
 - c.2. L'anàlisi de sang perifèrica.
- d) ALTRES EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES.

a) INTRODUCCIÓ.

El diagnòstic de malaltia meningocòccica és inicialment clínic, especialment si el pacient presenta els dos signes-guia principals: la febre i les petèquies. Els criteris diagnòstics de malaltia meningocòccica que es van estipular l'any 1976 pel Meningococcal Disease Surveillance Group foren:

- 1) Un procés patològic en un individu, en la sang o en l'LCR del qual s'aïlli *N. meningitidis*.
- 2) Un quadre clínic amb febre i petèquies, en el qual el metge responsable del pacient hagi diagnosticat malaltia meningocòccica, encara que no es pugui aïllar el germen²⁴⁹.

Aquest segon supòsit és el que actualment es coneix amb el nom de malaltia meningocòccica sense confirmació microbiològica. Actualment s'amplia l'aïllament del germen a la pell i a fluids orgànics habitualment estèrils, com són líquid pericàrdic, pleural o sinovial^{3,250}. Per tant, el cultiu bacteriològic del meningococ en una o altra mostra esdevé la clau per al diagnòstic de certesa, tot i que en determinades circumstàncies pot tenir una sensibilitat baixa, com és el cas, molt freqüent, de la presa d'antibiòtics abans d'extraure les mostres. A més, la positivitat tant de la tinció de Gram com del cultiu de l'LCR augmenta de manera directament proporcional com més hores d'evolució tenen els símptomes, i els cultius de sang són més positius com més precoçment es prenen²⁵¹. A la **taula 9** de la pàgina següent es resumeixen els criteris que defineixen un cas de malaltia meningocòccica invasiva.

Taula 9. Criteris definatoris de malaltia meningocòccica invasiva**Cas confirmat**

Aïllament de *Neisseria meningitidis* d'una mostra estèril, que inclou:

- Sang
- Líquid cèfal.lo-raquidi (LCR)
- Líquid sinovial
- Líquid pleural
- Líquid pericàrdic
- Petèquia o lesió porpòrica

Cas pressumptiu

Visualització de diplococs gramnegatius en un líquid estèril, com l'LCR, líquid sinovial o d'un aspirat d'una lesió petequial o porpòrica

Cas probable

Positivitat d'un test serològic (antígens) per a *N. meningitidis* a l'LCR, en absència d'un cultiu positiu d'una mostra estèril, en un context clínic compatible amb malaltia meningocòccica; o clínica de porpra fulminant en absència d'un hemocultiu positiu

Criteris segons l'*American Academy of Pediatrics*, 2000. Ref 252.

b) PARÀMETRES MICROBIOLÒGICS.

El meningococ és molt sensible als antimicrobians, de manera que una sola dosi de penicil.lina pot lisar els meningococs de l'LCR i impossibilitar-ne el cultiu. El tractament antibiòtic previ a la consulta mèdica o hospitalària és freqüent, fet que potencia el gran nombre de casos de malaltia meningocòccica sense confirmació bacteriològica. En un estudi sobre 643 pacients amb malaltia meningocòccica, el percentatge de casos de malaltia microbiològicament comprovada fou del 72.6%, però es produïa una pèrdua de sensibilitat del 41.7% en els hemocultius, del 35.5% en l'LCR i del 32.2% en la tinció de Gram entre els pacients que havien rebut antibioteràpia prèvia¹⁵¹. L'administració prèvia d'antimicrobians és focus de discussió per a diverses autors. Tot i que pot influir negativament en l'obtenció d'un diagnòstic precís, en tant que negativitza els cultius, l'estudi abans esmentat demostra que l'administració d'antibioteràpia prèvia a l'ingrés hospitalari és un factor predictiu independent de bon pronòstic, no només en relació a la mortalitat sinó també en l'aparició de seqüeles¹⁵¹.

La tinció de Gram de l'LCR es considera encara un mètode important i ràpid per identificar *N. meningitidis* amb un nivell de positivitat que oscil.la al voltant del

75% dels malalts no tractats²⁵³. La tinció de Gram en biòpsia de capa de pell en pacients amb petèquies també dóna molt bon rendiment, amb una sensibilitat que s'acosta al 80%. Aquesta tècnica ajuda a diagnosticar la malaltia meningocòccica en aquells casos en què el cultiu d'LCR i l'hemocultiu són negatius, i té una sensibilitat molt superior a l'aspirat amb agulla fina de les petèquies, que és aproximadament d'un 46%²⁵⁰. Fins fa pocs anys, la identificació del serogrup exigia un procés de laboratori llarg i complex. Actualment es disposa de tests comercials per a la identificació ràpida dels diferents serogrups, amb una especificitat i sensibilitat excel·lents (93%-100% en relació als test estàndard que s'utilitza als Laboratoris de Referència), per als serogrups més comuns (A, B i C), tot i que són poc fiables per als serogrups poc freqüents (X, W135, Y, Z i 29E)²⁵⁴.

Els mètodes serològics constitueixen un intent de detectar meningococs encara que els cultius siguin negatius. Els més coneguts són els paquets comercials capaços de detectar l'antigen polisacàrid en LCR. Aquests mètodes són ràpids i específics, i ofereixen un diagnòstic específic de serogrup, però tenen molts falsos negatius, especialment en el cas de malaltia per serogrup B, i probablement causats per baixes concentracions de gèrmens en l'LCR¹⁴¹. Les tècniques de coaglutinació i aglutinació en làtex no superen una sensibilitat d'un 30-60% en la detecció de meningococs dels serogrups A i C¹²⁷. Per altra banda, els tests que analitzen la presència d'antígens en orina tampoc no són fiables per al diagnòstic de malaltia meningocòccica. Com a conclusió, els mètodes serològics formen part de l'avaluació global en cas de sospita de malaltia meningocòccica, però no s'haurien d'utilitzar com a mètodes exclusius per a establir el diagnòstic¹⁴¹.

Durant els darrers anys s'han difós abastament noves tècniques microbiològiques, com la reacció en cadena de la polimerasa (PCR). Aquest mètode té l'avantatge de detectar DNA de *N. meningitidis* específic de serogrup, detecta DNA encara que hi hagi pocs gèrmens i que, com les tècniques serològiques, no li calen organismes vius per a donar un resultat positiu. Els primers treballs d'aplicació d'aquesta tècnica parlen d'una sensibilitat i especificitat elevades, del 91 % tant una com l'altra. Tot i que calen estudis que abastin mostres més grans, sembla que la PCR esdevindrà en un futur una tècnica necessària per a un diagnòstic ràpid, molt útil per a confirmar el diagnòstic en situacions en les quals el cultiu té un valor escàs a causa de

l'antibioteràpia prèvia. S'estan desenvolupant altres tècniques basades en el subtipatge molecular per tal de caracteritzar millor *N. meningitidis* a partir dels resultats de la PCR^{141,255}.

c) PARÀMETRES BIOQUÍMICS I CITOLÒGICS.

c.1. L'anàlisi de l'LCR.

La resta de paràmetres de l'LCR -recompte cel·lular, glucorràquia i proteïnorràquia- poden presentar-se de manera variable, tot i que el més característic és que es presenti un LCR de característiques purulentes (**figura 14**), és a dir, amb pleocitosi neutrofílica, hipoglicorràquia i hiperproteïnorràquia. L'aspecte del líquid sol ésser tèrbol. El recompte leucocitari (en situació normal entre 0 i 5 cèl.lules / mL) pot variar de poques cèl.lules a alguns milers, però la major part de vegades és entre 1000 i 10000 cèls/mL, amb un predomini majoritari de neutròfils polimorfonuclears. En cas de meningitis fulminant, l'LCR conté poques cèl.lules i molts bacteris. La concentració de glucosa en LCR (en situació normal és > 50% de la glicèmia) sol ésser menor del 50%



Fig. 14. Mostres d'LCR. La tercera mostra, començant per l'esquerra, correspon a un LCR purulent o tèrbol.

de la glicèmia en sang mesurada simultàniament, i la concentració de proteïnes (en situació normal és < 50 mg/dL) és habitualment superior als 100 mg/dL. En cas d'una punció lumbar inicial amb resultats dubtosos (glucosa normal, pocs leucòcits), si la sospita clínica ferma fa aconsellable una segona punció entre 8 - 24 hores, l'evolució dels paràmetres citològics i bioquímics confirmarà el diagnòstic¹²⁷. La tècnica dels tres tubs seriat i l'estudi de la xantocromia ajudarà a descartar l'hemorràgia subaracnoïdal en cas que la punció lumbar sigui traumàtica.

La punció lumbar és la primera tècnica diagnòstica agressiva que s'ha de practicar de manera immediata davant d'una sospita de meningitis meningocòccica, i només està contraindicada en cas de sospita d'hipertensió endocraniana (per exemple, per un procés expansiu intracranial o un abscess cerebral). Les altres contraindicacions són relatives, i es poden obviar prenent mesures adequades: transfusió de plaquetes en

cas de trombopènia severa ($< 40000 /\text{mm}^3$), transfusió de plasma si hi ha un estat d'hipocoagulabilitat, tractament específic si hi ha infecció o contaminació de la zona lumbar, o punció sota la supervisió d'un anestesiològ experimentat o d'un neurocirurgià si hi ha una cifoscoliosi greu o perill d'enclavament per hipertensió endocraniana²²⁶. En general, l'estudi cito-bioquímic de l'LCR en un context de clínica meningíptica pot orientar cap a l'etiologia d'aquesta meningitis (**Taula 10**).

Taula 10. Troballes freqüents en les dades cito-bioquímiques de l'LCR en meningitis de diferents etiologies						
Parà-metre	Meningitis bacteriana (no tractada)	Meningitis bacteriana (parcialment tractada)	Meningitis vírica	Meningitis tuberculosa	Meningitis fúngica	Meningitis carcinomatosa
Proteïnes	↑↑↑ (> 80%)	↑↑ (variable)	Normal o lleugera ↓	↑↑ (> 100)	↑ (> 60)	Generalment ↑
Glucosa	↓↓↓	↓↓ (variable)	Normal	↓↓	Normal o lleugera ↓	Normal o lleugera ↓
Recompte leucocitari	↑↑↑ (> 1000)	↑↑↑ (> 1000)	↑↑ (< 1000)	↑↑ (< 1000)	↑ (< 500)	↑ (0 – 500)
Leucòcits PMN ^a	↑ (> 60% PMN)	↑ (> 60% PMN)	↑ (10% pacients)	↑ (13% pacients)	---	---
Limfòcits	---	---	↑↑	↑↑	↑	---
Tinció de Gram	+ (80%)	+ (60%)	Negativa	Z-N ^b + a 10-35% de pacients	Negativa	Negativa
Cultiu	+ (90%)	+ (65%)	Negatiu	Lowenstein + 85% pacients	Negatiu	Negatiu

^a: polimorfonuclears; ^b: Tinció de Ziehl-Neelsen. Adaptat de Ref. 256.

c.2. L'anàlisi de sang perifèrica.

Les troballes bioquímiques i citològiques en sang perifèrica en cas de malaltia meningocòccica no són diferents d'altres processos infecciosos greus. Així, el recompte de leucòcits sol estar elevat ($15 - 20 \times 10^9/\text{L}$), amb presència de formes immadures. Un recompte leucocitari normal o baix es considera un signe de mal pronòstic²⁵⁷. Les plaquetes, sobretot en cas de les formes fulminants, poden estar inicialment normals i posteriorment sofreixen una caiguda, per la qual cosa calen determinacions seriades si es vol conèixer la gravetat del procés²⁵⁸. Per a determinar el curs evolutiu de la malaltia,

preveure les complicacions i instaurar les mesures correctores adequades els paràmetres més útils en les analítiques inicials són l'ionograma, l'equilibri àcid-base, la glicèmia, la funció renal, l'aspartataminotransferasa (AST) i la creatinafosfoquinasa (CK). Sempre s'ha de practicar un estudi bàsic d'hemostàsia, donat el potencial de la malaltia meningocòccica per a desenvolupar una coagulopatia de consum (CID). Les troballes que orienten cap a aquesta complicació són la trombopènia, l'allargament del temps de trombina, el descens del complex de protrombina (allargament de la ratio internacional normalitzada o INR), l'allargament del temps parcial de tromboplastina activada (APTT o ratio de cefal.lina), el descens del fibrinogen i l'aparició de productes de degradació del fibrinogen²⁵⁹. En cas de CID, la velocitat de sedimentació globular (VSG) està disminuïda¹⁷⁷.

d) ALTRES EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES.

S'ha de practicar una tomografia axial computada (TC) cerebral previament a la punció lumbar si el pacient presenta alteracions neurològiques que facin sospitar hipertensió endocranial, bé sigui provocada per una infecció cerebral focal (abscess), o un procés expansiu (tumor cerebral, hemorràgia intracranial). De tota manera, la pràctica d'aquesta tècnica no pot retardar mai l'inici del tractament si hi ha sospita de malaltia meningocòccica.

La radiografia de tòrax permet de descartar els pocs casos de pneumònia meningocòccica com a focus primari, però és sobretot important per a preveure l'aparició de complicacions pulmonars (infiltrats pulmonars no cardiològics o síndrome del destrès respiratori de l'adult; infiltrats pulmonars cardiològics secundaris a miocarditis,...).

L'electrocardiograma s'ha de practicar de manera rutinària a l'ingrés del pacient. Sol mostrar signes inespecífics (alteració de la repolarització), però també pot posar sobre l'aguait d'una miopericarditis²²⁶.

Poques entitats nosològiques es poden incloure, en el nostre medi, en el diagnòstic de malaltia meningocòccica. Les dades clíniques, epidemiològiques i

demogràfiques, avaluades en conjunt, permetran d'establir el diagnòstic de malaltia meningocòccica encara que manquin trets específics com les clàssiques petèquies. S'ha de tenir present que la meningitis meningocòccica és la primera causa de meningitis bacteriana en el nostre medi per la qual cosa, encara que l'exantema petequial estigui absent i la clínica sigui indistingible a altres meningitis bacterianes, aquest serà el diagnòstic de presumpció en un pacient amb símptomes i signes d'inflamació meníngia. Les septicèmies per alguns gèrmens (estreptococs, estafilococs, pneumococ, *H. influenzae*) poden presentar-se, en algun cas, amb exantemes petequials o equimòtics, i trastorns de la coagulació. El diagnòstic, en aquests casos, s'haurà de recolzar en els paràmetres microbiològics²²⁸.

7. COMPLICACIONS DE LA INFECCIÓ MENINGOCÒCCICA.

- a) COMPLICACIONS PRECOCES.
b) COMPLICACIONS TARDANES.

Durant el seu curs evolutiu, la malaltia meningocòccica pot desenvolupar diverses complicacions que es poden subdividir en complicacions precoces i tardanes, que es reflecteixen amb detall a la **taula 11**.

Taula 11. Complicacions de la malaltia meningocòccica (Valors expressats en percentatge de casos)			
Precoces	Mcèmia^a	Mgitis^b	Total
<i>Neurològiques</i>			
Depressió del nivell de consciència fins al coma	1	6.7	3.8
Signes neurològics focals	0	1.9	0.9
Convulsions	2	7.2	4.6
<i>Extraneurològiques</i>			
Xoc	20.2	8.3	14.2
Coagulopatia de consum (hemorràgia secundària)	10.1	5.9	8.0
Insuficiència respiratòria aguda	10.1	4.8	7.4
Insuficiència renal aguda	10.1	2.9	6.5
Miocarditis	4.6	2.8	3.7
Rabdomiòlisi	3.0	3.0	3.0
Insuficiència supra-renal aguda			ND
SIADH ^c	0	1.4	0.7
Necrosi cutània	4.0	1.4	2.7
Tardanes			
Artritis reactiva		11.3	
Pleuro-pericarditis		5.3	
Iritis, episcleritis, còrio-retinitis		0.7	
Altres neurològiques: síndrome del con medul·lar, focalitat de parells cranials			ND

^a : Meningococèmia. ^b : Menigitis meningocòccica. ^c : Secreció inadequada d'hormona anti-diürètica. ND: dades no disponibles. Adaptat de Ref. 228 i 260.

a) COMPLICACIONS PRECOCES.

Les complicacions precoces són les més importants quant al pronòstic i tradueixen l'efecte de la malaltia a dos nivells: complicacions secundàries a l'afectació del sistema nerviós central (gairebé exclusives de la meningitis per meningococ) i complicacions secundàries als efectes sistèmics de l'endotoxina meningocòccica o complicacions extraneurològiques (es presenten gairebé sempre en el context d'una meningococcèmia).

Les complicacions neurològiques són poc freqüents però esdevenen un factor predictor independent de mortalitat en les meningitis bacterianes dels nens²⁶⁰. La seva aparició tradueix l'estat inflamatori de l'espai subaracnoïdal que origina secundàriament edema cerebral. Aquest estat inflamatori es pot accentuar pel mateix tractament antimicrobià, a causa de l'alliberament massiu de productes bacterians capaços d'activar la cascada de la inflamació en un espai tan reduït²²⁰. Òbviament, com més edema cerebral, els signes i símptomes també són més accentuats: depressió del nivell de consciència fins al coma areactiu, altres signes d'hipertensió endocranial i fins i tot signes d'enclavament encefàlic. Els signes focals corticals tenen una patogènesi més lligada a fenòmens vasculítics que d'edema²⁶¹.

La principal complicació precoç extraneurològica és la presència de xoc endotòxic que apareix en un 10 – 20% de casos i és altament letal, amb un índex de mortalitat superior al 40 %¹⁴¹. El xoc endotòxic és la resposta de l'organisme a un

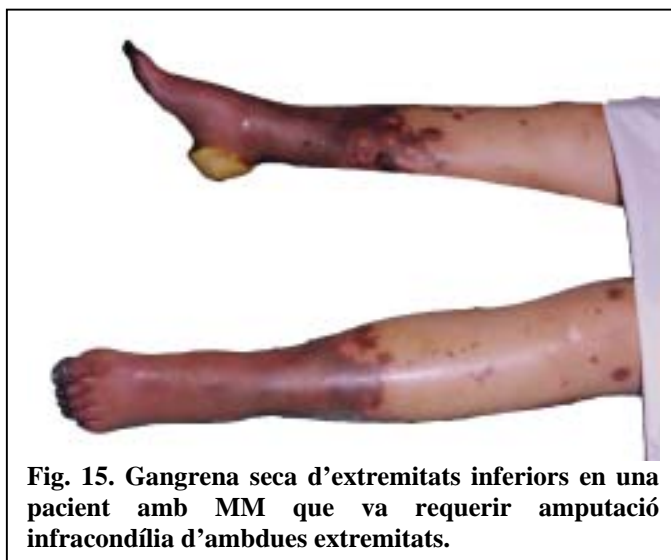


Fig. 15. Gangrena seca d'extremitats inferiors en una pacient amb MM que va requerir amputació infracondília d'ambdues extremitats.

alliberament massiu de productes bacterians que originen l'activació del complement, alliberament de citocines i altres substàncies inflamatòries, i la cascada de la coagulació. El xoc és principalment sèptic, però en alguns casos també té un component cardiogènic per miocarditis²⁶². El xoc hemorràgic

per hemorràgies massives (gastro-intestinals, pulmonars) és excepcional. Altres complicacions que s'acostumen a presentar associades al xoc són la coagulopatia de consum o CID (amb o sense afectació supra-renal, o síndrome de Waterhouse-Friderichsen), la insuficiència respiratòria aguda (que obliga sovint a la ventilació mecànica), la insuficiència renal aguda (que pot requerir la instauració d'hemodiàlisi o diàlisi peritoneal) i la rabdomiòlisi^{258,260}.

Algunes complicacions neuro-endocrinològiques, com la síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SIADH) o la diabetis insípida, són molt poc freqüents i es presenten majoritàriament en pacients en edat pediàtrica²²⁸. La necrosi de les lesions porpòriques o equimòtiques (**Figures 15 i 16**) també forma part de les complicacions precoces, i actualment es creu totalment lligada a l'alliberament de citocines de l'hoste a causa de

l'endotoxina²⁶³. La necrosi sol ésser en forma de gangrena seca, afecta sobretot els dits de mans i peus, però també pot afectar zones més extenses de les extremitats i provoca també grans ulceracions amb dolor intens que requereix grans dosis d'analgèsia. Sovint cal un tractament quirúrgic agressiu en forma d'empelts o fins i tot d'amputació de les extremitats implicades²⁶⁴.



b) COMPLICACIONS TARDANES.

Les complicacions tardanes tenen una base fisiopatològica de caràcter immunològic i indiquen la presència d'immunocomplexos circulants que generen una autoimmunitat. Les més importants són l'artritis reactiva, que apareix fins a un 5-10% de casos, la pleuro-pericarditis també en un 5-10%, i afectació d'estructures oculars, com la iritis, episcleritis o còrio-retinitis en el 2%^{228,260}. Algunes complicacions neurològiques també tenen una aparició tardana. Entre elles s'ha descrit una síndrome

del con medul.lar i l'afectació focal de parells cranials, particularment del VIè, VIIè, i VIIIè^{265,266}.

8. TRACTAMENT DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA.

- a) TRACTAMENT ANTIMICROBIÀ.
 - a.1. Fàrmacs antimicrobians.
 - a.2. La resistència als antimicrobians.
 - a.2.1. Resistència a beta-lactàmics.
 - a.2.2. Resistència a altres antimicrobians.
- b) TRACTAMENT DE SUPORT CONVENCIONAL.
- c) TERÀPIES COADJUVANTS DE SUPORT ALTERNATIVES.

a) TRACTAMENT ANTIMICROBIÀ.

a.1. Fàrmacs antimicrobians.

La malaltia meningocòccica és un dels processos infecciosos que exigeix més precocitat en la instauració del tractament amb un antibiòtic eficaç, donat el risc de complicacions greus o evolució fulminant i fins i tot la mort. Arreu es reconeix la necessitat d'iniciar al més aviat possible el tractament antimicrobià, encara que l'MM sigui només una sospita^{267,268}. A més, la disminució de la letalitat i de les seqüeles greus en els pacients que han rebut antibioteràpia abans d'arribar a l'hospital ha quedat demostrada abastament per diversos autors²⁶⁹⁻²⁷¹. L'ideal és que el tractament s'iniciï, de manera empírica, quan el metge veu el pacient per primera vegada, bé sigui al domicili o a la consulta primària, i tingui una sospita clara de malaltia meningocòccica²⁷¹. Donada la dificultat per a distingir una infecció viral d'una malaltia meningocòccica incipient, en situacions d'alt risc d' MM (per exemple, quan apareix un brot epidèmic), l'administració ambulatoria d'antibioteràpia empírica (per exemple, monodosi de ceftriaxona) en pacients amb símptomes clínics dubtosos i la reavaluació mèdica en un període breu de temps (24 – 48h) s'ha demostrat com a una mesura eficaç en la reducció de complicacions per aquesta malaltia i en el maneig del pacient ambulatori estable, en termes de cost-efectivitat^{272,273}. L'eficàcia del tractament antimicrobià a l'LCR es pot veure influenciada, a més, per diversos factors externs, tal i com es detalla a la **taula 12** de la pàgina següent.

Taula 12. Factors que influeixen l'activitat bactericida dels antibiòtics a l'LCR
Factors que augmenten la penetració i concentració dels antibiòtics
Increment de la permeabilitat a la BHE
Característiques de l'antibiòtic
Pes molecular baix
Baix grau d'unió a proteïnes
Baix grau d'ionització a pH fisiològic
Alta solubilitat en lípids
Factors que redueixen l'activitat de l'antibiòtic
Baix pH de l'LCR
Alta concentració de proteïnes a l'LCR
Temperatura elevada de l'LCR

Adaptat de Ref. 276.

El pronòstic de la infecció meningocòccica va canviar radicalment a partir de la introducció de les sulfamides com a tractament estandaritzat a mitjans de la dècada dels anys 30^{58,274}. Durant les dues dècades següents es van anar introduint nous antimicrobians i els estudis confirmaven llur eficàcia en el tractament enfront la malaltia meningocòccica. Dos d'aquests antimicrobians foren els que van obtenir uns millors resultats

que igualaven el nivell de les sulfamides: la penicil.lina donada a altes dosis i el cloramfenicol^{77,275}. Tal i com s'ha esmentat en l'apartat d'introducció històrica, l'aparició prompta d'efectes secundaris severos en l'ús del cloramfenicol en va originar un abandonament progressiu. Aquest fet, conjuntament amb l'aparició generalitzada de resistències a les sulfamides a mitjans dels anys 60, va projectar la penicil.lina com a fàrmac d'elecció en el tractament de la malaltia meningocòccica, situació que s'ha mantingut fins als nostres dies.

La penicil.lina és un tractament segur, ben tolerat, de baix preu i d'efectivitat demostrada enfront l'MM. Des de la dècada dels 80, tanmateix, s'han succeït arreu del món les comunicacions de meningococs amb una sensibilitat disminuïda a la penicil.lina, per la qual cosa aquest fàrmac ha perdut el seu paper de fàrmac de primera elecció en els moments inicials de la malaltia, a favor, per exemple, de les cefalosporines de tercera generació. Posteriorment, un cop coneguda la sensibilitat, es canvia el tractament cap a penicil.lina si l'antibiograma així ho permet²⁷⁶. La penicil.lina s'administra per via endovenosa, a dosis elevades, de 400.000 UI / Kg / dia repartides en 6 dosis, amb una dosi màxima de 24 x 10⁶ UI/dia. És l'antibiòtic d'elecció si la soca és sensible (CIM < 0.1 µg / ml). Amb aquestes dosis s'aconsegueix una concentració en LCR de 0.8 µg/ml, suficient per a portar a terme l'acció bactericida a l'LCR i a la resta de l'organisme, per via sistèmica.

Les cefalosporines de tercera generació (cefotaxima, ceftriaxona) han substituït progressivament, en el nostre medi, la penicil.lina en el tractament inicial cas de sospita d'MM. Aquests fàrmacs tenen una bona penetració a l'LCR, fins i tot millor que la penicil.lina i assoleixen nivells de concentració molt superiors a la pròpia susceptibilitat del meningococ (**Taula 13**). A més, són actives enfront la resta d'agents patògens meningis habituals²⁷⁷.

Taula 13. Susceptibilitat d'algunes cefal.losporines de 2^a i 3^a generació enfront el meningococ, i cinètica i penetració a l'LCR			
Cefal.losporina	Susceptibilitat (µg/ml)	Concentració a l'LCR (µg/ml)	Penetració a LCR (%)
Cefuroxima	< 0.2 – 1.6	1.1 – 17.1	11.6 – 13.7
Ceftriaxona	< 0.001	2.1 – 7.2	1.5 – 7
Cefotaxima	< 0.008	1.2 – 83 (mitjana 6.3)	4 – 54 (mitjana 22.7)
Ceftazidima	0.007 – 0.5	2.5 – 3.0 (mitjana 9.8)	14

Adaptada de Ref. 3.

Totes les cefalosporines de tercera generació i, d'una manera especial, la ceftriaxona, tenen una activitat excel.lent sobre les soques moderadament resistents^{76,278}. A més del tractament empíric inicial, les cefalosporines de tercera generació esdevenen el tractament d'elecció en cas de resistència moderada del meningococ a la penicil.lina, en situacions en les quals el tractament mèdic especialitzat és limitat i és necessària una dosi diària de tractament (ceftriaxona), o si existeix un precedent de reacció d'hipersensibilitat greu a les penicil.lines i / o al cloramfenicol³. La cefotaxima s'administra per via endovenosa a dosis de 200 mg/kg/dia (dosi màxima: 12 g/dia) i la ceftriaxona s'administra a dosis de 50 a 100 mg/kg/dia per via endovenosa o intramuscular (dosi màxima: 4 g/d), repartits en 2 dosis, o alternativament cada 24 hores. La cefuroxima, una cefalosporina de segona generació, s'havia utilitzat també en el tractament de la meningitis meningocòccica²⁷⁹. Tanmateix, quan s'ha avaluat globalment el seu efecte en la meningitis bacteriana, s'ha associat a un alt nivell de resistències, una mala penetració en l'LCR i a un índex elevat de seqüeles neurològiques (especialment sordesa neurosensorial). Per tot això actualment es desaconsella la cefuroxima en el tractament de la meningitis bacteriana¹²⁷.

El cloramfenicol es considera el fàrmac d'elecció en cas d'hipersensibilitat greu als beta-lactàmics, donat que les soques moderadament resistents a la penicil.lina es

mantenen sensibles a aquest fàrmac⁷⁶. El cloramfenicol s'administra per via endovenosa a dosis de 50 mg/kg /dia (en nadons menors de 2 setmanes, 25 mg/kg/dia) repartits en 4 dosis, fins a un màxim de 4 g /dia. En els països en vies de desenvolupament que tenen epidèmies de malaltia meningocòccica, l'administració massiva d'injeccions repetides de penicil.lina o ceftriaxona és impracticable. S'ha demostrat que una dosi única d'una suspensió oliosa de cloramfenicol és tan eficaç com l'administració durant cinc dies de penicil.lina en cas de meningitis meningocòccica²⁸⁰. El cloramfenicol continua essent un fàrmac de primera línia per al tractament de casos durant les epidèmies en els països en vies de desenvolupament. Tot i que darrerament s'han descrits aïllaments *in vitro* de soques de meningococ altament resistents a cloramfenicol al Vietnam i a França, no s'ha pogut establir el significat clínic d'aquests aïllaments²⁸¹.

L'aztreonam és una bona alternativa al cloramfenicol en cas d'al·lèrgia a la penicil.lina, donat que no té al·lèrgia encreuada, i s'administra als nens menors d'una setmana en dosis de 60 – 90 mg/kg/dia i als nens grans i adults en dosis de 100 a 150 mg/kg/dia, repartits en 3 dosis, fins a un màxim de 12 g /dia, per via endovenosa.²⁸².

Taula 14. Tractament antimicrobià de la malaltia meningocòccica			
Fàrmac	Via	Dosi	Comentari
Penicil.lina	EV	4 x 10 ⁵ UI/Kg/dia, en 6 dosis. Dosi màx. 24 x 10 ⁶ UI/dia	D'elecció si la soca és sensible (CIM < 0.1 µg/ml)
Ceftriaxona	IM o EV	50 – 100 mg/kg /dia en 2 dosis. Dosi màx. 4 g/dia.	D'elecció en el tractament empíric i per iniciar el tractament domiciliari. No aconsellada en nadons.
Cefotaxima	EV	200 mg/kg/dia, en 4 dosis. Dosi màx. 12 g/d.	També d'elecció per al tractament empíric a l'hospital. Aconsellada en nadons.
Cloramfenicol	EV o VO	50 –100 mg/kg/dia en 4 dosis. Dosi màx. 4 g/dia. Nadons < 2 setmanes, 25 mg/kg; < 2 mesos, 50 mg/kg; > 2 mesos, igual que a l'adult.	Alternativa si al·lèrgia greu a beta-lactàmics.
Aztreonam	EV	100 – 150 mg/kg/dia en 3 dosis. Dosi màx. 12 g/d.	Bona alternativa al cloramfenicol si hi ha al·lèrgia a beta-lactàmics.

Adaptat de Ref. 126, 276 i 284.

La durada del tractament antibiòtic en la malaltia meningocòccica és curta. Actualment s'aconsella un tractament de 7 dies fins a un màxim de 10 dies²⁷⁶. Tractaments més curts, de només 4 dies, també s'han mostrat eficaços per a guarir la

malaltia sense que augmenti l'índex de letalitat, de seqüeles o les recaigudes²⁸³. La **taula 14** resumeix el tractament antimicrobià empíric de la malaltia meningocòccica.

Com que la presentació clínica de la meningitis per meningococ és semblant a la d'altres bacteris (pneumococ), el tractament empíric s'ha d'encaminar a cobrir la major part de patògens a partir de dades epidemiològiques i clíniques. A causa d'una alta prevalença de pneumococs resistents a la penicil.lina el tractament empíric aconsellable en la major part de pacients són les cefalosporines de tercera generació (ceftriaxona o cefotaxima), suplementada amb ampilicil.lina en els nadons (menys de 3 mesos) i adults més grans de 50 anys, en els quals la meningitis per *Streptococcus agalactiae* i *Listeria monocytogenes* també té una incidència alta²⁷⁶. Si es confirma posteriorment que la causa de la malaltia és *N. meningitidis*, i aquesta és sensible a la penicil.lina, s'hauria de canviar el tractament iniciat per aquest fàrmac¹⁴¹. A la pràctica clínica, tanmateix, si l'evolució del pacient és favorable, donat que el tractament de l'MM és curt, i que la CIM es coneix amb 2 o 3 dies de retard, habitualment no es modifica el tractament i es completa amb la cefalosporina inicial.

L'eradicació del meningococ de la naso-faringe per a eliminar-ne l'estat de portador no està garantida si el pacient és tractat només amb penicil.lina i cloramfenicol, mentre que si és tractat amb cefalosporines de tercera generació sí que s'aconsegueix. Els tractaments d'eradicació (la rifampicina, la ciprofloxacina, la ceftriaxona o les sulfamides) es comenten en l'apartat de profilaxi.

a.2. La resistència als antimicrobians.

a.2.1. Resistència als beta-lactàmics.

A partir dels anys 70 i, sobretot durant la dècada dels 80, es van començar a descriure casos d'aïllaments de meningococ amb susceptibilitat disminuïda a la penicil.lina, anomenats també meningococs moderadament resistents. Per a la major part d'aquests aïllaments la concentració inhibidòria mínima o CIM se situava entre 0.1 i 1.28 mg/L⁷⁵. Les soques de meningococ amb una CIM de penicil.lina superior a 1 mg/L són poc freqüents, i fins l'any 1997 només s'havien descrit 5 aïllaments clínics que mostressin aquestes CIM tan elevades, tots ells productors de beta-lactamasa: dos a Sud-Àfrica, amb CIM > 256 mg/L, en pacients amb malaltia meningocòccica²⁸⁵, el

tercer es va aïllar al Canadà a partir del tracte uro-genital i es va començar a plantejar la possibilitat de transferència de plàsmids productors de beta-lactamasa des d'espècies de *N. gonorrhoeae* a *N. meningitidis*. La CIM per a aquesta soca era de 256 mg/L²⁸⁶. Els dos darrers es van aïllar a l'Estat Espanyol. Fontanals i els seus col.laboradors van aïllar una soca de meningococ productora de beta-lactamasa en un pacient amb malaltia meningocòccica, amb una CIM de 4 mg/L²⁸⁷, i els investigadors del Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda encapçalats per J. A. Vázquez van aïllar una soca de meningococ serogrup B productor de beta-lactamasa a l'LCR d'un noi de 17 anys amb clínica de meningitis, la CIM del qual fou 2 mg/L²⁸⁸.

Des d'aleshores s'han comunicat aïllaments de meningococs moderadament resistents a penicil.lina a diferents parts del món: l'Estat Espanyol, Itàlia, el Regne Unit, Grècia, els Estats Units, Canadà, Israel, etc. La freqüència amb què es troben aquests aïllaments canvia molt d'un lloc a l'altre⁷⁵. En aquestes soques moderadament resistents no s'han trobat plàsmids ni activitat beta-lactamasa. Es creu que el mecanisme de resistència implica, almenys en part, la producció de formes alterades d'una de les proteïnes unidores de la penicil.lina, la PBP2, de manera que aquestes tindrien una afinitat disminuïda per a la penicil.lina. S'han trobat formes semblants de baixa afinitat en aïllaments resistents a penicil.lina de *N. gonorrhoeae*, i altres *Neisseria* comensals, com *N. lactamica* i *N. polysaccharea*²⁸⁹. Tot al contrari dels gens de les PBP2 de les soques susceptibles, que tenen una seqüència altament uniforme, els gens de les PBP2 de les soques resistents a la penicil.lina són molt variables i tenen estructures en mosaic que consisteixen en regions que són altament idèntiques a les homòlogues de les soques sensibles, que s'alternen amb regions que són totalment divergents. Els estudis genètics de la població demostren que els esdeveniments de recombinació, que substitueixen parts del gen PBP2 de les seves regions corresponents en les espècies comensals, seguit d'una ràpida propagació de les clones, poden ser l'origen d'aquestes soques resistents²⁹⁰. És possible, a més, que en aquestes soques en les quals la CIM és > 1 mg/L hi intervinguin, a més, altres factors addicionals, com ara una permeabilitat disminuïda de la membrana externa⁷⁵.

A Espanya, segons dades del Laboratorio de Referencia de Meningocococs, del Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias (Majadahonda, Madrid), cap de les soques de meningococ aïllades entre 1978 (any en què es comença a investigar) i el 1985 no havien tingut una CIM a la penicil.lina superior a 1 mg/L. L'octubre del 1985 es va aïllar un meningococ en un nen de Madrid amb sèpsia i

meningitis, que presentava *in vitro* una CIM de 0.2 mg/L; tanmateix, el nen es va guarir amb penicil.lina. Aquell any, el Laboratorio de Referencia de Meningococos va estipular un valor global de resistència moderada a la penicil.lina del 0.4%, xifra que va anar augmentant de manera intensa i progressiva fins a un 40% durant els primers mesos de l'any 1990²⁹¹. L'estudi molecular demostrava que hi havia un predomini de meningococ del serogrup C entre aquestes soques moderadament resistents, i que els serogrups i serotips/subtíps predominants eren B:4:P1.15 i C:2b^{289,292}. Berrón i Vázquez van constatar que l'increment de resistències a la penicil.lina dels meningococs a Espanya coincidia amb un increment de la malaltia secundària a serogrup C, però no en van poder establir una relació directa. Sí, en canvi, que van suggerir una possible associació entre el serotip 2b i la resistència moderada a la penicil.lina²⁹³. A partir del 1990 es va iniciar una tendència descendent en l'índex de soques moderadament resistents, fins a un 21.9% l'any 1994, i un petit rebrot durant els mesos inicials del 1995 (23.1%)²⁹⁴. Un estudi sobre 213 nens amb malaltia meningocòccica, portat a terme a l'Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, durant els anys 1988 al 1992 mostrava un 34% de soques moderadament resistents a la penicil.lina i a més, aquestes soques s'implicaven amb més freqüència amb els casos de mort o seqüeles que les soques totalment susceptibles²⁵¹. Durant el brot de meningitis per serogrup C a Galícia, els anys 1995 i 1996, la resistència moderada a la penicil.lina es va situar en un 38%, i totes les soques eren C:2b:P1.2,5. Totes aquestes soques foren sensibles a cefotaxima i rifampicina¹⁶¹. Sembla que la menor utilització de la penicil.lina, que fa que hi hagi menys pressió selectiva sobre aquest fàrmac, conjuntament amb els canvis entre clones epidèmiques especialment en el serogrup C, són dos factors que van contribuir a un descens de la resistència²⁹⁴.

Les dades més recents del Laboratorio de Referencia de Meningococos de Majadahonda (Madrid) situen el percentatge global de soques moderadament resistents a la penicil.lina en un 55.3% entre els aïllaments clínics, i del 39% entre els portadors asimptomàtics. Els aïllaments clínics de meningococ del serogrup C tenen un percentatge significativament superior de formes moderadament resistents a la penicil.lina (66.7%) que els dels altres serogrups (35%). Els aïllaments de meningococ C entre portadors asimptomàtics també mantenen aquestes proporcions de resistència²⁹⁵.

Al Regne Unit la incidència de resistència moderada a la penicil.lina va passar del 1-3 % en els anys 1986 fins a un 8 % el 1991, però no sembla haver-se incrementat des d'aleshores²⁹⁶. Als Estats Units l'aïllament de soques de meningococ resistents a

penicil.lina en malalts és més infreqüent i els primers casos daten del 1991 i 1992²⁹⁷. La prevalença global de resistència moderada a la penicil.lina s'estima, als Estats Units, entre un 3% i 4%. Aquesta baixa prevalença, conjuntament amb el significat clínic incert d'aquests aïllaments (donat que tots els pacients s'havien restablert totalment i cap d'ells no havia rebut penicil.lina sola), fan que en aquest país la penicil.lina continuï essent el fàrmac de primera elecció en malaltia meningocòccica i que els tests de sensibilitat a la penicil.lina no s'aconsellin de manera rutinària a tots els aïllaments de meningococ, sinó quan el pacient no presenti una resposta adequada al tractament^{141,298}. Al Canadà es va descriure un brot de malaltia meningocòccica moderadament resistent a penicil.lina l'any 1993, amb un percentatge de resistències *in vitro* del 18%²⁷⁸. En un estudi recent sobre malaltia meningocòccica a Eslovènia entre els anys 1993 i 1999 es van constatar una resistència moderada a la penicil.lina en un 8.3% de les soques aïllades²⁹⁹.

En general, les cefalosporines de tercera generació (i la ceftriaxona en particular) mostren una activitat molt bona enfront les soques moderadament resistents a penicil.lina^{76,278}.

a.2.2. Resistència a altres antimicrobians.

Les sulfamides havien estat els fàrmacs d'elecció tant en tractament com en profilaxi de malaltia meningocòccica des de finals dels anys 30. Tanmateix, la generalització de resistències a partir dels anys 60 va originar un abandonament progressiu del seu ús i avui dia les sulfamides han perdut totalment el seu lloc en l'arsenal de tractament o profilaxi de malaltia meningocòccica. La diana d'acció de les sulfamides és l'enzim dihidropterat-sintetasa del bacteri i la resistència dels meningococs a les sulfamides és causada per formes alterades del gen que codifica per aquest enzim. És possible que, tal i com ja ha passat en la resistència a la penicil.lina, la resistència a les sulfamides s'hagi transmès a partir d'altres espècies de *Neisseria*^{300,301}. La resistència de les soques de meningococ a les sulfamides se situa per sobre del 30% a països com la Gran Bretanya³⁰². A Espanya, dos estudis recents en portadors de *N. meningitidis* portat a terme a Galícia, les sulfamides van mostrar una resistència del 92.6% i del 86.3% respectivament²⁹⁵. Als aïllaments de mostres clíniques la resistència a la sulfadiazina arriba al 100% de les soques de meningococ C i al 85% dels altres serogrupos²⁹⁵.

La rifampicina és el fàrmac d'elecció per a la prevenció de casos secundaris entre els contactes de pacients amb malaltia meningocòccica. Tot i que la resistència a rifampicina és estranya també s'han descrit casos de malaltia meningocòccica causada per soques resistents a rifampicina, especialment en el context de fallida de la profilaxi, en portadors d'aquestes soques rifampicina – resistents⁷⁵.

És probable que en un futur no molt llunyà les resistències del meningococ a les quinolones esdevingui un problema important, sobretot a nivell de la quimioprofilaxi. El desenvolupament de resistències a la ciprofloxacina per part de *Neisseria gonorrhoeae* fa pensar que les espècies relacionades, com el meningococ, puguin adquirir aviat resistència a les quinolones a través de mecanismes semblants. Tot i que segons dades del Laboratorio de Referencia de Meningococos el 100% dels aïllaments clínics i de portadors de meningococ són sensibles a ciprofloxacina (CMI < 0.12 µg/ml), l'ús massiu de quinolones que s'està portant a terme en els darrers anys (per exemple, en infeccions respiratòries) fa pensar en una aparició propera de soques de meningococ amb resistència moderada (CMI ≥ 0.12 – 0.5 µg/ml) o total (≥ 1µ g/ml) a la ciprofloxacina³⁰³.

b) TRACTAMENT DE SUPORT CONVENCIONAL.

La septicèmia meningocòccica ha d'ésser considerada una malaltia infecciosa greu d'evolució potencialment mortal (**Figura 17**). El tractament, sempre que sigui



possible, s'haurà d'iniciar a domicili amb un antibiòtic bactericida que destrueixi el microbi i aturi la multiplicació bacteriana i, en conseqüència, la producció de més quantitat d'endotoxina que és la principal responsable d'iniciar els mecanismes que condueixen al xoc sèptic. S'ha demostrat que la quantitat d'endotoxina en el

plasma està directament relacionada amb la gravetat de la sèpsia³⁰⁴. Com que, tal i com ja s'ha comentat anteriorment, existeix una relació clara entre l'administració prèvia d'antibioteràpia i una menor letalitat, quan el metge veu el pacient per primera vegada i té una sospita clara de malaltia meningocòccica hauria d'administrar ceftriaxona intramuscular (en el nostre medi és l'antibioteràpia empírica d'elecció), en una dosi de 50 mg/kg i, posteriorment, remetre'l ràpidament a un hospital²⁸⁴. Un cop allà, si el pacient presenta el més petit signe d'instabilitat hemodinàmica, haurà d'ésser atès en una unitat de cures intensives en la qual es podrà facilitar el tractament de suport que convingui per tal de mantenir correctament l'oxigenació i perfusió tissulars: respiració assistida si hi ha insuficiència respiratòria, diàlisi en cas d'insuficiència renal greu, fàrmacs vasoactius en cas de xoc, etc. En cas d'aparició de coagulació intravascular disseminada s'hauran de transfondre els factors de reposició adequats (plasma fresc) i, en alguns casos, petites dosis d'heparina per via endovenosa, conjuntament amb els factors plasmàtics²⁸⁴.

Els pacients amb el quadre clínic de porpra fulminant, la forma més greu de CID i trombosi generalitzada, presenten grans lesions isquèmiques i necròtiques que requereixen sovint amputacions de dits o d'extremitats senceres, amb un pronòstic funcional fatal. En aquests malalts de risc vital i CID associada s'han suggerit diversos tractaments. S'ha descrit un paper protector de l'heparina, amb un nombre inferior d'amputacions digitals en els nens que havien rebut heparinoteràpia pel fet de portar un catèter intravascular³⁰⁵. Meyer *et al.* van descriure una limitació de les lesions isquèmiques i un efecte antiàlgic important mitjançant l'aplicació de nitroglicerina tòpica³⁰⁶. S'ha assajat també, amb uns resultats satisfactoris, el tractament amb activador del plasminogen recombinant (rt-PA), en un intent de neutralitzar l'increment d'inhibidor de l'activador del plasminogen (PAI-1) que té lloc en cas de CID^{307,308}. Smith *et al.* descriuen efectes favorables, fins i tot espectaculars, mitjançant la perfusió de concentrats de proteïna C, un inhibidor natural de la coagulació que també pot regular la producció de citocines inflammatòries³⁰⁹. En un treball recent, Ettingshausen i els seus col.laboradors conclouen també que l'administració de concentrat de proteïna C inactivada té un benefici clar en el trastorn de la coagulació de pacients amb porpra fulminant i septicèmia meningocòccica, donat que tots els pacients estudiats presentaven una normalització o correcció parcial de l'hemostàsia, així com una milloria en la microcirculació i en els signes de la porpra fulminant. Tanmateix, el

nombre reduït de malalts d'aquest l'estudi (vuit pacients en total), així com dels altres assajos comentats, en limiten la validació dels resultats³¹⁰.

En alguns casos de sèpsia amb criteris clars de gravetat i mal pronòstic s'han assajat tècniques de recanvi plasmàtic, com la leucofèresi o la plasmafèresi, amb uns resultats acceptables³¹¹. No obstant, i donada la impossibilitat d'establir estudis comparatius que avaluïn l'eficàcia de la teràpia transfusional, avui dia la seva aplicació és molt discutida i diferents autors mostren opinions contradictòries sobre els beneficis que pot aportar^{177,312,313}.

Si el pacient està estable i sense signes de xoc és aconsellable l'ingrés en una zona d'observació especial durant el període de màxim risc de desenvolupar complicacions (24 – 48 hores, per exemple, en una Unitat de Malalts Semicrítics), abans de passar a una sala d'hospitalització convencional.

La teràpia de suport en la meningitis meningocòccica no presenta diferències substancials amb la resta de meningitis bacterianes. El malalt ha d'estar correctament hidratat per a mantenir una bona tensió arterial (TA mitjana mínima de 75 mmHg) i, en conseqüència, una adequada perfusió cerebral. Si l'anorèxia o els vòmits originen hipovolèmia s'ha de restablir el volum i els electròlits perduts. L'actitud, però, ha de ser prudent per no caure en una hiperhidratació que és més freqüent en aquells nens que desenvolupen una síndrome de secreció inadequada de l'hormona antidiürètica, i s'origina una hiponatrèmia sovint difícil de corregir¹²⁷. Cal evitar l'aparició d'edema cerebral iniciant el tractament de manera precoç en els pacients que presenten edema de papil·la, aparició de taquipnea irregular, disminució de la freqüència cardíaca o augment de la TA. Si no hi ha inestabilitat hemodinàmica o insuficiència cardíaca s'administra manitol (0.5-1 g/kg en bolus endovenós en 30 minuts), a més de dexametasona (un bolus inicial de 0.25 mg/kg de pes, seguit de 0.06 mg/kg cada sis hores, fins a un total de 48 hores de tractament). Les convulsions, molt freqüents durant les primeres 12 a 48 hores de la malaltia, no solen persistir més enllà de 48 a 72 hores per la qual cosa, en la major part dels casos, només s'han de tractar puntualment i no és necessari d'instaurar una teràpia anticonvulsivament de manera crònica¹²⁷.

c) **TERÀPIES COADJUVANTS DE SUPORT ALTERNATIVES.**

Les altes taxes de mortalitat i morbiditat que s'associen a la malaltia meningocòccica fulminant, que no s'han modificat de manera substancial amb la utilització d'antimicrobians més eficaços, i que es mantenen fins i tot en pacients que reben tractament antibiòtic precoçment, han originat un conjunt d'estudis en un intent de trobar teràpies coadjuvants alternatives, que es troben resumides a la **taula 15**.

Els nous assajos clínics amb teràpies encaminades a neutralitzar l'endotoxina, les citocines i els components de la cascada inflamatòria (pentoxifil.lina, indometacina) tenen uns resultats inicials esperançadors, però aquestes teràpies coadjuvants s'han de considerar encara experimentals³¹⁴.

Les teràpies basades en mecanismes immunològics tampoc no són aplicables en aquests moments, en tant que llurs resultats no són clarament beneficiosos³¹⁵. Derkx va encapçalar un assaig terapèutic multicèntric europeu que utilitzava un anticòs monoclonal tipus IgM contra el lípid A de l'endotoxina (HA-1A). L'estudi incloïa 269 nens amb xoc sèptic meningocòccic recollits en 19 centres hospitalaris pediàtrics europeus, i no va poder demostrar una reducció significativa de la mortalitat a 28 dies en el grup de nens tractats amb l'anticòs en comparació al grup control³¹⁶. De la mateixa manera, Giroir *et al.* van assajar una altra estratègia immunoterapèutica encaminada a

Taula 15. Línies terapèutiques coadjuvants en investigació de la malaltia meningocòccica, atenent els mecanismes fisiopatològics

Esdeveniment fisiopatològic	Intervenció terapèutica potencial
Bacteriòlisi a l'LCR i alliberament local de components bacterians inflamatoris	Nous antimicrobians que siguin bactericides però menys bacteriolítics
Generació de citocines inflamatòries a l'LCR (IL, TNF)	Corticosteroids, pentoxifil.lina
Quimiotaxi de neutròfils a l'LCR induïda per les citocines	Corticosteroids, antagonistes de citocines, anticossos monoclonals dirigits contra l'adhesió de glicoproteïnes
Activació dels neutròfils i generació de mediadors vasoactius que provoquen la ruptura de la BHE	Corticosteroids, pentoxifil.lina, antagonistes del PAF, inhibidors de la ciclooxigenasa, superòxid-dismutasa

IL: interleucina; TNF: factor de necrosi tumoral; BHE: barrera hemato-encefàlica; PAF: factor activador plaquetar. Adaptat de Ref. 220.

limitar la proliferació bacteriana i la resposta inflamatòria induïda per l'endotoxina. Aquests investigadors administraven un fragment amino-terminal de la proteïna humana BIP (*bactericidal/permeability increasing protein*), una proteïna protectora antiinflamatòria que s'uneix al lipopolisacàrid i bloqueja la unió d'aquest al seus receptors, causant la lisi per citotoxicitat dels bacteris gramnegatius. Els resultats d'aquest assaig, tanmateix, foren igualment decebadors³¹⁷.

De totes les línies terapèutiques coadjuvants en el tractament de la malaltia meningocòccica la més investigada ha estat l'administració de corticosteroids. S'ha demostrat que l'administració de corticosteroids endovenosos, preferentment abans d'iniciar l'antibioteràpia, redueix el risc de seqüeles neurològiques, especialment auditives, en la meningitis infantil per *H. Influenzae* i *S. pneumoniae*^{318,319}. Els corticoids actuarien aquí disminuint la inflamació a la microvasculatura cerebral que s'origina com a conseqüència de l'alliberament massiu de fragments inflamatoris bacterians en un espai tancat com l'espai subaracnoïdal, a causa de la bacteriòlisi ràpida que provoquen els antimicrobians²²⁰. Odió i els seus col.laboradors van demostrar, en un estudi a doble cec, l'eficàcia de l'administració de dexametasona abans d'iniciar el tractament amb cefotaxima, en nens i adolescents amb meningitis bacteriana, però dels 52 casos només 2 tenien meningitis meningocòccica³²⁰. Així, doncs, no s'ha pogut demostrar que la corticoteràpia sigui efectiva en malaltia meningocòccica, i avui dia aquest tractament és focus de discussió¹⁴¹. No obstant, tampoc no s'ha demostrat objectivament que sigui nociva. Per altra banda, les dosis de dexametasona utilitzades per a reduir la inflamació i la hipertensió endocranial són molt inferiors a les que s'havien utilitzat en el tractament del xoc sèptic (i que són les que contraindiquen el seu ús)³²¹. En alguns casos, fins i tot, l'administració de dexametasona es pot considerar beneficiosa: en cas de caiguda del nivell d'esteroides per necrosi hemorràgica massiva de les glàndules supra-renals i en cas d'hipertensió endocranial en el qual, com s'ha comentat anteriorment, és tractament d'indicació. Si es decideix d'administrar dexametasona, les dosis són les indicades anteriorment. Als nens se'ls pot administrar dexametasona a partir dels 2 mesos i independentment de la gravetat de la malaltia. La dosi recomanada és de 0.3 – 0.4 mg/kg cada 12 hores durant 48 hores, tot administrant, de manera simultània, protectors gàstrics. No s'hauria d'administrar en cas de meningitis no bacterianes o decapitades^{319,322}.

El tractament de les lesions cutànies hauria d'ésser el màxim de conservador possible, malgrat que sovint, sobretot en cas de porpra fulminant, es fan necessaris tractaments quirúrgics repetits: empelts múltiples de pell autòlegs i heteròlegs, amputacions, desbridament local; etc.²⁶³. Herrera i els seus col.laboradors van haver d'aplicar una o més cirurgies en 13 (72 %) dels 18 casos de porpra fulminant d'origen meningocòccic que s'havien atès al Centre Mèdic Infantil de Dallas (EEUU)²⁶⁴. El tractament de les complicacions (pericarditis, artritis, conjuntivitis) no és diferent de la resta d'entitats homòlogues que no tenen res a veure amb la malaltia meningocòccica: corticoids, antiinflamatoris, drenatge en cas d'artritis supurativa, etc.

9. PRONÒSTIC I SEQÜELES DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA.

- a) MORTALITAT I LETALITAT.
- b) CLASSIFICACIÓ PRONÒSTICA.
 - b.1. Marcadors bioquímics de mal pronòstic.
 - b.2. Classificacions pronòstiques clíniques.
- c) SEQÜELES.

a) MORTALITAT I LETALITAT.

La mortalitat per malaltia meningocòccica està relacionada, com ja s'ha vist anteriorment, amb diversos factors: factors dependents del germen i de l'hoste, el nivell de recursos sanitaris disponibles, o la rapidesa en la instauració del tractament. La mortalitat és molt variable d'un país a l'altre. Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut, les taxes crues de mortalitat (nombre de morts per malaltia meningocòccica sobre el total de defuncions del país) oscil·len, segons els països, entre menys del 0.1 i 1.6 per 100.000 habitants i any³²³. A Catalunya, segons dades del Servei de Vigilància Epidemiològica del Departament de Sanitat i Seguretat Socials, la taxa de mortalitat l'any 1991 fou de 0.3 per 100.000 habitants³²⁴.

La letalitat o nombre de morts entre els pacients amb malaltia meningocòccica, continua essent molt elevada. Als països en vies de desenvolupament la letalitat pot arribar a un 70%. En els països desenvolupats les xifres són menors. Aquesta reducció de la letalitat als països desenvolupats probablement és conseqüència de la precocitat del tractament antimicrobià i, sobretot, del tractament del pacient en estat crític. Diversos factors influeixen en aquesta variabilitat de la letalitat: la forma clínica de la malaltia, l'edat de l'individu, les malalties predisposants, la precocitat i idoneïtat dels tractaments antimicrobians i l'aparició de complicacions neurològiques i extraneurològiques^{224,325}. La meningitis, la principal forma d'infecció meningocòccica, presenta una letalitat de 5% – 7%, mentre que la sèpsia per meningococ arriba sovint a xifres superiors al 40 %¹⁴¹. Això fa que la letalitat global per malaltia meningocòccica se situï en un 10% – 15%, bàsicament a causa d'aquesta elevada letalitat de la sèpsia³²⁵.

La letalitat està estretament lligada amb l'edat: mentre que en els menors de 15 anys les xifres oscil·len al voltant del 5%, en els adults joves (15 a 24 anys) els percentatges de letalitat poden arribar al 19% - 22.5%^{326,327}.

Les dades a Catalunya es mouen en aquest àmbit de xifres: durant els anys 1992 i 1993 la letalitat global ha estat de 6.9%. La letalitat per a les sèpsies ha estat de l'11%, per a les meningitis, del 3.3% i per a les formes mixtes, del 2.8%^{128,251}. A la ciutat de Barcelona, l'estudi fet durant els anys 1987 - 1992 pel Grup de Vigilància de la Malaltia Meningocòccica de Barcelona demostra una mortalitat mitjana de 0.4 per 100.000 habitants, amb una letalitat global de 6.4%¹⁵¹.

b) CLASSIFICACIÓ PRONÒSTICA.

La rapidesa d'evolució que sovint té la malaltia meningocòccica ha encaminat els esforços dels clínics per a trobar un mètode eficaç, ràpid i aplicable a la capçalera del malalt, que permeti de predir l'evolució i el pronòstic de la malaltia. Els mètodes descrits es poden dividir en dos grups principals: els que intenten establir una classificació pronòstica a partir de marcadors citològics i bioquímics de la sang del malalt, i els que basen aquesta classificació en la fusió de dades clíniques que el metge pot obtenir als pocs minuts d'haver inspeccionat el malalt.

L'estudi citològic simple de la sang en el moment d'ingrés orienta poc respecte de l'evolució de la malaltia meningocòccica. Mentre que s'ha demostrat que un recompte leucocitari baix o normal es considera un signe de mal pronòstic²⁵⁷, el recompte de plaquetes en el moment d'ingrés no és un valor útil per a predir l'evolució, i cal fer recomptes repetits per a avaluar la gravetat de la malaltia²⁵⁸.

b.1. Marcadors bioquímics de mal pronòstic.

S'han investigat diversos marcadors bioquímics com a predictors de mal pronòstic. Tots ells formen part de la cascada inflamatòria alliberada a conseqüència de la infecció meningocòccica. Els primers treballs que impliquen les citocines en la mala evolució de la malaltia meningocòccica daten de finals dels anys 80. L'equip d'investigadors noruegs encapçalats per Waage van estudiar els nivells de factor de necrosi tumoral alfa (TNF alfa) en el sèrum de 79 pacients amb MM i els va

correlacionar amb l'evolució dels pacients: en 10 dels 11 (91%) pacients que van morir aquesta citocina estava elevada, mentre que només es va detectar TNF alfa a 8 dels 68 supervivents (11.7%)³²⁸. El mateix autor va investigar l'alliberament d'altres citocines inflamatòries en pacients amb xoc sèptic meningocòccic i va trobar també una correlació entre l'alliberament de les interleucines 1 i 6 (IL-1 i IL-6), a més del TNF alfa, i una evolució fatal de la malaltia³²⁹. Estudis posteriors també han correlacionat amb un mal pronòstic de la malaltia meningocòccica els nivells plasmàtics de l'inhibidor de l'activador del plasminogen (PAI-1) i l'antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra)³³⁰, la interleucina 10 (IL-10)³³¹, el factor inhibidor de la leucèmia (LIF)³³², i el lactat en sang, que s'allibera de manera conjunta amb les citocines³³³.

b.2. Classificacions pronòstiques clíniques.

Les classificacions pronòstiques basades en criteris clínics esdevenen un sistema molt útil de predicció d'evolució de la malaltia, en tant que són aplicables al cap de poc temps d'haver ingressat el pacient i disponibles en centres hospitalaris de qualsevol nivell, a diferència dels paràmetres bioquímics esmentats anteriorment, que sovint només es poden analitzar en centres de nivell terciari, i exigeixen un temps per a la realització de la tècnica de laboratori. Diversos investigadors han intentat d'establir taules de classificació pronòstica basada en troballes clíniques i bioquímiques senzilles. Les principals es resumeixen a la **taula 16** de la pàgina següent.

Taula 16. Classificacions pronòstiques basades en criteris clínics			
Autor [Ref]	Any	Nº pacients	Troballes de mal pronòstic
Sinclair [334]	1987	23	<u>Clínicas</u> : hipotensió, diferència de temperatura, absència de meningisme, grau de coma (Glasgow), extensió de petèquies, impressió d'empitjorament <u>Bioquímiques</u> : excés de base en una mostra capil·lar
Thomson [335]	1991	123	Validació de l'escala de Sinclair en una mostra més gran de pacients.
Tuysuz [336]	1993	140	<u>Clínicas</u> : edat, hipotensió, alteració del nivell de consciència, petèquies disseminades
Flaegstad [337]	1995	137	<u>Clínicas</u> : extensió de petèquies, vasoconstricció perifèrica, hiperventilació i/o cianosi, absència de rigidesa de nuca i alteració del nivell de consciència
Nurnberger [338]	1995	17	NESI (<i>Neisseria sepsis index</i>). <u>Clínicas</u> : Freqüència cardíaca, mitjana de pressió arterial, hemorràgia subcutània. <u>Bioquímiques</u> : excés de base negatiu
Kornelisse [339]	1997	75	<u>Bioquímiques</u> : nivells baixos de proteïna C reactiva, de potassi, de plaquetes i excés de base negatiu
Barquet [269]	1997	283	<u>Clínicas</u> : edat ≥ 60 anys, signes neurològics focals i diàtesi hemorràgica. Factor protector: antibioteràpia prèvia

Adaptat de Ref. 269, 334-339.

En cap dels 6 primers estudis de la taula el nombre de pacients avaluats no és superior a 150 pacients, fet que pot alterar el grau de fiabilitat dels resultats que s'obtenen. L'única classificació pronòstica validada i aplicada a un nombre massiu de pacients és la descrita per Barquet i els seus col·laboradors del Grup de Vigilància de

Malaltia Meningocòccica de Barcelona²⁶⁹. Aquest grup va dissenyar una classificació pronòstica sobre 624 malalts i va aplicar-la a un total de 283 pacients per a validar-la (**Taula 17**).

És un sistema de classificació senzill, aplicable a la capçalera del malalt, útil per a decidir l'agressivitat de la teràpia que s'utilitzarà, i es basa en la presència de diàtesi

Taula 17. Factors pronòstic en la malaltia meningocòccica	
Variable	Puntuació pronòstica
Antibioteràpia preadmissió	-1
Edat (anys)	
15 - 59	0
≥ 60	1
Signes neurològics focals	1
Diàtesi hemorràgica	2

Adaptat de Ref. 269.

hemorràgica, signes neurològics focals, edat igual o superior a 60 anys i si el pacient ha rebut antibioteràpia prèvia. Els tres primers són factors predictors independents de mort

i el darrer és un factor independent de bon pronòstic^{151,269}. Es considera mal pronòstic si un pacient obté una puntuació ≥ 1 punt.

c) **SEQÜELES.**

Entre un 11 i un 19 % dels supervivents de malaltia meningocòccica tindran seqüeles, bé sigui pèrdua d'oïda, alteracions neurològiques o pèrdua d'alguna extremitat³¹⁴. L'aparició de seqüeles està en relació amb la gravetat de la malaltia aguda, fet que explica l'elevat índex de seqüeles en els adults, en tant que tenen una proporció més elevada de malaltia greu³⁴⁰. En un estudi molt recent de caràcter retrospectiu (1990 – 1999) sobre malaltia meningocòccica en joves universitaris, el percentatge de seqüeles permanents al grup de 17 a 24 anys fou del 23%³²⁶. No s'ha vist, en canvi, que hi hagi relació entre el tractament antibiòtic administrat en cas de malaltia meningocòccica no sospitada (síndrome febril en un jove, tractat amb antibioteràpia sense saber-ne la causa) i l'aparició de seqüeles permanents²⁷³. Les seqüeles són més freqüents i invalidants en la forma meningia que en la forma septicèmica de la malaltia. Entre els supervivents de la forma septicèmica de la malaltia i que han desenvolupat CID l'aparició de seqüeles està en relació als fenòmens vasculítics que es van produir durant la fase aguda. Entre elles, les més freqüents són les necrosis cutànies i subcutànies que exigeixen sovint un tractament quirúrgic (exèresi, empelts repetits) i les necrosis òssies asèptiques o gangrena seca, que poden comportar l'amputació parcial o total d'una extremitat (Figura 15, pàg. 69)²²⁴. La meningitis meningocòccica és la forma més benigna de meningitis bacteriana quant a pronòstic vital i la que causa el menor nombre de seqüeles neurològiques permanents. S'estima una freqüència global del 5% -19.7% de seqüeles, les més significatives de les quals són la sordesa neurosensorial, els trastorns motors, els trastorns de la coordinació i de la marxa i el retard mental³²⁵. Les malalties meningocòcciques causades per serogrups infreqüents en el nostre medi (serogrup A, serogrup Y i serogrup W135) s'associen a una prevalença més gran de sordesa³⁴¹.

10. PREVENCIÓ DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA.

- a) DEFINICIONS EPIDEMIOLÒGIQUES.
- b) QUIMIOPROFILAXI DELS PORTADORS.
- c) IMMUNOPROFILAXI (VACUNACIÓ).
 - c.1. Generalitats de les vacunes.
 - c.2. Vacunes de polisacàrids.
 - c.3. Vacunes conjugades.
 - c.4. Vacunes experimentals enfront el meningococ del serogrup B.
- d) MESURES DE CARÀCTER GENERAL.

a) DEFINICIONS EPIDEMIOLÒGIQUES.

El febrer del 1993, la Conferència Canadenca de Consens sobre Malaltia Meningocòccica va revisar les definicions epidemiològiques de malaltia meningocòccica, així com les seves recomanacions quant a profilaxi que ja havia publicat el 1991 sota el nom de *Guidelines for Control of Meningococcal Disease*^{128,143}:

Cas índex, primari o esporàdic: el que es presenta com a cas únic, aïllat i sense relació amb cap altre cas anterior ni cap evidència de lligam epidemiològic (de persona, lloc i temps).

Cas secundari: el que es presenta en un contacte íntim o convivent del pacient i inicia la malaltia com a mínim 24 hores després de l'inici de les manifestacions clíniques del cas índex. Entre un 60% i un 70% d'aquests casos secundaris es donen en els 7 dies següents a l'aparició del cas índex i gairebé el 90 % ho fan quinze dies després de l'aparició d'aquest^{342,343}.

Cas coprimari: el que es presenta en un contacte íntim o convivent del pacient durant les primeres 24 hores de l'inici de la malaltia en aquest cas índex.

Contacte tancat o íntim: se'n consideren els contactes convivents en una mateixa casa, els companys d'habitació o que han compartit espais reduïts (per exemple, tenda de campanya), els nens i responsables que són contactes propers de les guarderies i escoles (per exemple, els companys de taula), i tota la gent que pugui haver rebut una contaminació directa del seu nas o la seva boca amb secrecions orals o nasals del cas índex (s'hi inclouen maniobres com un petó o una reanimació boca a boca).

b) QUIMIOPROFILAXI DELS PORTADORS.

Les persones que estan en contacte íntim o tancat amb un cas índex de malaltia meningocòccica tenen un risc molt alt d'ésser colonitzades i, per tant, d'esdevenir portadores del germen a la seva nasofaringe. Es calcula que per als familiars convivents en una mateixa casa el risc de patir MM augmenta en un factor de 400 a 800 vegades^{141,344}. L'objectiu de la quimioprofilaxi és, doncs, l'eradicació dels meningococs de la naso-faringe de les persones que han estat en contacte íntim amb el malalt per prevenir els casos secundaris de malaltia meningocòccica. De fet, el baix índex de casos secundaris que s'esdevenen en el nostre àmbit s'atribueix a l'eficàcia de la quimioprofilaxi en els contactes íntims. Els investigadors danesos Weis i Lind van portar a terme un estudi sobre 106 pacients amb malaltia meningocòccica, als quals es determinava la taxa de portadors naso-faringis del germen abans i després de la malaltia. En cap de les mostres que es van prendre a l'alta no es va aïllar meningococ, per la qual cosa van concloure que és poc probable que els pacients als quals s'administren el tractament estàndard per a malaltia meningocòccica siguin font d'infecció de casos secundaris³⁴⁵.

Taula 18. Contactes de risc per a esdevenir casos secundaris de malaltia meningocòccica invasiva
Risc elevat: quimioprofilaxi recomanada (contacte tancat)
<ul style="list-style-type: none"> • Convivent domiciliari, especialment els nens més petits • Contacte a l'escola-bressol o guarderia durant els 7 dies previs • Exposició directa a les secrecions del pacient-índex a través de petons o compartir raspalls de dents, o estris de menjar, els quals esdevenen marcadors de contacte social tancat • Ressuscitació boca a boca o contacte no protegit durant la intubació oro-traqueal durant els 7 primers dies abans de l'inici dels símptomes • Compartir el llit o els àpats freqüentment al mateix edifici amb el cas índex
Risc baix: quimioprofilaxi no recomanada
<ul style="list-style-type: none"> • Contacte casual: absència d'exposició directa a les secrecions orals del pacient índex, per exemple, a l'escola o a la feina • Contacte indirecte: contacte només amb una persona d'alt risc. No contacte directe amb el pacient índex • Personal sanitari sense exposició directa a les secrecions orals del pacient
En cas de brot de la malaltia
La quimioprofilaxi per a altres persones, a més dels contactes d'alt risc, s'hauria de donar només després de consultar amb les autoritats sanitàries locals

criteris segons l'*American Academy of Pediatrics*, any 2000. Ref. 252.

La quimioprofilaxi està indicada a tots els contactes íntims d'un cas esporàdic de malaltia meningocòccica, sigui quin sigui el seu estat d'immunització. No s'ha demostrat un augment de risc en els contactes casuals dels casos esporàdics, incloent els contactes en una mateixa classe. Per tant no s'aconsella la quimioprofilaxi massiva de tots els companys de classe si, com passa en condicions normals, l'aula és ben ventilada i àmplia; tanmateix, sí que s'aconsella si hi ha un contacte proper, com en el cas del

Taula 19. Indicacions de la quimioprofilaxi
1) Totes les persones convivents amb el malalt
2) Contactes de la llar d'infants i parvulari (nens i adults)
3) Persones recentment exposades a les secrecions orals del malalt (petons, boca a boca, etc.)
4) Contactes escolars: Un cas a l'escola: companys habituals de taula, a la classe i al menjador ^a Més d'un cas a la classe: tots els companys de les dues classes Dos casos a dues classes: tots els companys de les dues classes Tres o més casos: tota l'escola

^a: Com a màxim tota la classe. Adaptat de Ref. 346.

company de taula. No s'aconsella, tampoc la quimioprofilaxi en els contactes durant el transport o companys de feina, o contactes socials que no siguin contactes íntims^{143,346}. Les **taules 18 i 19** mostren els contactes

d'alt i baix risc d'esdevenir casos secundaris i les persones a les quals està indicada la quimioprofilaxi, respectivament. No s'aconsellen programes de quimioprofilaxi massiva per a controlar els grans brots de la malaltia ja que les fonts d'exposició múltiples, el risc d'exposició prolongada, els problemes logístics i l'elevat cost econòmic fan que aquests plantejaments esdevinguin del tot impracticables i inútils¹⁴¹.

La quimioprofilaxi s'ha d'administrar als contactes íntims tan aviat com sigui possible, preferentment durant les primeres 24 hores en les quals s'ha fet el diagnòstic i fins a un màxim de 10 dies. Si es dona a partir de 14 dies després d'inici de la malaltia ja no és gens efectiva³⁴⁷. Els antimicrobians de la quimioprofilaxi s'han d'administrar a tots els contactes íntims que hagin estat exposats al cas índex durant el període de comunicabilitat, és a dir, entre els 7 dies que precedeixen l'inici dels símptomes, fins a 24 hores després d'haver iniciat el tractament apropiat¹⁴³. Tant els contactes íntims com els casos índex haurien de rebre quimioprofilaxi. Els nivells de rifampicina a les secrecions nasals que s'assoleixen en la quimioprofilaxi poden preveure l'adquisició del meningococ durant uns pocs dies. La quimioprofilaxi no és efectiva un cop ha tingut lloc la invasió tissular. El cas índex hauria de rebre també antimicrobians que eradiquin l'estat de portador de la seva naso-faringe abans de ser donat d'alta de l'hospital, si és

que no ha estat tractat amb un dels fàrmacs que eradiquen el meningococ de la nasofaringe (bàsicament, ceftriaxona), ja que la teràpia sistèmica sola pot no eliminar l'estat de portador d'aquest germen i el pacient podria reintroduir la soca a la seva família i als seus contactes íntims¹⁴³.

A la **taula 20** es resumeixen els fàrmacs utilitzats en quimioprofilaxi, així com les dosis recomanades. Els fàrmacs que s'aconsellen actualment en la quimioprofilaxi antimeningocòccica són tres: la rifampicina, la ceftriaxona i la ciprofloxacina. Donada la precocitat amb què es recomana d'iniciar la quimioprofilaxi, és freqüent que no es conegui la sensibilitat de la soca meningocòccica implicada en el cas índex quan aquesta quimioprofilaxi s'inicia, per la qual cosa s'han d'utilitzar fàrmacs potencialment sensibles a *N. meningitidis*. Les sulfamides, que s'havien utilitzat de manera extensa en els seus inicis per a eradicar l'estat de portador, actualment són totalment rebutjades atès l'elevat índex de resistències que s'ha descrit a tot el món.

Taula 20. Fàrmacs utilitzats en la quimioprofilaxi enfront la malaltia meningocòccica			
Ús	Fàrmac	Dosi	Comentari
Aconsellat 1 ^a elecció	Rifampicina	Adults: 4 dosis de 600 mg cada una, VO cada 12 h. Nens > 0 = 1 mes: 4 dosis de 10 mg/kg cada una, VO cada 12h. Lactants < 1 mes: 4 dosis de 5 mg/kg cada 12 h.	Contraindicada a l'embaràs
Alternatiu	Ceftriaxona	Adults i nens > 0 = 15 anys: 1 dosi de 250 mg IM Nens < 15 anys: 1 dosi de 125 mg IM.	Segura a l'embaràs
Alternatiu per a nens > 0 = a 9 anys	Ciprofloxacina	Adults i adolescents: 1 dosi de 500 mg VO	Contraindicada a l'embaràs i en nens < 9 anys

VO: via oral. IM: via intramuscular. Adaptat de Ref. 126, 143 i 346.

La rifampicina és el fàrmac d'elecció en la quimioprofilaxi dels contactes meningocòccics, donada la seva eficàcia (entre un 75% i un 90%) i l'escassetat d'efectes secundaris que provoca. S'aconsella administrar-ne un total de 4 dosis de 10 mg/kg cada 12 hores per via oral, fins a un màxim de 600 mg per dosi. En nens menors d'1 mes la dosi aconsellada és de 5 mg/kg. S'ha d'informar als receptors de rifampicina que excretaran una orina de color taronja-vermellós, i si són portadors de lents de

contacte toves, durant els dos dies en què prenen aquest fàrmac hauria d'evitar de posar-se-les, ja que l'excreció de llàgrimes d'aquest mateix color les pot tenyir. Pot disminuir l'eficàcia dels anticonceptius orals i no s'aconsella en embarassades. A la literatura mèdica s'han descrit alguns casos d'infecció meningocòccica secundària en pacients que estaven rebent rifampicina per haver estat contactes íntims de casos índexs, els quals estaven infectats per soques resistents a la rifampicina³⁴⁸⁻³⁵⁰. Tanmateix, si es mesura globalment, la resistència a la rifampicina és molt infreqüent¹⁴¹.

La minociclina s'havia demostrat tan eficaç com la rifampicina en l'eradicació de meningococ de la nasofaringe i s'aconsellava a les persones al·lèrgiques a aquest segon fàrmac en una dosi de 100 mg cada 12 hores durant 5 dies. Tanmateix, els seus efectes secundaris sobre el sistema vestibular, originant un vertigen intens als que en prenen, i el no estar recomanada a nens i embarassades pràcticament han eliminat el seu ús^{351,352}.

La ceftriaxona és una bona alternativa a la rifampicina (en cas d'al·lèrgia o hepatopatia crònica greu), efectiva i pràcticament sense efectes secundaris^{83,353}. S'administra en injecció intramuscular, a una dosi de 250 mg als adults i 125 mg en els nens. S'aconsella diluir-la en lidocaïna a l'1% per tal de reduir el dolor al lloc de la injecció. És el fàrmac d'elecció en els contactes íntims que són dones embarassades.

La ciprofloxacina s'ha demostrat en eficaç en eliminar l'estat de portador en diversos estudis publicats³⁵⁴⁻³⁵⁸ i pot ser donada com a dosi única de 500 mg per via oral. És una bona alternativa en adults però està contraindicada en embarassades i nens menors de 9 anys. Una altra quinolona, l'ofloxacina, en una dosi única de 400 mg, també s'ha mostrat efectiva en eradicar el meningococ de la nasofaringe durant més de 33 dies, en el 97% dels individus estudiats³⁵⁹.

Les persones a les quals s'ha administrat quimioprofilaxi s'han de mantenir en situació de vigilància, especialment si presenten síndromes febrils durant un mínim de 10 a 14 dies.

c) IMMUNOPROFILAXI (VACUNACIÓ).**c.1. Generalitats de les vacunes.**

L'interès per la recerca d'una vacuna eficaç enfront el meningococ es remunta gairebé a l'època de la seroteràpia antimeningocòccica, tal i com s'ha comentat en el capítol d'introducció històrica. Als inicis dels anys 40, l'eficàcia que demostraven els antimicrobians recentment descoberts enfront d'aquesta infecció (sulfamides i penicil.lina) van originar un desinterès general dels investigadors per la recerca de vacunes i no fou fins dues dècades més tard, durant els anys 60, en què la generalització progressiva de resistències a les sulfamides, per una banda, i la persistència de brots epidèmics de malaltia meningocòccica en els campaments militars per l'altra va tornar a moure la curiositat dels científics per trobar una vacuna que protegís aquesta població d'alt risc.

Els estudis sobre la immunitat humana enfront el meningococ iniciats l'any 1966 per Goldschneider i els seus col.laboradors van relacionar la susceptibilitat o resistència a la malaltia amb la presència o absència d'anticossos bactericides a la sang, de manera que en menors de 12 anys la incidència de la malaltia és inversament proporcional a la població que té anticossos protectors. La susceptibilitat, per tant, disminueix a mesura que augmenta l'edat¹³⁶. En néixer una gran part de nadons tenen anticossos bactericides d'origen matern que els protegeixen de la infecció fins aproximadament els 6 primers mesos de vida. Posteriorment s'inicia el període de màxima susceptibilitat, al mateix temps que els individus augmenten el títol propi d'anticossos per contacte colonitzador amb el meningococ o amb altres gèrmens que originen reacció encreuada. Com ja s'ha comentat anteriorment, la colonització és un procés immunitzant, i al cap de 7 – 10 dies de colonització ja es poden detectar nivells d'anticossos bactericides a la sang. És per això que el major risc de desenvolupar la malaltia és durant la fase precoç de la colonització, abans el sistema immune de l'organisme no hagi produït anticossos específics enfront la soca colonitzadora de meningococs. És durant aquest temps en què l'organisme pot disseminar-se per la sang i pel cervell¹²⁶.

Sembla existir, també, immunitat encreuada entre les diferents soques dels diferents serogrupos de manera que les soques menys virulentes podrien tenir un cert paper en la immunització enfront soques de meningococ més virulentes d'altres serogrupos. Swartley i els seus col.laboradors van demostrar la capacitat del meningococ

per a intercanviar-se el material genètic responsable de la producció de la càpsula i, en conseqüència, d'intercanviar el serogrup de B a C o a l'inrevés¹⁷⁵. En tant que els anticossos generats enfront del meningococ són de dos tipus, enfront del polisacàrid capsular (anticossos específics de grup) i enfront els antígens proteics de la membrana externa (anticossos específics de tipus), aquests intercanvis afecten d'una manera seriosa la resposta de l'organisme enfront d'una vacuna que confereixi protecció específica de serogrup i, per tant, esdevenen un important mecanisme de virulència del meningococ. A més, com que soques de meningococ de diferents serogrups poden tenir un mateix antigen a la membrana externa es poden generar la formació d'anticossos bactericides enfront de soques d'un altre grup³⁴⁶.

c.2. Vacunes de polisacàrids.

Un cop coneguda la resposta immunològica enfront el meningococ, el pas següent fou aïllar els diferents polisacàrids capsulars, ja que s'havia demostrat que els polisacàrids d'alguns serogrups induïen la formació d'anticossos protectors enfront la malaltia per meningococs del mateix serogrup¹³⁷. Es van aïllar els polisacàrids dels grups A, B i C i es van iniciar els estudis per a l'obtenció de vacunes eficaces i amb pocs efectes adversos. S'ha de tenir en compte, però, que la resposta immunològica humana enfront els antígens polisacàrids capsulars depèn de diversos factors: l'edat del vacunat, la dosi administrada, el nombre de reimmunitzacions, el pes molecular dels polisacàrids de la vacuna i la immunitat prèvia que s'adquireix a través de l'estat de portador nasofaríngi de meningococs del mateix o diferent serogrup/serotip, o d'altres gèrmens amb una antigenicitat semblant³⁶⁰.

La primera vacuna que es va aplicar de manera massiva i de la qual se'n va veure l'eficàcia fou la vacuna monovalent enfront el meningococ C, administrada en centres de reclutament de l'exèrcit americà. L'any 1969, Artenstein i els seus col.laboradors van vacunar 13.763 reclutes, entre els quals només es va desenvolupar un únic cas de malaltia meningocòccica, mentre que en el grup de control de 68.072 persones es van desenvolupar 38 casos de malaltia meningocòccica comprovada microbiològicament. Això suposava un 87% de reducció de la malaltia, valor que resultava estadísticament significatiu⁸⁸. Tanmateix, la resposta immunològica a la vacuna del grup C en nens menors de 2 anys és molt baixa i en un estudi al Brasil es va demostrar que la vacuna C no era protectora per sota dels 24 mesos d'edat³⁶¹. La durada

de la immunitat depèn de l'edat, de manera que en els nens més petits els nivells d'anticossos disminueixen ràpidament durant els tres primers anys d'una primera immunització. En els adults, els nivells d'anticossos també disminueixen, però menys ràpidament i els anticossos es poden detectar fins a 10 anys després de la immunització^{360,362}. El fet de no ser útil en nens menors de 2 anys, que la immunitat que conferia tingués una durada breu i que les revacunacions fossin poc efectives⁸⁷ va limitar durant molts anys l'ús de la vacuna antiserogrup C a brots epidèmics produïts per aquest serogrup i en va eliminar la possibilitat d'una aplicació massiva a les zones endèmiques.

A Finlàndia, l'any 1974, es va administrar una vacuna antiserogrup A, inicialment a campaments d'instrucció militar i posteriorment, durant una epidèmia d'MM per serogrup A entre els anys 1974 i 1975, a la població general. Es va demostrar una reducció significativa de la incidència d'MM deguda a aquest serogrup, en comparació a la població control no vacunada. A més, la segona campanya de vacunació es va demostrar eficaç per al control de la malaltia en nens de 3 mesos fins a 5 anys d'edat^{89,363}. La durada de la immunitat que conferia aquesta vacuna era més llarga, fins a 4 anys com a mínim i, a més, els nivells d'anticossos augmentaven d'una manera significativa en cas de revacunació. Així, la vacuna antiserogrup A va demostrar-se eficaç per controlar tant els brots epidèmics com l'MM endèmica³⁶⁴.

Les vacunes enfront el meningococ A i C tenen una bona immunogenicitat i llur eficàcia clínica en nens de 5 anys d'edat o més grans, i en adults és del 85 % o fins i tot superior³⁶⁵. L'administració d'una vacuna que conté conjuntament els dos tipus de polisacàrids, la vacuna bivalent A/C, s'ha demostrat tan eficaç com la seva administració separada³⁶⁶. Tanmateix, l'eficàcia de les revacunacions està molt discutida. Alguns autors defensen que la revacunació origina una resposta immune significativa i policlonal en individus que hagin rebut 1 o més dosis als intervals aconsellats³⁶⁷. Per a altres investigadors, en canvi, no s'ha pogut de mostrar una reducció de l'eficàcia clínica però sí que els estudis més recents sobre revacunacions múltiples amb polisacàrids A i C demostren que hi pot haver un fenomen de tolerància immunològica a aquests polisacàrids³⁶⁸⁻³⁷⁰.

Els polisacàrids dels serogrupos Y i W135 són també molt immunogènics. Les primeres vacunes enfront aquests serogrupos daten de finals de la dècada dels 70 i els assajos vacunals es van mostrar eficaços en nens grans i adults³⁷¹.

L'any 1982 es va començar a administrar, per primera vegada, la vacuna polisacàrida quadrivalent A/C/Y/135³⁷². Aquesta és l'única vacuna enfront el meningococ que està disponible als Estats Units. Diversos estudis n'avalen la seva seguretat i eficàcia clínica³⁷³. La vacuna quadrivalent té un 85 – 95% d'efectivitat en la prevenció de meningitis causada per aquests serogrupos en individus majors de dos anys. La seva administració produeix nivells d'anticossos protectors als 7 – 10 dies d'haver-se administrat, els quals persisteixen com a mínim de 3 a 5 anys en nens més grans de 5 anys¹⁴². Els efectes adversos són mínims, i es limiten bàsicament a reaccions locals d'envermelliment i dolor en el lloc de la injecció^{373,374}. La vacuna està composta de 50 µg de cadascun dels components i genera una resposta d'anticossos específica de serogrup i independent per a cadascun dels quatre serogrupos. El grau de resposta immune dependrà, doncs, de l'edat del receptors per la qual cosa no s'observa resposta immunitària protectora abans dels 3 mesos per al serogrup A, i dels 2 anys per al serogrup C³⁷⁵.

La vacuna polisacàrida antimeningocòccica A + C (utilitzada a Catalunya i a Espanya des de la campanya de vacunació del 1997) proporciona una resposta immune independent del timus, que fa que la seva eficàcia sigui escassa en nens menors de 18 – 24 mesos, que la protecció tingui una durada limitada, especialment en els nens menors de 4 anys, i que no indueixi memòria immunològica. És per això que no està indicada la vacunació sistemàtica o rutinària a la infantesa i no es va poder incloure al calendari de

vacunacions sistemàtiques¹⁷¹. La seva utilització va quedar reduïda a la profilaxi dels contactes i al control de brots epidèmics de malaltia per meningococ C. A la **taula 21** es resumeixen les quatre situacions en les quals s'aconsella aquesta la vacunació³⁴⁶:

Taula 21. Indicacions de la vacuna antimeningocòccica.
1) Grups de risc: <p style="margin-left: 40px;">Dèficit de factors del complement. Asplènia anatòmica o funcional.</p>
2) Viatgers a regions amb hiperendèmia.
3) Contactes de casos esporàdics.
4) Situacions epidèmiques.

- 1) Vacunació rutinària per als grups de risc. Hi ha dos grups de persones que tenen un risc incrementat de patir malaltia meningocòccica i, per tant, han de rebre aquesta vacuna d'una manera sistemàtica: els individus amb dèficit de properdina o dels components terminals del complement i els individus amb asplènia anatòmica o funcional.
- 2) Vacunació de viatgers. Les persones que viatgen o van a viure a regions on l'MM és endèmica o epidèmica s'han de vacunar. Són sobretot els del "cinturó africà de la meningitis", països asiàtics com l'Aràbia Saudita, el Nepal i l'Índia, i el Brasil.
- 3) Vacunació de contactes de casos esporàdics. Si es vacunen les persones a les quals està indicada la quimioprofilaxi, pel fet de ser contactes íntims d'un cas esporàdic per un dels serogrupos inclòs a la vacuna, s'obté un protecció més prolongada en el temps que la que confereix la quimioprofilaxi.
- 4) Vacunació en situacions epidèmiques. Si es presenten dos o més casos de malaltia meningocòccica que estan associats en el temps i en l'espai, s'han de vacunar les persones que rebran la quimioprofilaxi, si el meningococ causant està inclòs a la vacuna.

A l'Estat Espanyol, un estudi recent portat a terme per Alcalá i Vázquez demostren que la situació de la soca epidèmica C:2b:P1.2,5, causant de la major part de casos de meningitis per serogrup C durant el brot epidèmic del 1996-1997, té tendència a tornar als nivells observats als inicis de la dècada dels noranta, després de la campanya de vacunació massiva amb polisacàrid capsular dels serogrupos A/C que es va portar a terme a finals del 1997 a la major part de Comunitats Autònomes¹⁶³. Els estudis epidemiològics portats a terme en diferents Comunitats Autònomes (Cantàbria, Múrcia) arran d'aquestes campanyes de vacunació massiva demostren que l'activitat bactericida que es desenvolupa en nens menors de 4 – 6 anys és molt baixa, i que aquesta activitat o percentatge de seroconversió augmentava de manera linial en relació amb l'edat de vacunació³⁷⁶⁻³⁷⁸. A més, la seroprotecció adquirida en els nens vacunats disminuïa ràpidament durant l'any següent, de manera que només el 4.3% dels vacunats tenia anticossos bactericides un any després de la vacunació^{377,378}. Tanmateix això contrasta amb els excel.lents resultats clínic-epidemiològics, ja que a Cantàbria no hi va haver cap cas d'MM entre la població teòricament "protegida"³⁷⁶.

A Catalunya també s'ha pogut comprovar l'efectivitat del programa de vacunació massiva que es va portar a terme en aquest mateix període, en individus de 18 mesos a 19 anys d'edat. L'efectivitat ajustada per edat varia des del 84 % als 6 mesos fins a un 94 % d'efectivitat als 24 mesos de seguiment. A la població diana, els casos d'MM per serogrup C es van reduir en un 68% respecte dels dos anys anteriors al programa de vacunació, mentre que al conjunt total de la població la reducció fou del 43%¹⁶². La cobertura assolida de la vacunació antimeningocòccica A+C fou del 55 %, però amb variacions importants segons l'edat: al grup d'edat de 18 mesos a 4 anys, la cobertura fou del 65%, mentre que en els majors de 15 anys la cobertura fou només del 31%¹⁷¹.

Sovint, la decisió d'iniciar una campanya de vacunació massiva per part del Servei de Salut Pública d'un país està més condicionada per factors de caire social i d'opinió pública que per una avaluació acurada dels beneficis que aquesta campanya pot suposar. Entre el gener del 1996 i el febrer del 1998 es van declarar un total de 61 casos d'MM a l'estat de Rhode Island (EEUU). La major part eren del serogrup C (34%), mentre que un 16 % estaven causats per serogrup Y. La taxa de letalitat fou del 23% (14 dels 61 pacients van morir). Les incidències específiques de grup més elevades foren en el grup d'edat dels 0 – 2 anys (16 per 10⁵ habitants) i dels 15 als 19 anys (8 / 10⁵). Tot i que les troballes bacteriològiques i epidemiològiques no constituïen un brot epidèmic segons els criteris del CDC, la gran repercussió social i en els mitjans de comunicació van conduir al Departament de Salut de Rhode Island a endegar una campanya de vacunació adreçada als individus entre 2 i 22 anys, amb un total de 274.000 vacunacions, que es van administrar tant en centres públics com privats, així com en centres habilitats específicament per a aquesta tasca en esglésies, escoles i casals de gent gran, per part de personal voluntari dels hospitals. Aquesta campanya de vacunació va demostrar: a) l'angoixa i la inquietud que desperta encara la malaltia meningocòccica entre la població general; b) el paper crític de l'opinió pública en la presa de decisions; c) la capacitat de l'estat i la societat de respondre d'una manera efectiva davant d'un problema de salut pública, i la distribució efectiva de la vacuna. Durant els 7 mesos següents a la campanya no es van detectar més casos de malaltia meningocòccica¹⁴².

c.3. Vacunes conjugades.

La tendència actual de les investigacions s'encamina a aplicar vacunes conjugades. Aquestes consisteixen en la conjugació química dels polisacàrids dels grups A, C, Y i W135 amb proteïnes transportadores. Les vacunes conjugades meningocòcciques indueixen una resposta dependent de cèl·lules T, la qual cosa millora la resposta immunològica en els nens petits, confereix memòria immunològica i permet d'obtenir un efecte "booster" amb dosis subseqüents³⁷⁵. Encara fins a l'actualitat s'estant portant a terme diversos estudis per a comprovar l'eficàcia clínica d'aquesta vacuna^{379,380}. A la Gran Bretanya, amb una incidència de malaltia meningocòccica per serogrup C d'entre 1.4 i 2.0 casos per 10⁵ habitants i any, i en la qual l'MM és la principal causa de mort per malaltia infecciosa entre els nens petits, la vacuna conjugada enfront el serogrup C es va incorporar al calendari obligatori de vacunacions a partir dels darrers mesos del 1999³⁸¹. Als Estats Units, els darrers canvis en la distribució de serogrups meningocòccics suggereixen la importància d'incloure el serogrup Y a la vacuna conjugada. Les vacunes conjugades meningocòcciques haurien d'incloure també el serogrup A per a maximitzar el seu efecte en el control de la malaltia a l'Àfrica i disminuir, d'aquesta manera, l'elevat potencial de malaltia que suposa aquest continent. L'objectiu, doncs, seria integrar aquestes vacunes, malgrat que el cost fos relativament elevat, als països de l'Àfrica subsahariana. A més del cost econòmic, aquesta idea topa amb una important limitació logística, com és el fet que els laboratoris que fabriquen aquestes vacunes prefereixen elaborar una fórmula única que puguin utilitzar arreu del món¹⁴¹.

A Catalunya, una de les dades més interessants després del programa de vacunació massiva del 1997 és la distribució de malaltia meningocòccica de serogrup C segons l'edat, i és que en les edats vacunals, la incidència de malaltia per meningococ C va disminuir en els dos anys següents, respecte del 1997 (un 74% l'any 1998 i un 66% l'any 1999). Tanmateix, durant la primera meitat de l'any 2000 es va observar un increment respecte dels últims dos anys, especialment en nens no vacunats (60 casos de serogrup B i 32 de serogrup C, la qual cosa suposen un 62.5% i un 33.3% respectivament). Aquestes dades, conjuntament amb l'eficàcia dels resultats amb la vacuna no conjugada de polisacàrids A + C avala la introducció de la vacuna antimeningocòccica C conjugada (MCC) a Catalunya, disponible a partir de la tardor del 2000, amb els noms comercials Meningitec® (la que s'utilitza també al Regne Unit

des del novembre del 1999) i Menjugate®. Estan compostes per polisacàrid capsular de meningococ del serogrup C unit a un mutant no tòxic de la toxina diftèrica. A diferència de la vacuna de polisacàrids, les noves vacunes conjugades antimeningocòcciques C proporcionen una resposta timusdependent, per la qual cosa són immunògenes i eficaces a partir dels dos mesos d'edat, proporcionen una immunitat duradora, indueixen memòria immunològica i no donen lloc al fenomen d'hiporesposta de la vacuna conjugada. A més, també produeixen immunitat de les mucoses, la qual cosa pot tenir una gran importància per a eliminar la malaltia¹⁷¹. Als lactants menors d'entre 2 i 5 mesos se n'administren 3 dosis, als d'edat compresa entre 6 i 11 mesos se n'administren 2 i en nens més grans de 12 mesos, adolescents i adults s'administra 1 sola dosi. Tots aquests avantatges van decidir al Comitè d'Experts en Vacunacions del Departament de Sanitat i Seguretat Social de Catalunya per incloure la MCC al calendari de vacunacions sistemàtiques de la Generalitat de Catalunya, als 2, 4 i 6 mesos d'edat, així com endegar un programa de vacunació massiva i en fases successives, que garanteixi la vacunació de tots els individus des dels 2 mesos fins als 19 anys. Inicialment es van vacunar els nens fins als 6 anys (tercer quadrimestre del 2000); durant l'any 2001 es van vacunar els nens i joves d'entre 6 i 19 anys no vacunats prèviament amb la vacuna antimeningocòccica A + C no conjugada, i els que tenien menys de 4 anys quan van rebre aquesta vacuna; finalment, l'any 2002, es vacunaran els nens i joves de 6 a 19 anys que van ésser vacunats amb la vacuna no conjugada¹⁷¹.

c.4. Vacunes experimentals enfront el meningococ del serogrup B.

A diferència dels polisacàrids dels serogrups A i C, el polisacàrid del grup B té una càpsula composta d'àcid polisiàlic amb enllaços α [2-8]. Aquesta és una estructura idèntica a l'àcid polisiàlic del teixit cerebral fetal, la qual cosa comporta una capacitat immunogènica molt escassa d'aquesta càpsula en l'organisme humà per un fenomen de tolerància immunològica³⁸². Per tant, la recerca d'una vacuna eficaç enfront el meningococ del serogrup B s'ha hagut d'enfocar cap a altres antígens no capsulars. S'han assajat diverses estratègies amb diferents components de la superfície bacteriana per desenvolupar vacunes, entre les quals destaquen les següents: la modificació del polisacàrid B mitjançant un enllaç covalent a proteïnes transportadores com el toxoid tetànic, vacunes que contenen antígens comuns com el H.8, vacunes de proteïnes transportadores del ferro, vacunes de pili, vacunes de proteasa IgA, vacunes de

proteïnes serotípiques no associades i vacunes de polisacàrid B associat a proteïnes serotípiques³⁸³.

Les dues proteïnes transportadores de transferrina del meningococ (TBP1 i TBP2) generen diferents respostes immunològiques en diferents espècies d'hostes (conill, rata, ésser humà); també canvia la resposta immunològica segons el mètode de preparació de l'antigen i de la possible via d'administració. Per tant, les TBP poden ser potencialment útils com a candidats a components per a vacunes meningocòcciques del serogrup B³⁸⁴. També s'estan investigant vacunes sintetitzades a partir de lipo-oligosacàrid detoxificat i les que es basen en anticossos antiidiotips³.

La unió covalent del polisacàrid del grup B amb proteïnes transportadores s'ha demostrat efectiva en el desenvolupament de resposta immunològica específica de serogrup a nivell experimental³⁸⁵. Tanmateix, la seva aplicació en humans té una limitació teòrica molt important, donat el risc teòric de provocar tolerància immune i induir autoimmunitat.

Les vacunes de proteïnes de membrana externa estan compostes pels dos principals serotips implicats en la malaltia meningocòccica del serogrup B, el serotip 2 i el 15¹¹⁵. Algunes d'aquestes vacunes, desenvolupades a partir de soques de meningococ B causants de brots epidèmics de malaltia, s'han mostrat com a segures, immunogèniques i efectives en nens grans i en adults, i s'han utilitzat per a controlar els brots epidèmics successius³⁸⁶⁻³⁸⁹. En aquest sentit, un estudi recent portat a terme per de Kleijn i els seus col.laboradors ha demostrat l'eficàcia en la inducció de memòria immunològica (2.5 anys després de la seva administració) d'una vacuna fabricada a partir de vesícules proteiques de membrana externa, que contenia el serosubtip més freqüentment aïllat a Holanda, el P1.4³⁹⁰. Tanmateix, la gran diversitat de proteïnes de membrana externa que causen malaltia esporàdica per serogrup B, així com la possibilitat de variacions geogràfiques i temporals, limiten la utilitat d'aquestes vacunes^{391,392}.

Així doncs, sembla que en un futur la vacuna anti-meningococ B estarà composta pels serotips i subtipos més freqüents d'un país i serà de tipus conjuntural adaptada a la soca causant en un moment determinat, com la de la grip³⁸³. El seguiment

epidemiològic serà fonamental per conèixer els serotips i subtipus circulants en una determinada regió geogràfica, i per a poder preveure els components que han d'incloure's a la vacuna.

d) **MESURES DE CARÀCTER GENERAL.**

La mesura de profilaxi inespecífica més eficaç per evitar els contactes és l'aïllament respiratori del pacient només durant les primeres 24 hores de tractament, si el tractament es fa amb cefalosporines de 3^a generació. Tot i que no està tan ben establert, si el tractament es fa amb altres antibiòtics és probable que l'aïllament de 24 hores també sigui suficient³⁹³.

El meningococ és molt làbil: la neteja amb detergents habituals i el rentat en calent (com la major part dels rentavaixelles actuals) són suficients per a eliminar-lo dels objectes utilitzats per a menjar; per altra banda, una bona ventilació de l'habitació elimina el risc de contagi aeri³⁴⁶.

Una de les principals funcions dels metges i personal sanitari és evitar alarmes injustificades entre la població, informant-la i tranquil·litant-la. Serà important també explicar les mesures bàsiques d'educació sanitària als individus susceptibles (convivents o contactes íntims). A la **taula 22** es resumeixen els principals consells d'educació sanitària. És important d'evitar qualsevol mesura que s'hagi demostrat inútil en la profilaxi de l'MM, ja que només contribueix a augmentar l'alarmisme i la commoció social. La **taula 23** reflecteix les mesures inútils en la prevenció de l'MM.

Taula 22. Consells d'educació sanitària en individus susceptibles de patir MM

1. Evitar l'exposició directa amb les secrecions orofaríngees d'un malalt.
2. Evitar l'amuntegament en habitatges i institucions tancades, especialment dormitoris.
3. Mantenir una vigilància dels convivents i contactes durant almenys 10 dies^a.

^a: Controlar l'aparició de febre, faringitis, nàusees, vòmits, dolor nucal, rigidesa articular o petèquies. Mantenir la vigilància encara que s'hagi administrat quimioprofilaxi. Adaptat de Ref. 346.

Taula 23. Mesures sense cap eficàcia en la prevenció de la malaltia meningocòccica

1. Desinfecció rinofaríngia dels contactes amb antisèptics.
2. Absentisme escolar.
3. Desinfecció de locals i objectes en contacte amb un malalt.
4. Tancament d'escoles o locals públics on s'ha produït un cas.
5. Estudis de portadors als contactes d'un cas.

Adaptat de Ref. 346.

IB. INTRODUCCIÓ
IMMUNOLÒGICA BÀSICA
D'AQUEST ESTUDI.

1. RESPOSTA IMMUNOLÒGICA ENFRONT LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA. INTRODUCCIÓ I CONCEPTES BÀSICS.

- a) INTRODUCCIÓ.
- b) DEFENSA DE LES SUPERFÍCIES CORPORALS.
- c) DEFENSA DELS TEIXITS I LA SANG.
 - c.1. Mecanismes de defensa constitutius o no específics.
 - c.1.1. Els fagòcits.
 - c.1.2. El complement.
 - c.1.3. El paper de la lectina unidora de manosa.
 - c.1.4. La transferrina.
 - c.2. Mecanismes de defensa induïts o específics.
 - c.2.1. La resposta immunitària cel.lular.
 - c.2.2. La resposta immunitària humoral.
 - c.2.3. Les citocines.

a) INTRODUCCIÓ.

Antigament els estudiosos de les malalties bacterianes enfocaven el problema únicament en trobar la manera com diagnosticar la malaltia i quin era el millor tractament que calia donar. Tot i que aquestes qüestions són, òbviament, importants, avui dia es tendeix a donar una visió més àmplia de la infecció bacteriana, intentant de desenvolupar mesures preventives que redueixin l'exposició als bacteris i desenvolupant vacunes que previnguin la infecció quan l'exposició és inevitable. És per tot això que, a la base de la prevenció, hi ha el coneixement precís de com l'organisme humà és capaç de defensar-se dels patògens bacterians i com alguns d'aquests bacteris són capaços d'eludir aquestes defenses. Un dels grans reptes de la medicina actual és, doncs, conèixer quines defenses són les més importants en la prevenció d'una determinada malaltia infecciosa, com es poden identificar les persones amb dèficit d'aquestes defenses necessàries i com es poden restablir o substituir aquestes defenses. En els darrers anys l'increment progressiu de la resistència bacteriana als antimicrobians han convertit aquest repte en una necessitat. Ni la utilització d'antimicrobians a gran escala ni l'aplicació de vacunes (de les quals només se'n disposa enfront un nombre limitat de malalties) són bons mecanismes únics de control de les malalties infeccioses bacterianes

i, en concret, de la infecció per meningococ. Cal, doncs, un aprofundiment en el coneixement de les interaccions entre el bacteri i l'hoste per a desenvolupar noves estratègies de prevenció i tractament de les malalties bacterianes en general i de la malaltia meningocòccica en particular³⁹⁴.

Qualsevol resposta immunitària té dues fases principals: primer, el reconeixement de l'agent patogen o material estrany i, segon, la producció d'una reacció de resposta que l'elimini d'una manera eficaç. En un sentit més ample, les respostes immunitàries poden agrupar-se en respostes **innates** (o constitutives o inespecífiques) i en respostes **adaptatives** o específiques. La principal diferència entre ambdues és la gran especificitat enfront un determinat patogen per part de la resposta adaptativa. A més, aquesta segona millora en produir-se un contacte successiu amb el mateix patogen, perquè el sistema immunitari adaptatiu és capaç de "recordar-se" de l'agent infeccios i impedir posteriorment la producció de la malaltia. A les primeres fases de la infecció s'activen les respostes innates per destruir els patògens, però més tard els limfòcits passen a produir les respostes immunitàries adaptatives³⁹⁵.

Les respostes immunitàries es produeixen principalment pels leucòcits. Aquests es poden agrupar en 2 tipus: els fagòcits (monòcits, macròfags, leucòcits polimorfonuclears) i els limfòcits (limfòcits B i T). Tal i com es comenta més endavant, els fagòcits s'uneixen als microorganismes, els internalitzen i els destrueixen d'una manera primitiva i inespecífica, per la qual cosa esdevenen els mediadors de la resposta immunitària innata. Els limfòcits són decisius per a les respostes immunitàries adaptatives, ja que reconeixen específicament els diferents agents patògens. Els limfòcits B combaten els patògens a través de l'alliberament d'anticossos (Ac), molècules que reconeixen específicament una altra molècula-diana, l'antigen (Ag) i s'hi uneixen. Els limfòcits T tenen moltes més accions: controlar el desenvolupament dels limfòcits B i llur producció d'anticossos; interaccionar amb els fagòcits (mitjançant factors solubles, les citocines), i ajudar-los a destruir els patògens, i destruir directament les cèl.lules infectades, sobretot per virus³⁹⁵.

b) DEFENSA DE LES SUPERFÍCIES CORPORALS.

La manera més efectiva de protegir el cos humà enfront el meningococ és la prevenció del contacte amb el bacteri. Mesures de sanitat pública com la reducció de l'amuntegament poden prevenir el contacte amb el meningococ. Per tant, tant la pell com les superfícies mucoses esdevenen la primera línia de defensa. Aquesta defensa inclou mesures no específiques o constitutives (pell intacta, superfície mucosa, substàncies antibacterianes, acció rentadora dels fluids) i mesures específiques o

induïdes (IgA secretòria).

La pell intacta és protectora perquè és seca i té una temperatura menor de 37°, la qual cosa entra en conflicte amb els requeriments d'humitat i temperatura que necessita el meningococ per créixer. Els porus i les glàndules sebàcies segreguen lisozima i lípids tòxics, i la microflora comensal (composta bàsicament per grampositius) evita la colonització d'aquest i altres patògens. La superfície mucosa està coberta per una capa de moc que atrapa els bacteris abans no arribin a colonitzar. El moc està compost per diferents productes inhibidors o substàncies antibacterianes: la lisozima (que destrueix la paret del

Taula 24. Defenses de la pell i de les superfícies mucoses.		
Localització	Defenses	Funció
Pell	Sequedat, condicions àcídiques, < 37°C	Limitació del creixement bacterià
	Capa còrnia que es renova	Mobilització dels bacteris
	Microflora comensal	Competència per a la colonització
Folicles pilosos, glàndules sebàcies	Lisozima, lípids tòxics	Destrucció de bacteris
Capa inferior de la pell	SALT	Destrucció de bacteris, mostra antígens a la superfície de la pell
Superfície mucosa	Capa de mucina	Barrera física, atrapament de bacteris
Capa de mucina	Lisozima	Digestió del peptidoglicà bacterià (grampositius)
	IgA secretòria (IgAs)	Prevenió de la unió del bacteri a les cèl.lules mucoses, ajuda a atrapar els bacteris a la mucina
	Lactoferrina	Unió de ferro, prevenió del creixement bacterià
	Lactoperoxidasa	Destrucció de bacteris generant radicals superòxid tòxics
Membrana mucosa	Capa de renovació	Mobilització dels bacteris adherents
	“Tight-junctions” o unions en segell	Prevenió de la invasió de bacteris entremig de les cèl.lules mucoses
Capa inferior de la mucosa	MALT	Producció d'IgAs, destrucció de bacteris per part de cèl.lules fagocítiques

SALT: teixit limfoïd associat a la pell; MALT: teixit limfoïd associat a mucoses. Adaptat de Ref. 394.

peptidoglicà dels grampositius, però ineficaç davant del meningococ i altres encapsulats), la lactoferrina (uneix el ferro lliure i n'evita l'aprofitament per part dels bacteris) i la lactoperoxidasa (produeix radicals superòxid que són tòxics per a la major part de gèrmens). El teixit limfoid associat a mucoses (MALT) és responsable de la secreció d'IgA secretòria, una immunoglobulina que ajuda a atrapar els gèrmens al moc i evita també la unió d'aquests o els seus productes tòxics a les cèl.lules mucoses.

La superfície mucosa de la boca i el tracte respiratori té, a més, altres components de defensa, per a evitar la colonització del meningococ: la saliva i la flora comensal protegeixen la boca i la gola; els pulmons estan protegits pels pèls nasals o vibrises, la resposta de l'esternut, la forma corba entre el nas i els pulmons, la resposta de la tos, les cèl.lules ciliades i els macròfags alveolars³⁹⁴. A la **taula 24** de la pàgina anterior s'esquematitzen les defenses de la pell i de les superfícies mucoses.

c) **DEFENSA DELS TEIXITS I LA SANG.**

Una de les diferències importants entre les defenses de superfície i les defenses "internes" de l'hoste (defenses dels teixits i la sang) rau en el fet que la mobilització de les defenses internes s'acompanya molt més freqüentment de dany tissular, donada la dificultat de destruir gèrmens que estan a l'interior del cos sense provocar danys al teixit que envolta la zona infectada. Tot i que l'hoste té mecanismes de regulació per limitar el dany tissular propi, sovint, si el bacteri, com en el cas del meningococ, és capaç de resistir els efectes dels sistemes de defensa, els mecanismes de control poden esdevenir inefectius i provocar un gran dany tissular. Això fa que en determinades infeccions, com en la meningocòccica, les lesions associades a la malaltia siguin causades pels sistemes de defensa de l'hoste que intenten neutralitzar el germen, més que no pas l'acció directa del propi meningococ. Com en el cas de les defenses de superfície, les defenses internes de l'hoste també es poden dividir en dos tipus: constitutives o no específiques i específiques o induïdes. Al primer grup s'inclouen els fagòcits, el complement i la transferrina. En el grup de les defenses induïdes s'inclouen els anticossos (constituïnt la resposta humoral) i els macròfags activats i les cèl.lules citotòxiques (que constitueixen la resposta cel.lular)³⁹⁶. A la **taula 25** de la pàgina següent s'esquematitzen les defenses dels teixits i la sang enfront el meningococ i altres bacteris.

Taula 25. Defenses del teixit i la sang.		
Defensa	Localització normal	Funció
Transferrina	Sang / teixit	Limita el ferro disponible
Leucòcits PMN	Sang / teixit (atrets al lloc de la infecció)	Ingesta i destrucció de bacteris
Monòcits	Sang (atrets al lloc de la infecció)	Fagocitosi dèbil, producció de citocines
Macròfags	Teixit (especialment ganglis limfàtics, melsa, fetge i pulmons)	Fagocitosi intensa; producció de citocines; presentació d'antígens a les cèl.lules T de MCH I (patògens intracel.lulars) o MCH II (patògens extracel.lulars)
Complement	Sang / teixit (inactiu fins que s'activa per un invasor forani)	C3a activa els fagòcits; C5a atrau fagòcits; C3b opsonitza bacteris; C5b-C9 forma el MAC (destrucció de gramnegatius)
Proteïna (lectina) unidora de manosa	Produïda pel fetge	S'uneix a la superfície bacteriana i activa el complement
Cèl.lules T	Sang (atrets al lloc de la infecció)	Les T helper (CD4 ⁺) estimulen les cèl.lules B per a produir anticossos (Th ₂) o produir IFN- γ que activi els macròfags (Th ₁); les T citotòxiques (CD8 ⁺) destrueixen les cèl.lules de l'hoste infectades; producció de citocines
Cèl.lules B	Sang (atrets al lloc de la infecció)	Producció d'anticossos
Anticossos (IgG, IgM)	Sang	Opsonització de bacteris (IgG); activació del complement (IgM > IgG); neutralització de toxines

PMN: polimorfonuclears; MHC I: complex major d'histocompatibilitat classe I; MCH II: complex major d'histocompatibilitat classe II; MAC: complex d'atac a la membrana; IFN- γ : interferó gamma.

c.1. Mecanismes de defensa constitutius o no específics.

c.1.1. Els fagòcits.

Els fagòcits, cèl.lules del sistema immunitari encarregades de les respostes immunitàries innates, poden dividir-se en dos grups: els derivats de la línia fagocítica mononuclear, i els neutròfils polimorfonuclears (PMN). La funció dels primers és la internalització i destrucció de partícules i agents infecciosos, per la qual cosa se situen en llocs estratègics on el contacte amb la partícula estranya és més fàcil: cèl.lules de Kupffer al fetge, cèl.lules A sinovials a la cavitat sinovial, monòcits a la sang, macròfags hístics als teixits. Són cèl.lules presentadores d'antígens als limfòcits T. Els

PMN, en canvi, emigren cap als teixits en resposta a determinats estímuls, internalitzen el material estrany i després es lisen³⁹⁵.

Els fagòcits engoleixen els meningococs i formen el fagosoma. El fagosoma es fusiona amb els lisosomes dels fagòcits (vacúols plens d'enzims proteolítics) i formen el fagolisosoma. En aquesta estructura els enzims alliberats i defensines ataquen directament el meningococ i es produeixen radicals tòxics d'oxigen i nitrogen. L'alliberament dels enzims lisosòmics i dels productes tòxics als teixits de l'entorn provoca dany a les cèl.lules de l'hoste. A la **figura 18** es poden veure aquests processos esquematitzats. Els fagòcits, a més, alliberen interleucina 6 (IL-6), una citocina que activa la producció de lectina unidora de manosa, una de les vies d'activació del complement³⁹⁶.

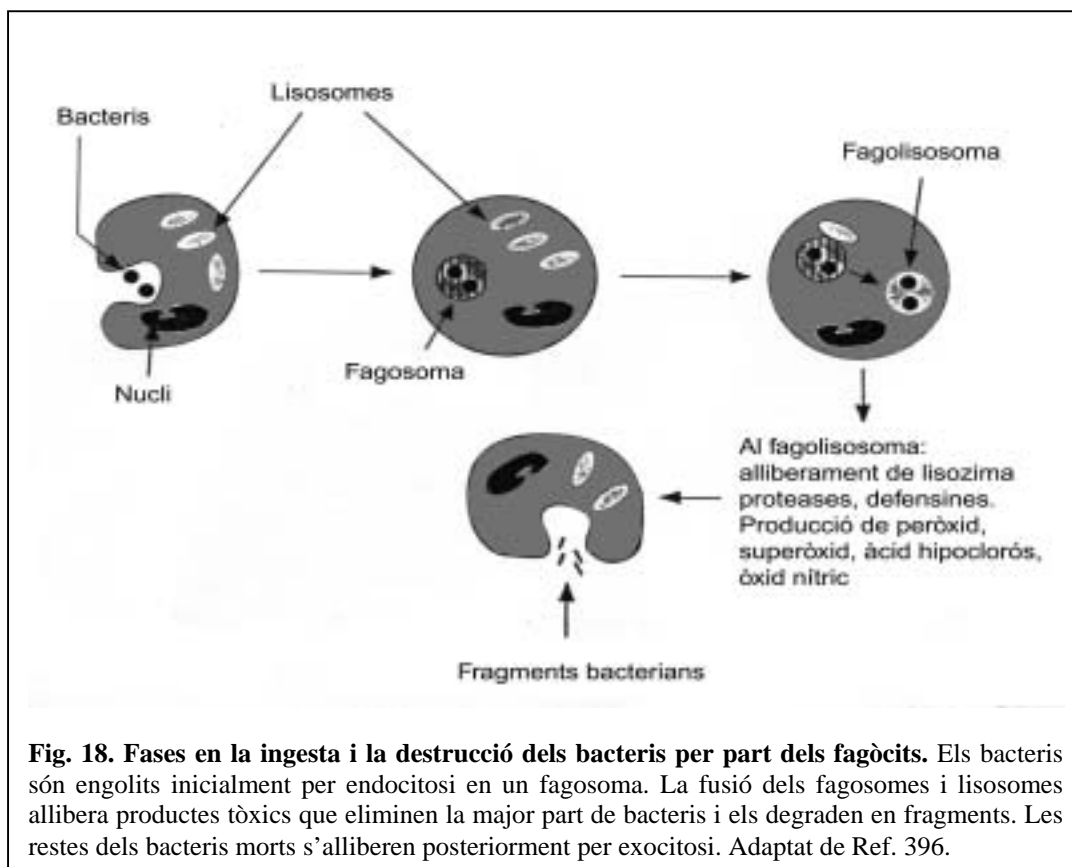


Fig. 18. Fases en la ingesta i la destrucció dels bacteris per part dels fagòcits. Els bacteris són engolits inicialment per endocitosis en un fagosoma. La fusió dels fagosomes i lisosomes allibera productes tòxics que eliminen la major part de bacteris i els degraden en fragments. Les restes dels bacteris morts s'alliberen posteriorment per exocitosis. Adaptat de Ref. 396.

c.1.2. El complement.

El complement és un sistema constituït per més de 30 proteïnes al plasma i a les superfícies cel·lulars que “complementa” l’activitat dels anticossos en la lisi dels bacteris. Té tres activitats fisiològiques principals (**taula 26**): defensa enfront les infeccions piogèniques bacterianes, establir un pont entre la immunitat innata i adaptativa i mobilització i neutralització dels immunocomplexos i dels productes del dany inflamatori.

Taula 26. Activitats fisiològiques principals del sistema del complement	
Activitat	Proteïna del complement responsable de l’activitat
Defensa de l’hoste enfront la infecció	
Opsonització	Unió covalent de fragments de C3 i C4
Quimiotaxi i activació de leucòcits	Anafilotoxines (C5a, C3a i C4a); receptors d’anafilotoxines dels leucòcits
Lisi de bacteris i cèl.lules	Complex d’atac a la membrana (C5b – C9)
Pont entre la immunitat innata i l’adaptativa	
Increment de resposta dels anticossos	C3b i C4b units als immuno-complexos i a l’antigen; els receptors C3 de les cèls. B i de les cèls. presentadores d’antigen
Increment de la memòria immunològica	C3b i C4b units als immuno-complexos i a l’antigen; receptors C3 de les cèls. dendrítiques foliculars.
Eliminació dels rebuigs	
Aclariment dels immunocomplexos dels teixits	C1q; unió covalent de fragments de C3 i C4
Aclariment de cèls. apoptòtiques	C1q; unió covalent de fragments de C3 i C4

Adaptat de Ref. 397

L’activació del complement té lloc a partir d’un conjunt d’escissions proteolítiques, en un mecanisme en cascada, anàleg a l’activació de la coagulació o de la fibrinòlisi³⁹⁷. Hi ha tres vies d’activació del sistema del complement: la via clàssica, la via de la lectina unidora de manosa i la via alternativa. Les tres vies originen la producció dels mateixos components activats del complement. L’activació s’inicia per la unió d’anticossos a la superfície bacteriana formant els immunocomplexos (via clàssica) o per molècules de la superfície bacteriana (via alternativa i via de la lectina unida a manosa) (**Taula 27** de la pàgina següent). La via clàssica s’inicia quan l’anticòs s’uneix a la superfície cel·lular i finalitza amb la lisi de la cèl.lula. Les proteïnes d’aquesta via reben el nom de C1 fins a C9, les quals, en activar-se, s’escindeixen en dues subunitats “a” i “b”. Les proteïnes de la via alternativa reben el nom de factors,

Taula 27. Iniciadors de les tres vies d'activació del complement.	
Via	Iniciadors
Clàssica	Immunocomplexos Cèl.lules apoptòtiques Alguns virus i bacteris gram-negatius Proteïna C reactiva unida al lligand
Lectina unidora de manosa	Microorganismes amb grups terminals de manosa
Alternativa	Molts bacteris, fongs, virus, cèl.lules tumorals

Adaptat de Ref. 397

seguits d'una lletra (p. ex.: factor B). La manosa és un glúcid present a la superfície cel.lular d'alguns bacteris a través dels quals també s'activa el complement³⁹⁷. Els components activats del complement atrauen els fagòcits al lloc de la invasió (C5a), estimulen les activitats lítiques dels fagòcits (C3a), opsonitzen bacteris cap als fagòcits que poden engolir-los (C3b) i formen el complex d'atac a la

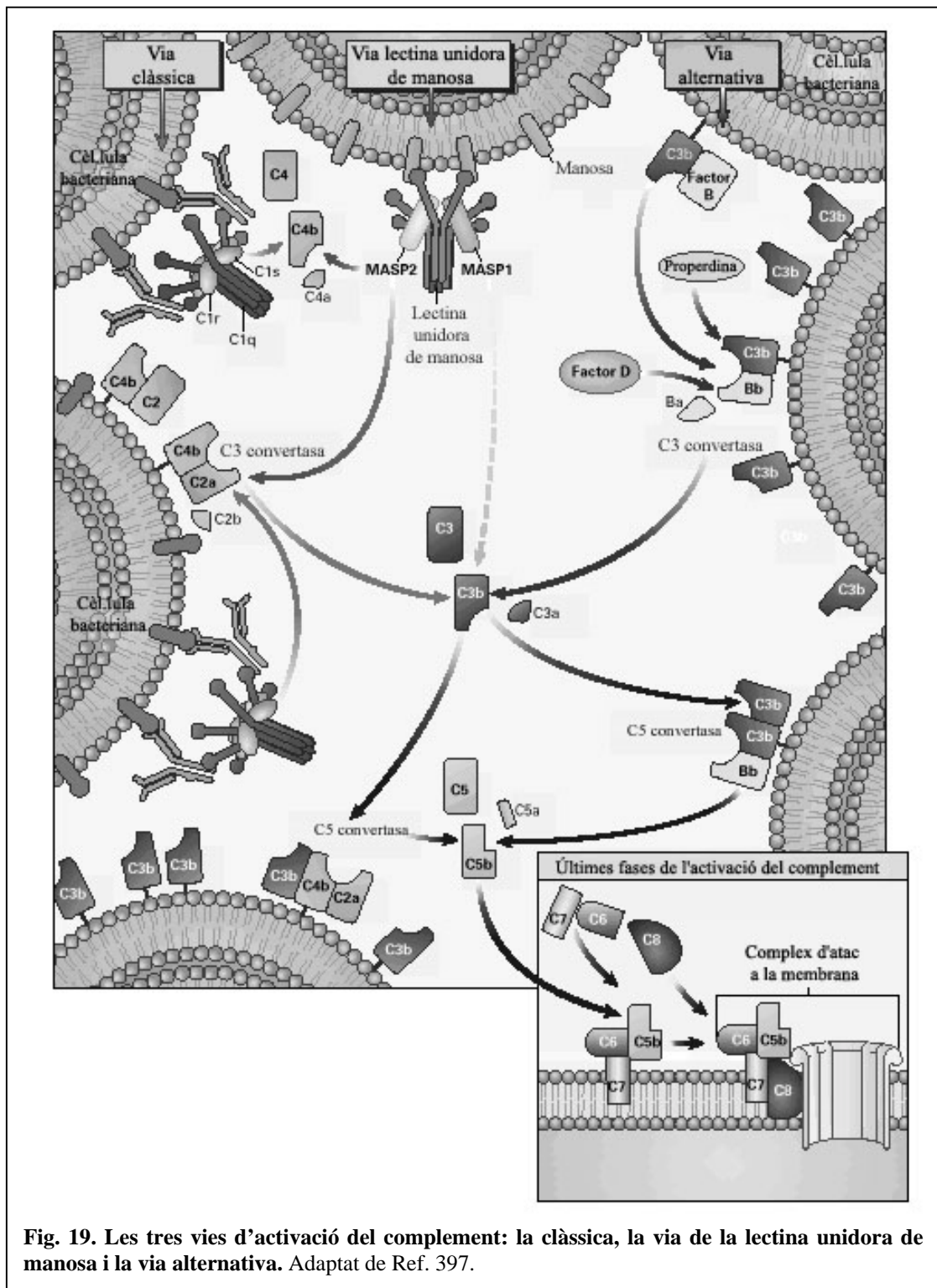
membrana (C5b-C9) que lisa els bacteris gramnegatius³⁹⁶. Les proteïnes del complement de les membranes cel.lulars poden ser receptors de proteïnes activades del complement o proteïnes que regulen aquest complement³⁹⁷.

A la **figura 19** de la pàgina següent s'esquematitzen les tres vies d'activació del complement: la clàssica, l'alternativa i lectina unidora de manosa. Les tres vies convergeixen al punt d'escissió o trencament de C3.

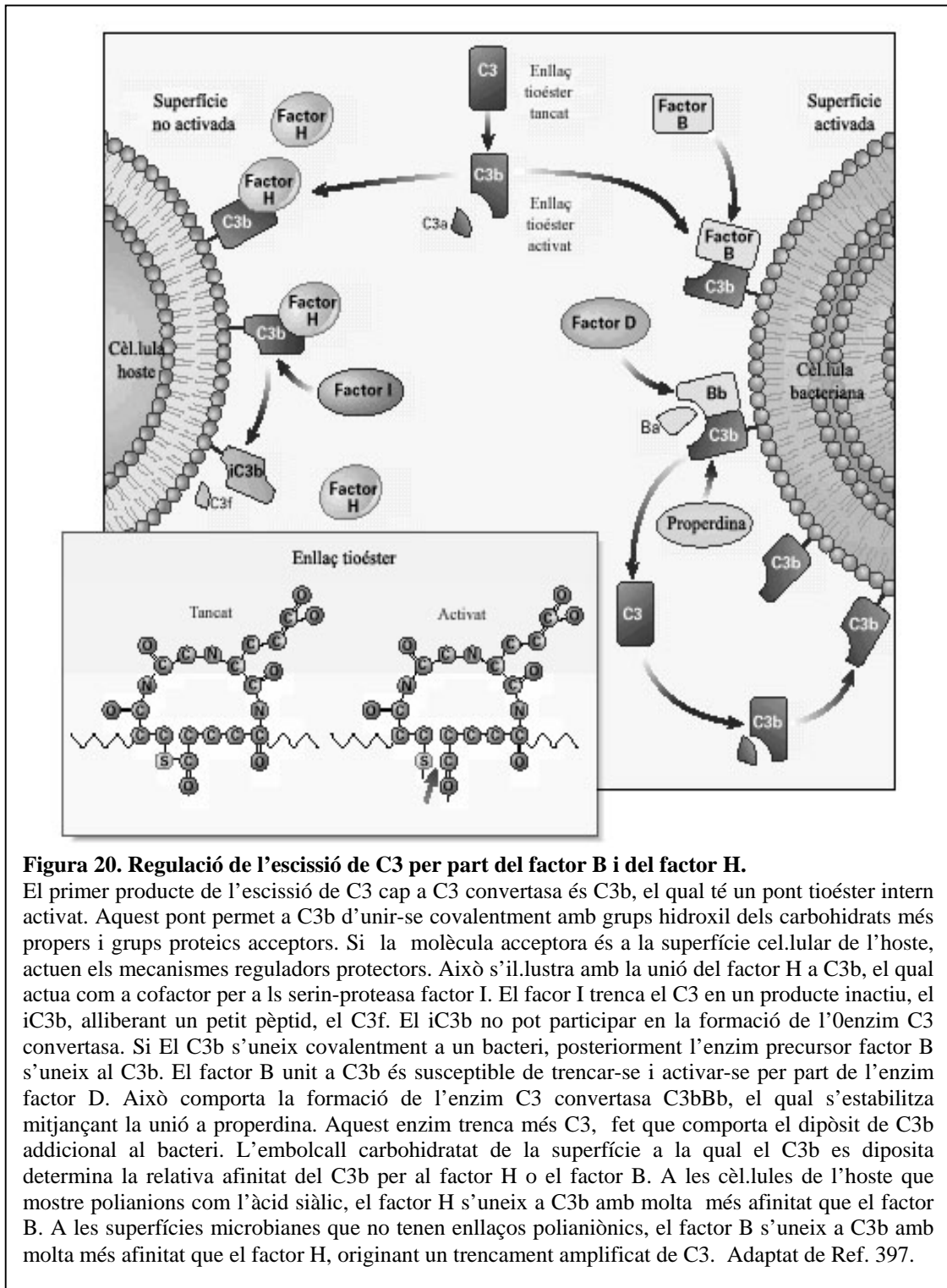
La via clàssica s'inicia per la unió del complex C1 (constituït per C1q, dues molècules de C1r i dues molècules de C1s) als anticossos units a l'antigen de la superfície de la cèl.lula bacteriana. El C1s trenca primerament C4, el qual s'uneix covalentment a la superfície bacteriana, i posteriorment trenca C2, la qual cosa origina la formació del complex enzimàtic C4b2a que és la C3 convertasa de la via clàssica.

La via de la lectina unidora de manosa s'inicia quan el complex lectina unidora de manosa i les serin-proteases anomenades proteases associades a lectina unidora de manosa tipus 1 i 2 (MASP1 i MASP2, respectivament) s'uneixen als grups de manosa de la superfície de les cèl.lules bacterianes. La MASP2 actua d'una manera semblant a la C1s i condueix a la formació de l'enzim C4b2a (C3 convertasa). La MASP1 és capaç de trencar directament la C3.

La via alternativa s'inicia per la unió covalent d'una petita quantitat de C3b als grups hidròxil dels carbohidrats i proteïnes de la superfície cel.lular bacteriana i s'activa encara que la quantitat de C3 que es trenca al plasma sigui molt petita. La C3b uneix el factor B, una proteïna homòloga a la C2, i formen el complex C3bB. El factor D trenca el factor B unit a C3b i formen el complex C3bBb, la C3 convertasa de la via alternativa. La unió de properdina estabilitza aquest enzim.



Els enzims C3 convertasa originats per les 3 vies trenquen múltiples molècules de C3 cap a C3b, les quals s'uneixen de manera covalent al voltant del lloc de l'activació (**Figura 20**, pàgina següent). Algunes d'aquestes molècules de C3b s'uneixen a la C4b i a la C3b de les convertases de les vies clàssica i alternativa



respectivament, i formen els enzims C5 convertasa. Aquestes C3b actuen com a lloc acceptor per a la C5, el qual es trenca per a formar l'anafilotoxina C5a i C5b, les quals inicien la formació del complex d'atac a la membrana (C5b-C9). Les activitats de les proteïnes biològicament actives i dels fragments proteics de les vies del complement ja s'han descrit prèviament a la taula 26³⁹⁷.

L'única associació clínica entre el dèficit hereditari de components del complex d'atac a la membrana i les malalties infeccioses és amb la malaltia causada per *Neisseria* i, particularment, amb el meningococ. Aquest complex és necessari per al sistema del complement per formar un canal lític en les *Neisseria*. La lisi extracel·lular és el principal mecanisme de destrucció d'aquests gèrmens, ja que són capaços de sobreviure intracel·lularment³⁹⁸. En aquelles àrees del món on la infecció meningocòccica és altament endèmica sembla haver-hi un dèficit de proteïnes del complex d'atac a la membrana^{399,400}. El dèficit hereditari d'algun dels components de la fracció terminal del complement s'ha correlacionat amb la presència de malaltia meningocòccica recurrent^{182,183,248,401} i amb una altra manifestació infreqüent de malaltia meningocòccica, com és la meningococcèmia crònica²⁴⁷. Però no només l'alteració de la fracció terminal del complement augmenta el risc d'infecció per meningococ: el dèficit de properdina, essencial per a una correcta activació del complement per la via alternativa, també s'ha implicat en malaltia meningocòccica fulminant deguda a serogrupos poc comuns¹⁸⁴.

c.1.3. El paper de la lectina unidora de manosa.

Recentment s'ha posat molt d'èmfasi en conèixer quin paper juga la tercera via d'activació del complement, la via de la lectina unidora de manosa (MBL) com a factor predisposant a patir malaltia meningocòccica. Tal i com s'ha comentat anteriorment, la MBL activa el complement a través de les serin-proteases associades a MBL (MASP-1 i MASP-2), la darrera de les quals trenca la C4 i la C2 i genera una C3 convertasa per una via independent a les immunoglobulines. A més, la MBL pot interaccionar directament amb les cèl·lules fagocítiques per a regular les seves funcions. Les concentracions sèriques de MBL estan determinades genèticament per la mutació de tres gens estructurals i 3 polimorfismes de la regió promotora. L'homozigosi per a qualsevol de les 3 mutacions estructurals redueix d'una manera important la concentració de MBL, i l'heterozigosi també redueix els nivells de MBL²¹³. El dèficit de MBL determinat genèticament predisposa a patir la infecció meningocòccica, i aquest dèficit pot ser més marcat en individus joves que en adults, la qual cosa explicaria la manca d'associació entre els nivells baixos de MBL i malaltia meningocòccica en algun estudi previ^{213,402}. La MBL pot unir-se als meningococs B i C i activar el complement si el LOS no està sialitzat. Per tant, la sialització del LOS meningocòccic és important en la regulació de la unió d'aquest bacteri a la superfície epitelial i endotelial. Un cop que s'ha unit a la

seva diana s'accelera l'activació del complement, la qual cosa deriva en un increment de la lisi del bacteri i és per això que es considera que la MBL pot tenir una influència significativa en la resposta de l'hoste a les infeccions per meningococ²¹³.

Els estudis sobre el paper de la MBL en la malaltia meningocòccica es contradiuen. En un estudi sobre 194 pacients, Hibberd i els seus col.laboradors van concloure que la via de la MBL era un factor crític determinant de la susceptibilitat per a patir malaltia meningocòccica, i que les diferents variants genètiques de la MBL podien explicar fins a una tercera part de tots els casos de malaltia¹⁹⁴. Aquests resultats s'oposen als del treball de Garred i els seus col.laboradors⁴⁰², practicats sobre un total de 99 pacients amb MM per serogrup B i C, en el qual van concloure que les variants al·lèliques no contribuïen a incrementar el risc de patir MM per serogrup B o C, i als del treball de Kuijper⁴⁰³, que va examinar 58 pacients amb malaltia meningocòccica per serogrup poc freqüents (X, Y, W135 i E29), i que també descartava l'associació entre els nivells de MBL i l'increment de risc de patir MM per serogrup poc freqüents.

Les variacions genètiques del gen de la MBL s'han implicat en altres processos infecciosos. Alguns autors han atribuït un paper protector a alguna d'aquestes variacions enfront infeccions greus, com la meningitis per *Mycobacterium tuberculosis*⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁶. Recentment s'ha implicat el dèficit de MBL en la durada dels episodis febrils neutropènics de nens amb càncer, i s'ha suggerit l'administració de MBL com a teràpia coadjuvant a la quimioteràpia en aquest tipus de pacients⁴⁰⁷.

c.1.4. La transferrina.

La transferrina és una glicoproteïna sintetitzada pel fetge amb una gran afinitat per al ferro. La seva funció normal és emmagatzemar i alliberar el ferro de les cèl.lules de l'hoste. Aquest segrestament de ferro que porta a terme la transferrina és un mecanisme de defensa antibacterià important, en tant que priva el meningococ d'adquirir el ferro necessari per al seu creixement. És una funció similar a la lactoferrina, la proteïna unidora del ferro que es troba al moc i a la llet materna. La transferrina augmenta de manera important quan s'esdevé la infecció sistèmica per part del meningococ o altres bacteris, en un intent de reduir el ferro disponible a l'organisme i evitar, així, el creixement bacterià³⁹⁶.

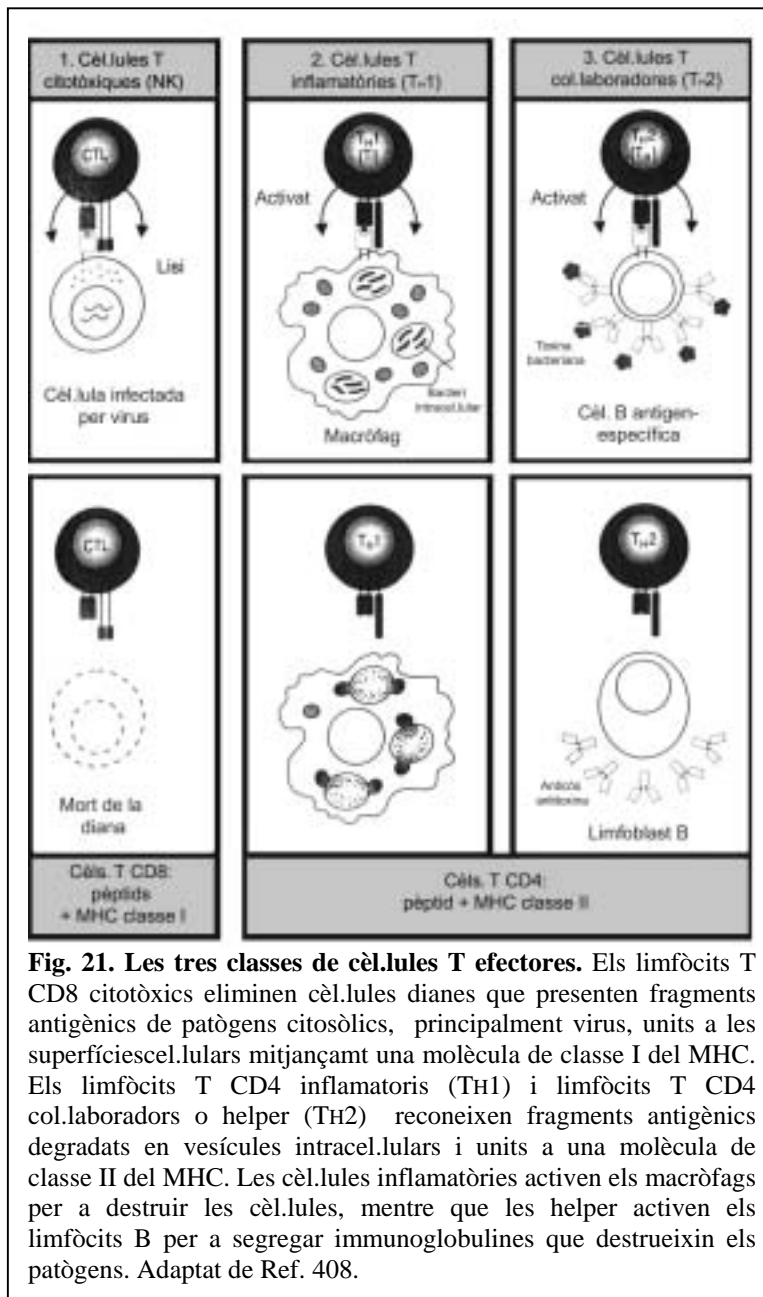
c.2. Mecanismes de defensa induïts o específics.

c.2.1. La resposta immunitària cel·lular.

El primer pas crucial en la resposta immunitària adaptativa és l'activació de les cèl·lules T. Un cop han completat el seu desenvolupament al timus, les cèl·lules T passen a la circulació sanguínia des d'on migren cap als òrgans limfoides perifèrics per tornar a recircular per la sang fins que troben el seu antígen. Les cèl·lules T que no han estat mai estimulades reben el nom de “*naive*”. Un cop estimulades, se les coneix com a cèl·lules T efectores. La immunitat mediatitzada per cèl·lules consta de respostes immunitàries que s'inicien quan l'antigen és reconegut per limfòcits T específics i en els quals els limfòcits també participen com a cèl·lules efectores. Les cèl·lules T segreguen citocines, les quals activen diferents poblacions de cèl·lules efectores. Hi ha diverses formes de respostes immunitàries mediatades per cèl·lules: les originades per limfòcits T citotòxics, la resposta de les cèl·lules agressores naturals o NK i les reaccions d'hipersensibilitat retardada.

Les respostes immunitàries adaptatives no es produeixen allà on el patògen ha iniciat el focus d'infecció, sinó als teixits limfoidals perifèrics (ganglis limfàtics, melsa, amígdals), als quals el patògen o els seus productes proteics hauran arribat a través de la limfa. Tots aquests òrgans limfoidals contenen un gran nombre de cèl·lules presentadores d'antígens “professionals” (macròfags i altres cèl·lules) que capturen l'antigen i l'uneixen a una molècula del complex major d'histocompatibilitat (MHC). Els limfòcits “*naive*” circulen contínuament pel flux sanguini dels òrgans limfàtics, fet que esdevé essencial per al contacte de l'antigen amb el limfòcit i la posterior activació cap a una cèl·lula T efectora. L'activació requereix, a més, un senyal co-estimulador proporcionat per un altre limfòcit T. La proliferació i diferenciació de cèl·lules depèn de la producció del factor de creixement de cèl·lules T anomenat IL-2 (interleucina-2), i que aquest s'uneixi al receptor d'IL-2 d'alta afinitat de la cèl·lula activada. Les cèl·lules T en les quals els receptors d'antigen s'uneixen amb aquest en absència de senyals co-estimuladors, no fabriquen IL-2 i esdevenen anèrgiques. Aquest doble requeriment de la unió de l'antigen amb el receptor i la co-estimulació ajuda a evitar que els limfòcits T “*naive*” responguin a antígens de les pròpies cèl·lules tissulars, les quals no tenen activitat co-estimuladora. Un cop una clona de cèl·lules T aconsegueix les funcions efectores, la seva prole pot impulsar qualsevol cèl·lula diana a mostrar l'antigen a la

seva superfície; això fa que les cèl.lules T efectores puguin reconèixer qualsevol cèl.lula que mostri l'antigen, bé sigui una cèl.lula presentadora d'antígens "professional" o no⁴⁰⁸.



Els limfòcits T efectores poden mediatitzar una gran varietat de funcions, la més important de les quals és la lisi de les cèl.lules infectades per part de limfòcits T citotòxics (CD8) i l'activació de macròfags a través dels limfòcits T CD4 inflamatoris (T_{H1}), juntament amb els quals constitueixen la immunitat mediada per cèl.lules. Els altres limfòcits T CD4 col.laboradors o *helper* (T_{H2}) són necessaris per a activar els limfòcits B en la producció d'anticòs i, d'aquesta manera, conduir la resposta immunitària humoral. A

la **figura 21** s'esquematitzen els tres tipus de cèl.lules T efectores i llurs capacitats d'interacció amb tres tipus de patògens. A part dels limfòcits T citotòxics existeix una població de limfòcits granulars, coneguda com cèl.lules agressores naturals o *natural killer* (cèl.lules NK), que habitualment lisen cèl.lules diana que mostren molècules no definides (o no tenen una molècula protectora), o cèl.lules cobertes per IgG específica. La lisi produïda per la cèl.lula NK utilitza els mateixos mecanismes que la lisi mediada pels limfòcits T citotòxics: per una banda, l'alliberament d'una proteïna amb funció de

porina, que produeix la lisi osmòtica de la cèl.lula diana; per altra banda, activant enzims que degraden l'ADN de la cèl.lula diana. Les cèl.lules NK s'activen per citocines produïdes per limfòcits T CD4. Com a resposta a concentracions elevades d'IL-2, les cèl.lules NK es diferencien cap a cèl.lules agressores activades per citocines que lisen cèl.lules diana d'una manera relativament indiscriminada⁴⁰⁹.

Finalment, en les reaccions d'hipersensibilitat retardada, les cèl.lules T activades segreguen factor de necrosi tumoral, el qual provoca que les cèl.lules endotelials reclutin leucòcits inflamatoris, i interferó- γ , que activa els macròfags per tal que destrueixin directament els microorganismes, inicia la resposta inflamatòria aguda i remodela els teixits⁴⁰⁹. A la **figura 22** es resumeixen les principals conseqüències de les reaccions immunitàries mediatitzades per cèl.lules, que originen un gran ventall de lesions immunopatològiques⁴¹⁰.

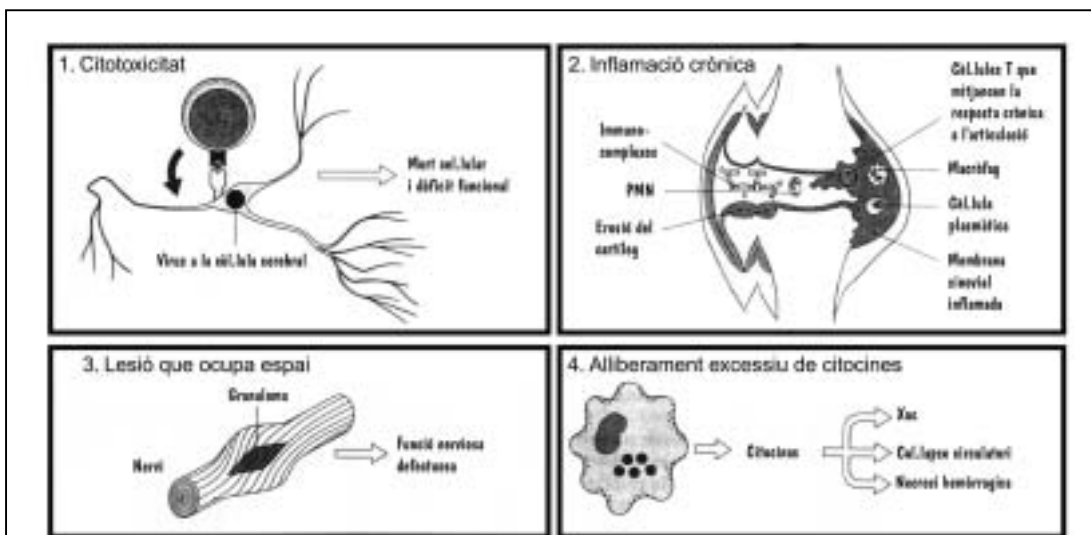


Fig. 22. Lesions immunopatològiques mediatitzades per cèl.lules.

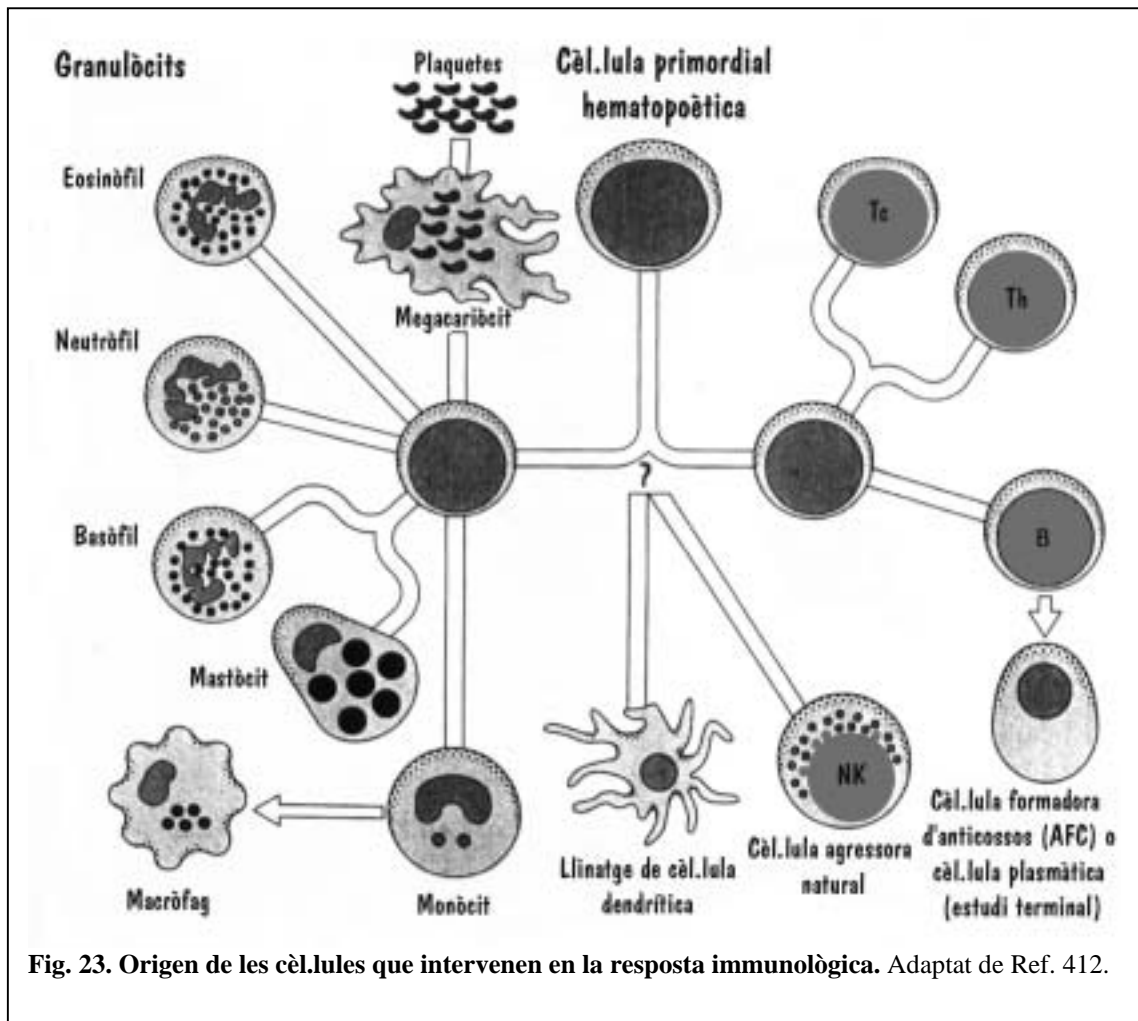
1. Les cèl.lules citotòxiques poden destruir algunes cèl.lules de l'hoste, infectades per virus, que són essencials per a la supervivència d'aquest.
2. La resposta pot dirigir-se cap als autoantígens (o fins i tot a infeccions críptiques no identificades o microorganismes comensals) fet que comporta una inflamació crònica.
3. La presència d'un granuloma pot originar una lesió voluminosa, capaç d'alterar la funció d'alguns teixits sensibles, com el cervell, la retina o els nervis.
4. L'alliberament excessiu de citocines pot originar diferents síndromes de lesió hística, com el xoc, el col.lapse circulatori o la necrosi hemorràgica de teixits sensibles.

Adaptat de Ref. 410.

c.2.2. La resposta immunitària humoral.

De totes les respostes immunològiques, l'existència o capacitat per a desenvolupar una resposta d'anticossos protectors enfront a *N. meningitidis* esdevé l'element fonamental en la defensa enfront la malaltia meningocòccica¹³⁷. Situacions com el dèficit de components del complement o l'esplenectomia, tot i que incrementen notablement el risc de patir MM, són responsables només d'una minoria de casos.

La principal funció de la resposta immunitària humoral és la destrucció dels microorganismes extracel·lulars, com el meningococ, i la prevenció de la disseminació de les infeccions intracel·lulars. Aquesta funció és portada a terme pels anticossos segregats pels limfòcits B⁴¹¹. El limfòcit B reconeix un antigen determinat, mitjançant una molècula receptora situada a la superfície. Aleshores la cèl·lula B es divideix i es diferencia cap a cèl·lula plasmàtica que produeix una gran quantitat de la molècula receptora i la segrega en forma soluble (aquesta forma rep el nom d'**anticòs**). L'anticòs s'unirà a l'antigen que ha activat inicialment la cèl·lula B. Per tant, els anticossos (Ac) o immunoglobulines (Ig) són molècules sèriques que constitueixen la forma soluble del receptor antigènic de les cèl·lules B³⁹⁵. En general, cada anticòs pot unir-se de manera específica només a un antigen (Ag). El limfòcit B representa aproximadament el 5 – 10% de la reserva limfoïdal circulant i es caracteritza per la presència d'Ig de membrana, sintetitzades per les pròpies cèl·lules B. La cèl·lula B madura o efectora té l'origen en la cèl·lula pluripotencial del moll de l'os (*stem cell*) (**Figura 23**, pàgina següent)⁴¹². A cada part de diferenciació, la cèl·lula va expressant els diferents marcadors de superfície fins a arribar a la forma madura. L'activació de cèl·lules B i diferenciació cap a cèl·lules secretores d'Ac és dirigida per l'Ag, i sol requerir un limfòcit T_H (helper). Aquest estimula, mitjançant l'alliberament de citocines, la diferenciació del limfòcit B cap a cèl·lula plasmàtica i, a la vegada, la diferenciació de l'isotip de la immunoglobulina resultant⁴¹³.



Els anticossos contribueixen a la immunitat a través de tres mecanismes principals (**Figura 24**, pàgina següent):

1) Neutralització: els virus i bacteris intracel·lulars es propaguen mitjançant la unió a molècules específiques de la seva cèl·lula diana. Els Ac s'uneixen al patògen i eviten aquesta unió (i per tant, l'adherència bacteriana).

2) Opsonització: en els bacteris extracel·lulars, els anticossos "embolcallen" aquests bacteris. Un cop units, són reconeguts per receptors específics de la seva porció Fc que es troben a la superfície de les cèl·lules fagocítiques, fet que n'activa la fagocitosi.

3) Activació del complement: els Ac units poden activar les proteïnes del complement. Les proteïnes del complement poden, a la vegada, opsonitzar el bacteri i unir-lo a receptors específics del complement de les cèl·lules fagocítiques per tal de fagocitar-lo. Altres components del complement atrauen més fagòcits al lloc de la infecció i, finalment, els components terminals del complement poden lisar directament

els microorganismes mitjançant la formació de porus a llurs membranes (complex d'atac a la membrana). El tipus de mecanisme efector dependrà de l'isotip d'Ac produït⁴¹¹.

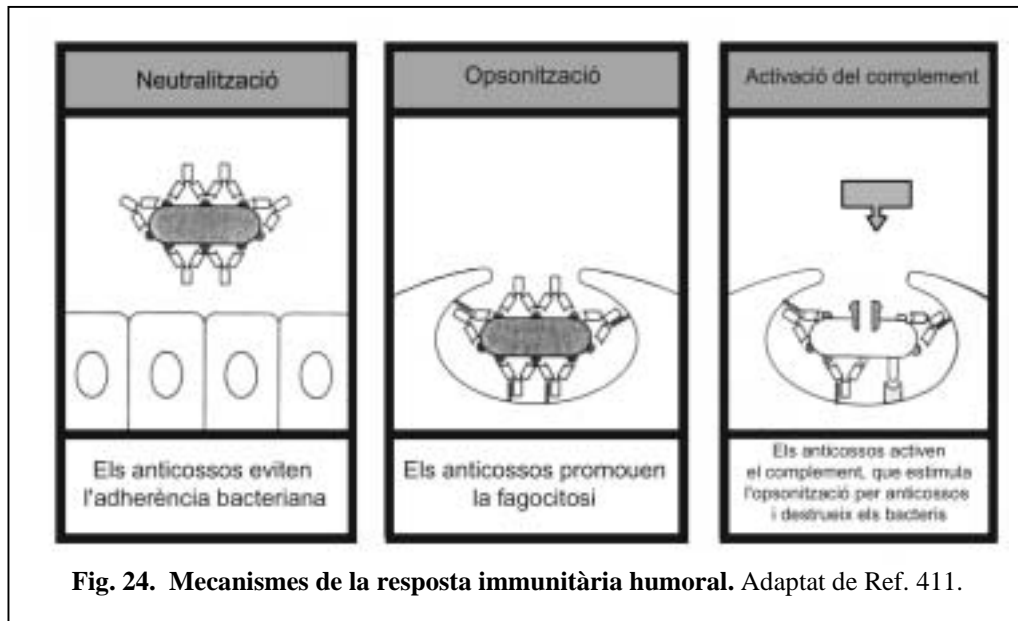


Fig. 24. Mecanismes de la resposta immunitària humoral. Adaptat de Ref. 411.

Tots els anticòsos tenen la mateixa estructura bàsica, però es diferencien en la regió que s'uneix a l'antigen (**figura 25**). Estan compostos per dos parells de cadenes polipeptídiques: un parell de **cadena pesada**(H) i un parell de **cadena lleugera** (L), unides per ponts disulfid. Hi ha 2 tipus de cadenes lleugeres, anomenades lambda (λ) i kappa (κ), però no s'han trobat diferències funcionals entre els anticòsos que contenen

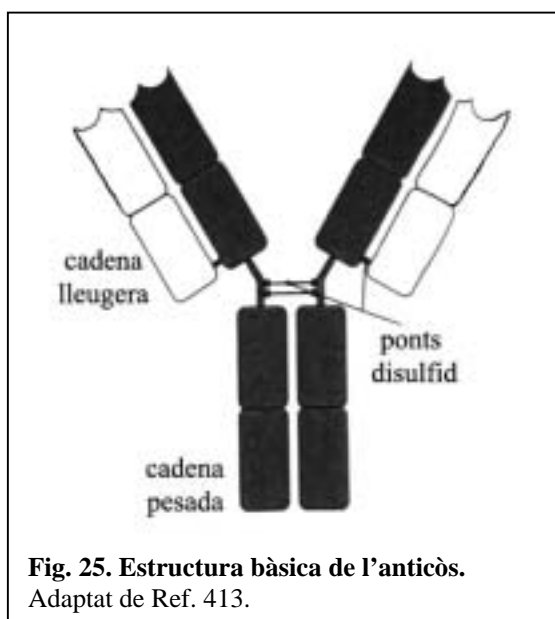
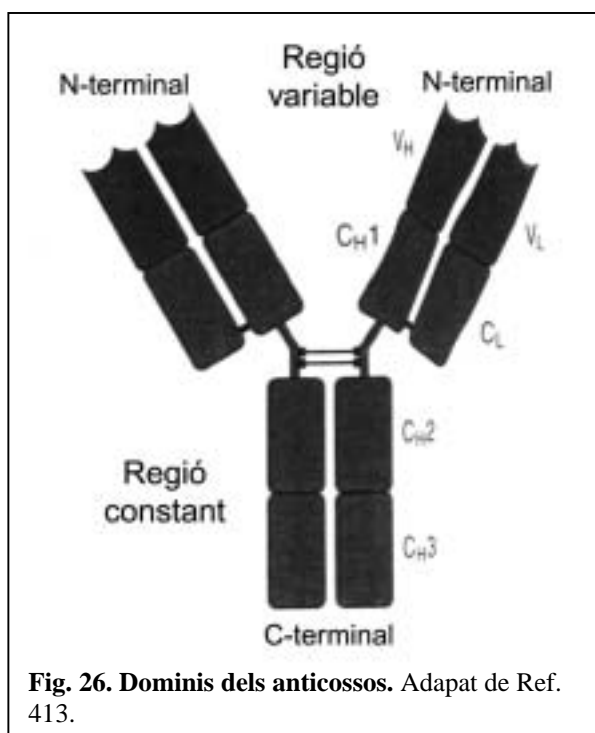


Fig. 25. Estructura bàsica de l'anticòs. Adaptat de Ref. 413.

una o altra cadena lleugera. En contrast amb aquest fet, hi ha 5 tipus de cadenes pesades que determinen l'activitat funcional de la molècula d'anticòs i que permeten de distingir aquests en 5 **isotips**: IgA (cadena pesada α), IgG (cadena pesada γ), IgM (cadena pesada μ), IgD (cadena pesada δ) i IgE (cadena pesada ϵ). Les molècules d'IgA i d'IgM poden formar agregats o polímers associats entre sí per una cadena polipeptídica anomenada **cadena J**. La IgA forma dímers i la IgM

forma pentàmers. Tant les cadenes pesades com les lleugeres es poden dividir en

subregions o **dominis**, cadascun dels quals té uns 110 aminoàcids de llargada amb un patró de seqüències d'aminoàcids que es repeteixen. Quan es comparen les seqüències obtingudes de diferents tipus d'anticossos es pot veure com les seqüències amino-terminals tant de les cadenes pesades com de les lleugeres canvia considerablement entre els diferents anticossos. La variabilitat de seqüències afecta només els primers 110 aminoàcids, corresponents a la primera subregió, mentre que les seqüències carboxi-terminals són constants entre les cadenes d'Igs, tant pesades com lleugeres, del mateix isotip. A aquestes subregions variables se les anomena **dominis V**, i a les subregions constants se les anomena **dominis C**. Per tant, els dos dominis de les cadenes lleugeres reben el nom de V_L i C_L , i els quatre dominis de les cadenes pesades reben el nom de V_H , C_{H1} , C_{H2} i C_{H3} (**Figura 26**). Per a un millor coneixement de l'estructura dels anticossos s'utilitzen proteases que trenquen les cadenes polipeptídiques per punts molt concrets. Quan s'utilitza papaina la molècula d'Ig resta dividida en tres parts principals: a) dos **fragments Fab** (*Fragment antigen binding*), idèntics, són els que s'uneixen a l'antigen i b) un **fragment Fc** (*Fragment crystallizable*), que cristal·litza fàcilment i reacciona amb altres elements del sistema immunitari (fagòcits o molècules del complement). Cada fragment Fab està constituït per una cadena lleugera sencera (V_L i C_L) i pels dominis V_H i C_{H1} de la cadena pesada, mentre que el fragment Fc correspon als dominis C_{H2} i C_{H3} emparellats^{413,414}.



El lloc exclusiu d'unió dels antigens és la cara aminoàcid-terminal (N-terminal) dels dominis variables de les cadenes lleugeres i pesades (V_L i V_H). El nombre i tipus d'enllaços que es formen entre aquestes cadenes i els corresponents àtoms de l'antigen (l'**epítip**) determinen l'afinitat intrínseca (K_a) dels llocs combinants per a l'epítip. Tanmateix, la unió ve determinada per altres factors que contribueixen a l'estabilitat de la interacció Ag-Ac. En primer lloc,

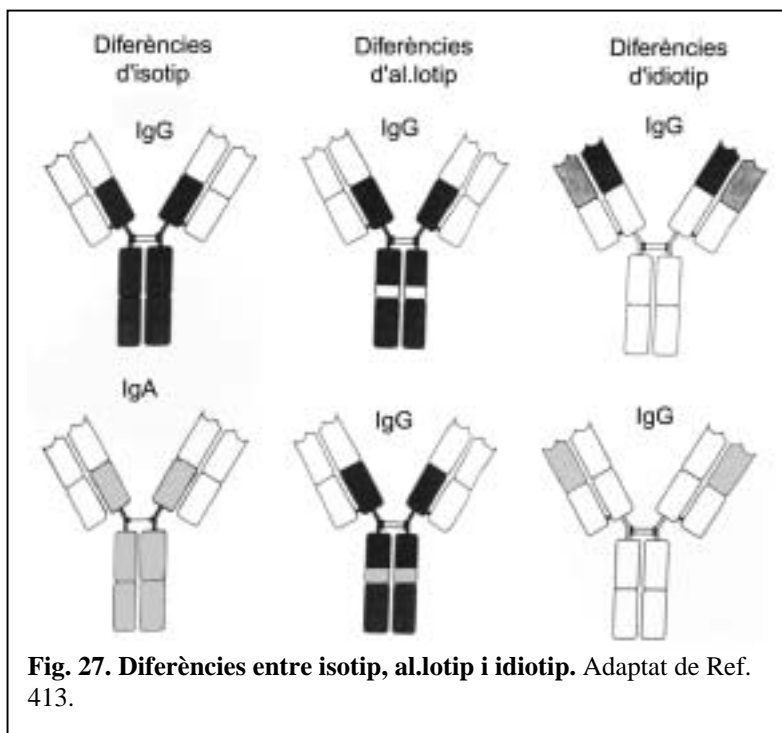
L'efecte multivalència dels Ac: la major part de patògens tenen epítops repetits. L'Ac es pot unir bivalentment amb l'Ag perquè té almenys 2 llocs de combinació. L'avidesa d'aquesta interacció pot ser molt més alta que la pròpia afinitat intrínseca de cada lloc de combinació individual amb un únic epítop en particular. En segon lloc, l'efecte de la flexibilitat: si els Ac fossin rígids hi hauria poca possibilitat d'unions multivalents. La relativa flexibilitat dels Ac i del final de la regió "frontissa" relaxa l'estructura i fa disminuir l'energia que cal per a establir enllaços multivalents. En tercer lloc, l'efecte de la mida: per la multivalència poden unir-se a més d'un Ag i provocar reaccions creuades entre dues molècules d'Ag (sobretot si aquests tenen molta càrrega elèctrica, com per exemple les superfícies cel·lulars), que serà tant o més forta segons la càrrega dels antigens. La mida de l'Ac, que separa la màxim els llocs d'unió, disminueix aquest efecte. Finalment, l'efecte de la diversitat d'Ac: l'Ac forma una població de diferents Ac contra una gran varietat d'epítops d'aquest Ag formant Ac addicionals que s'uneixen de manera creuada a diferents epítops. Per tant, és evident que la diversitat de la resposta en els Ac, combinada amb la multivalència, flexibilitat i mida dels Ac, maximitza la possibilitat que múltiples molècules d'Ac puguin unir-se de manera estable a un Ag determinat fins i tot quan l'afinitat intrínseca dels llocs de combinació individuals és relativament baixa⁴¹⁴.

Els anticossos poden reconèixer diferències d'aminoàcids en les cadenes d'altres

immunoglobulines.

Aquest fet els confereix variabilitat genètica de tres tipus: isotípica, al·lotípica i idiotípica.

La variació **isotípica** es refereix a les diferents classes i subclasses de cadenes pesades i lleugeres. Els diferents isotips es troben presents a tots els membres sans d'una mateixa espècie.



Existeixen també anticossos que reconeixen diferències entre els anticossos d'una mateixa espècie i que són degudes a variació genètica o polimorfisme. Aquestes variants al·lèliques reben el nom d'**al·lotips** i representen diferències polimòrfiques en els gens que codifiquen les regions constants de les cadenes pesades i lleugeres. A diferència dels anticossos antiidiotip, els anticossos anti-al·lotip reconeixen Igs d'un isotip particular només en alguns membres de l'espècie. Finalment, poden existir diferències a nivell dels gens que codifiquen les regions variables d'un determinat isotip d'anticòs, fet que rep el nom d'**idiotip**. Les variacions idiotípiques són específiques de cada molècula d'anticòs. A la **figura 27** de la pàgina anterior s'esquemmatitzen les diferències entre isotips, al·lotips i idiotips.

Cada isotip d'immunoglobulina ocupa un lloc específic a l'organisme humà i té un paper específic en la defensa del cos enfront els patògens extracel·lulars i els seus productes tòxics. Els anticossos IgM es troben principalment a la sang i estan especialitzats en activar el complement d'una manera eficient un cop s'han unit a l'antigen. Els anticossos IgG es troben a la sang i als fluids extracel·lulars, on poden neutralitzar toxines, virus i bacteris, opsonitzar aquests per a la fagocitosi i activar el sistema del complement. L'opsonització és el paper més important de la IgG. Els anticossos IgA es troben a les superfícies mucoses i són transportats de manera selectiva a través dels epitelis, com per exemple, el lumen del budell, on neutralitza virus i toxines, o l'epiteli respiratori alt, on evita el pas de bacteris cap a la sang. Les IgA no poden activar el complement. La major part d'anticòs IgE està ancorada a les superfícies dels mastòcits que es troben just per sota de les superfícies corporals, de manera que els antígens que s'uneixen a aquesta IgE activen les reaccions de defensa locals⁴¹¹.

Cada població de limfòcits mostra una combinació particular de proteïnes de superfície cel·lular amb funcions també particulars, la qual cosa suggereix que aquestes proteïnes estan implicades d'una manera directa amb la funció de la cèl·lula. Aquestes molècules de superfície es van anomenar inicialment **antígens de diferenciació**. Quan un grup d'anticossos monoclonals reconeix el mateix antigen de diferenciació, aquest rep el nom de **clusters de diferenciació** o **CD**, seguit d'un número assignat arbitràriament. Tot i que inicialment es va utilitzar aquesta nomenclatura únicament per als antígens de superfície dels limfòcits, actualment els marcadors CD es defineixen com a molècules de la superfície cel·lular de leucòcits i plaquetes, que poden distingir-

se amb l'ajut d'anticossos monoclonals i diferenciar així les diferents poblacions cel·lulars⁴¹².

La **figura 28**, a la pàgina següent, mostra, de manera resumida, la resposta immunològica humoral enfront els antígens bacterians⁴¹⁵. Els bacteris extracel·lulars es multipliquen normalment fora de les cèl·lules hoste i romanen al fagosoma després de la ingestió per part dels macròfags. Els macròfags digereixen aquests bacteris extracel·lulars i presenten els antígens peptídics bacterians a llurs superfícies mitjançant molècules del MHC tipus III. El complex MHC classe II-Ag associat activa els limfòcits T helper (CD4) els quals, a la vegada, estimulen la proliferació de cèl·lules B que produeixen anticossos que reconeixen aquest antígen en particular. Paral·lelament, una altra classe de cèl·lules T helper activa els macròfags per a augmentar la digestió. Els bacteris intracel·lulars, en canvi, creixen a l'interior de les cèl·lules hoste i s'escapen del fagosoma cap al citosol del macròfag. Els macròfags processen els antígens dels patògens bacterians intracel·lulars de manera diferent. Aquests antígens peptídics són presentats associats a una MHC de classe I i activen els limfòcits T citotòxics (CD8). Els limfòcits T citotòxics reconeixen i lisen les cèl·lules de l'hoste infectades per bacteris que produeixen aquell antígen. Altres cèl·lules presentadores d'antígens, a més dels macròfags, són les cèl·lules de Langerhans (pell), les cèl·lules de Kupffer (fetge), les cèl·lules dendrítiques esplèniques (melsa). Aquestes cèl·lules actuen d'una manera semblant en l'estimulació de les respostes immunes^{396,415}.

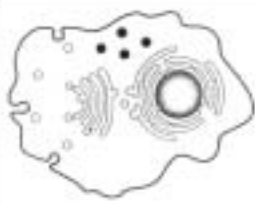
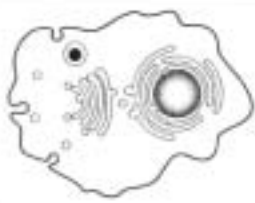

	a. Patògens citosòlics	b. Patògens intracel·lulars	c. Patògens extracel·lulars i toxines
			
Degradat a	Citoplasma	Vesícules acidificades	Vesícules acidificades
Pèptids units a	MHC classe I	MHC classe II	MHC classe II
Presentats a	Cèl·lules T CD8	Cèl·lules T CD4	Cèl·lules T CD4
Efecte de la presentació cel·lular	Mort cel·lular	Activació de macròfags per a matar els bacteris intracel·lulars i paràsits	Activació de cèl·lules B que segreguin Ig per a eliminar bacteris extracel·lulars i toxines

Fig. 28. Activació de les cèl·lules efectores segons la localització dels patògens. Dibuix a: tots els virus i alguns bacteris es repliquen al compartiment citosòlic. Dibuix b: altres bacteris i alguns paràsits són engolits en endosomes, habitualment a través de cèl·lules fagocítiques, i són capaços de proliferar dins d'ells. Dibuix c: les proteïnes dels patògens extracel·lulars poden entrar al sistema vesicular de les cèl·lules mitjançant la unió a molècules de superfície i l'endocitosi posterior. Adaptat de Ref. 415.

c.2.3. Les citocines.

Les citocines són una família de mediadors proteics tant de la immunitat humoral com de l'adquirida. Molts tipus cel·lulars produeixen les mateixes citocines i, a la vegada, una mateixa citocina pot actuar sobre molts tipus de cèl·lules. En general, les citocines es sintetitzen com a resposta a estímuls inflamatoris i actuen a nivell local de manera autocrina o paracrina, unint-se a receptors d'alta afinitat de les cèl·lules diana. Per a alguns tipus de cèl·lules, les citocines actuen com a factors de proliferació⁴¹⁶. Atenent la seva acció principal es poden classificar les citocines en quatre grups (**taula 28**, pàgina següent).

El primer grup està format per citocines que mitjancen en la immunitat innata. Inclou els interferons de tipus I antivirals i les citocines pro-inflamatòries: factor de necrosi tumoral (TNF o $TNF\alpha$), interleucina (IL) – 1, IL- 6, i la família de les quimiocines, unes citocines de descobriment recent, capaces d'estimular el moviment dels leucòcits i el moviment dirigit o quimiotaxi. La principal font d'aquestes molècules és el fagòcit mononuclear.

El segon grup de citocines deriva dels limfòcits T CD4 estimulats per l'antigen i serveixen per a regular l'activació, proliferació i diferenciació de les cèl.lules T i B. Aquest grup inclou la IL-2 (el principal factor de proliferació de la cèl.lula T), la IL-4 (principal reguladora de la síntesi d'IgE), i el factor transformador del creixement- β , que inhibeix les respostes dels limfòcits.

El tercer grup de citocines, produïdes per limfòcits T CD4⁺ i CD8⁺ activats per l'antigen, serveix per a activar els leucòcits inflamatoris i sotmetre aquestes cèl.lules efectores al control dels limfòcits T. En aquest grup s'hi inclouen l'interferó- γ (IFN γ) (principal activador dels fagòcits mononuclears), la limfotoxina (anomenada també TNF β , activadora de neutròfils), la IL-10 (reguladora negativa de la funció del fagòcit mononuclear), la IL-5 (activadora dels eosinòfils), i la IL-12 (produïda pels fagòcits mononuclears, que actua com a estimuladora de les cèl.lules NK i limfòcits T). Actualment s'investiga en l'aïllament d'un factor inhibidor de la migració (MIF), citocina que retindria els leucòcits a la zona inflamatòria.

El quart grup consta de citocines derivades de les cèl.lules estromals medul.lars i de cèl.lules T, que estimulen la proliferació de progenitors de la medul.la òssia, per la qual cosa proporcionen una font de leucòcits inflamatoris addicionals. És el grup dels factors d'estimulació de colònies (CSF) i inclou, a més, la IL-3 i la IL-7.

Taula 28. Principals citocines i les seves funcions.

Grup 1. Mediadors de la immunitat innata.				
<i>Citocina</i>	<i>Nombre de gens</i>	<i>Cèl.lula que la produeix</i>	<i>Cèl.lula diana</i>	<i>Efectes bàsics a cada cèl.lula diana</i>
IFN tipus I	\cong 20 IFN- α ; 1 IFN- β	Fagòcit mononuclear (α), fibroblasts cultivats (β); altres cèl.lules	Totes Cèl.lules NK	Antiviral, antiproliferativa, augmenta l'expressió de classe I del MHC Activació
TNF o TNF α	1	Fagòcit mononuclear, cèl.lula T	Neutròfil Cèl.lula endotelial Hipotàlem Fetge Múscul, greix Timòcit	Activació (inflamació) Activació (inflamació, coagulació) Febre Reactants de fase aguda (proteïna A de l'amiloid) Catabolisme (caquèxia) Co-estimulador
IL-1	2 (IL-1 α , IL-1 β)	Fagòcit mononuclear, altres	Timòcit Cèl.lula endotelial Hipotàlem Fetge Múscul, greix	Co-estimulador Activació (inflamació, coagulació) Febre Reactants de fase aguda (proteïna A de l'amiloid) Catabolisme (caquèxia)

IL-6	1	Fagòcit mononuclear, cèl.lula endotelial, limfòcit T	Timòcit Cèl.lula B madura Fetge	Co-estimulador Proliferació Reactants de fase aguda (fibrinogen)
Quimiocines	20 gens relacionats	Fagòcit mononuclear, cèl.lula endotelial, fibroblast, limfòcit T, plaqueta	Leucòcits	Quimiotaxi i activació dels leucòcits
Grup 2. Mediadors de l'activació, proliferació i diferenciació dels limfòcits.				
<i>Cítocina</i>	<i>Nombre de gens</i>	<i>Cèl.lula que la produeix</i>	<i>Cèl.lula diana</i>	<i>Efectes bàsics a cada cèl.lula diana</i>
IL-2	1	Limfòcits T	Limfòcit T Cèl.lula NK Limfòcit B	Proliferació; producció de citocines Proliferació, activació Proliferació, síntesi d'anticossos
IL-4	1	Cèl.lules T CD4 ⁺ , mastòcits	Limfòcit B Fagòcit mononuclear Limfòcit T	Canvi d'isotip a IgE Inhibeix l'activació Proliferació
Factor transformador del creixement-β	Diversos	Limfòcits T, fagòcit mononuclear, altres	Limfòcit T Fagòcit mononuclear Altres tipus de cèl.lules	Inhibeix l'activació i la proliferació Inhibeix l'activació Regula l'activació
Grup 3. Mediadors de l'activació, proliferació i diferenciació dels leucòcits inflamatoris.				
<i>Cítocina</i>	<i>Nombre de gens</i>	<i>Cèl.lula que la produeix</i>	<i>Cèl.lula diana</i>	<i>Efectes bàsics a cada cèl.lula diana</i>
IFN-γ o IFN tipus II	1	Cèl.lula T, cèl.lula NK	Fagòcit mononuclear Cèl.lula endotelial Cèl.lula NK Totes	Activació Activació Activació Augment de molècules de classe I i II del MHC
Limfotoxina o TNF-β	1	Cèl.lula T	Neutròfil Cèl.lula endotelial Cèl.lula NK	Activació Activació Activació
IL-10	1	Cèl.lula T	Fagòcit mononuclear Limfòcit B	Inhibició Activació
IL-5	1	Cèl.lula T	Eosinòfil Limfòcit B	Activació Proliferació i activació
IL-12	2	Macròfags	Cèl.lules NK Limfòcits T	Activació Activació (proliferació i diferenciació)
Factor inhibidor de la migració	?	Limfòcit T	Fagòcit mononuclear	Conversió de l'estat de mobilitat al d'immobilitat
Grup 4. mediadors de la proliferació i diferenciació dels leucòcits immadurs.				
<i>Cítocina</i>	<i>Nombre de gens</i>	<i>Cèl.lula que la produeix</i>	<i>Cèl.lula diana</i>	<i>Efectes bàsics a cada cèl.lula diana</i>
IL-3	1	Cèl.lula T	Progenitora immadura	Proliferació i diferenciació de totes les línies cel.lulars
IL-7	1	Fibroblast, cèl.lules estromals del moll d'os	Progenitora immadura	Proliferació i diferenciació a limfòcits B

CSF de granulòcits-macròfags	1	Limfòcit T, fagòcit mononuclear, cèl.lula endotelial, fibroblast	Progenitora immadura Progenitora compromesa*	Proliferació i diferenciació de totes les línies cel.lulars Diferenciació de granulòcits i de fagòcits mononuclears
CSF de macròfags	1	Fagòcit mononuclear, cèl.lula endotelial, fibroblast	Progenitora compromesa*	Diferenciació a fagòcit mononuclear
CSF de granulòcits	1	Fagòcit mononuclear, cèl.lula endotelial, fibroblast	Progenitora compromesa*	Diferenciació a fagòcit mononuclear

IFN: interferó; cèl.lula NK: cèl.lula agressora natural o *natural killer*; MHC: complex major d'histocompatibilitat; TNF: factor de necrosi tumoral; IL: interleucina; CSF: factor estimulator de colònies; *: progenitora compromesa és la que ja es diferencia cap a una línia cel.lular concreta (granulòcit, macròfag). Adaptat de Ref. 416.

Per tant, les citocines tenen moltes funcions que són crítiques per a la defensa de l'hoste enfront dels patògens i uneixen la immunitat específica i la innata. Les citocines també regulen la magnitud i la naturalesa de les respostes immunitàries, en tant que influeixen en la proliferació i diferenciació dels limfòcits. Finalment, les citocines proporcionen uns importants mecanismes d'amplificació per a eliminar l'antigen. Si s'esdevé una producció o acció excessiva de les citocines es pot produir lesió tissular i fins i tot la mort de l'individu. Aquest és el cas del xoc sèptic secundari a la infecció per gramnegatius i, en particular pel meningococ, en el qual el lipo-oligo-sacàrid indueix una cascada de citocines que causa inflamació local, efectes sistèmics i pot conduir a la mort per xoc sèptic (**Figura 29**, pàgina següent). L'administració de citocines o d'alguns dels seus inhibidors pot ésser una bona manera de modificar les respostes biològiques associades a les malalties⁴¹⁶.

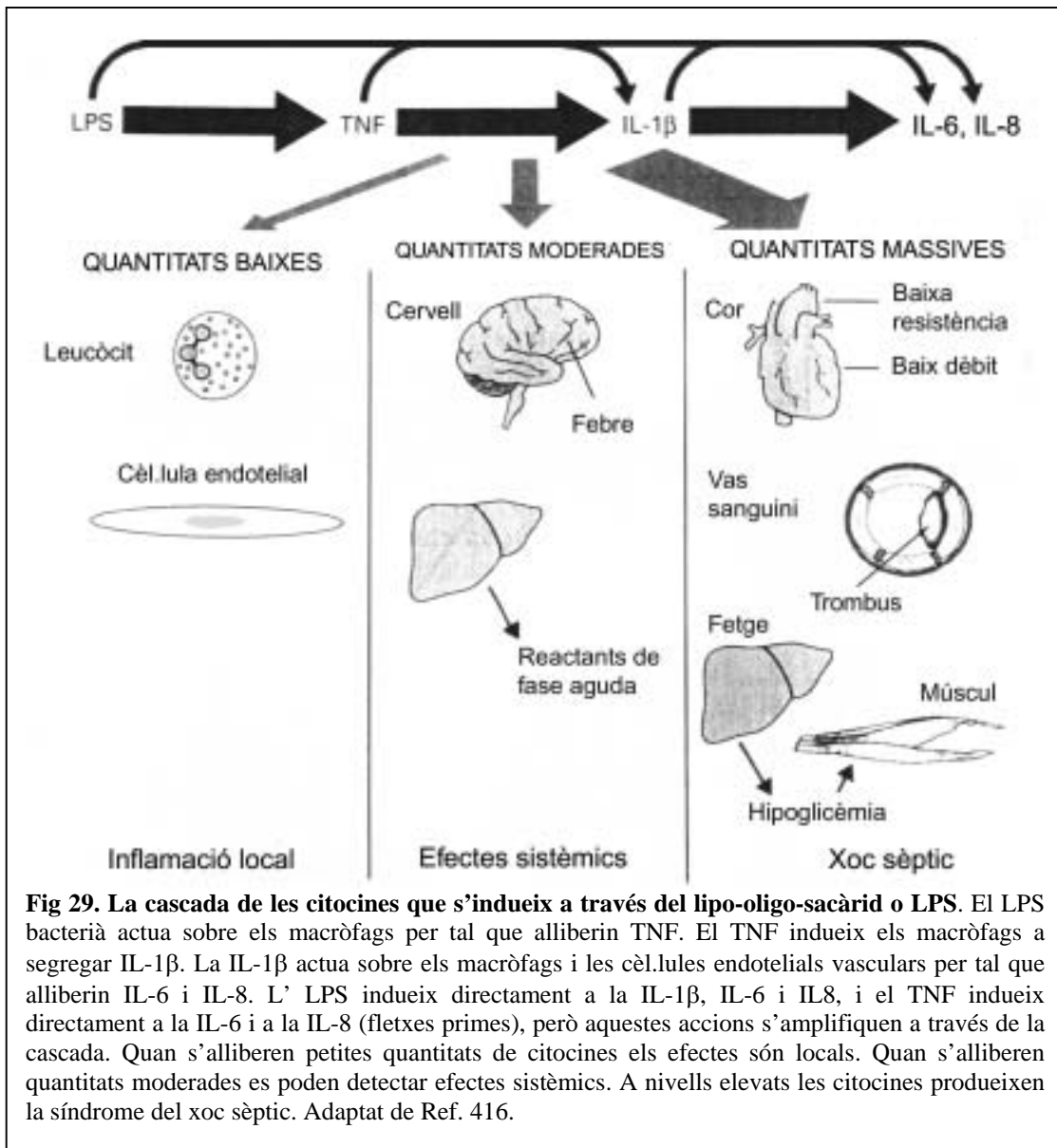


Fig 29. La cascada de les citocines que s'indueix a través del lipo-oligo-sacàrid o LPS. El LPS bacterià actua sobre els macròfags per tal que alliberin TNF. El TNF induïx els macròfags a segregar IL-1 β . La IL-1 β actua sobre els macròfags i les cèl.lules endotelials vasculars per tal que alliberin IL-6 i IL-8. L' LPS induïx directament a la IL-1 β , IL-6 i IL-8, i el TNF induïx directament a la IL-6 i a la IL-8 (fletxes primes), però aquestes accions s'amplifiquen a través de la cascada. Quan s'alliberen petites quantitats de citocines els efectes són locals. Quan s'alliberen quantitats moderades es poden detectar efectes sistèmics. A nivells elevats les citocines produeixen la síndrome del xoc sèptic. Adaptat de Ref. 416.

RESUM

El cos humà resisteix la infecció per part de microorganismes patògens de moltes maneres. En primer lloc, les defenses innates exclouen els agents infecciosos o els destrueixen en el primer contacte. Si els patògens aconseguïen establir una infecció, en les fases inicials d'aquesta les respostes no adaptatives tenen una importància cabdal, en tant que controlen la infecció i la mantenen aturada fins que s'hagi pogut generar una resposta immunològica adaptativa. La immunitat adaptativa triga alguns dies a desenvolupar-se, fins que els limfòcits T i B trobin el seu antígen específic, proliferin i es diferenciïn en cèl.lules efectores. La resposta dels limfòcits B

dependents de cèl.lules T no es poden iniciar fins que els limfòcits T antígen-específics han proliferat i diferenciat. Les tres fases de la immunitat es desenvolupen amb el mateix mecanisme efector bàsic, l'únic que canvia és el mecanisme de reconeixement (**Taula 29**).

Taula 29. Fases de la resposta immunològica			
	Immediata (0 – 4 hores)	Precoç (4 – 96 hores)	Tardana (> 96 hores)
	No específica Innata No memòria No LT específics	No específica + específica Induïble No memòria No LT específics	Específica Induïble Memòria LT específics
Funcions de barrera	Pell, epitelis	Inflamació local (C5a) TNF α local	IgA intraluminal IgE dels mastòcits
Resposta a patògens extracel.lulars	Fagòcits Via alternativa del complement	Proteïna unidora de manosa PCR Anticossos inde-pendents de LT + complement	IgG i cèl.lules portadores de receptors Fc IgG, IgM + via clàssica del complement
Resposta a bacteris intracel.lulars	Macròfags	Activació de macròfags independent de LT IL-1, IL-6, TNF α	Activació de macròfags dependent de LT per part de l'IFN- γ
Resposta a cèl.lules infectades per virus	Cèl.lules NK	IFN- α i IFN- β Cèl.lules NK activades per IFN	Cèl.lules T citotòxiques IFN- γ

Adaptat de Ref. 417.

Un cop s'ha esdevingut la resposta immunològica adaptativa, habitualment la infecció passa a ser controlada o eliminada, i s'instaura un estat d'immunitat protectora. Aquest estat el confereixen les cèl.lules efectores i molècules produïdes en la resposta inicial, i la memòria immunològica. La memòria immunològica es manifesta com una capacitat intensificada de respondre a patògens que han estat en contacte amb l'hoste i posteriorment eliminats. És una propietat dels limfòcits B i T de memòria, capaços de transferir memòria a les cèl.lules *naïve*. Tanmateix, el mecanisme precís de la memòria immunològica, que esdevé un punt clau en la immunitat adaptativa, roman encara poc aclarit. La inducció artificial d'immunitat protectora, incloent memòria immunològica mitjançant vacunes, és l'aplicació més important de la Immunologia en el camp de la Medicina⁴¹⁷.

2. RECEPTORS Fc.

- a) INTRODUCCIÓ.
- b) NOMENCLATURA.
- c) FUNCIONALISME.

a) INTRODUCCIÓ.

La interacció dels complexos antigen (Ag)-anticòs (Ac) o immunocomplexos (ImC) amb les cèl.lules del sistema immune origina una gran varietat de respostes que van des de funcions efectores, tals com citotoxicitat dependent d'anticossos, degranulació de mastòcits, o fagocitosi, fins a senyals immunomoduladors, tals com la regulació de la proliferació de limfòcits i secreció d'anticossos. Totes aquestes interaccions s'inicien a partir de la unió del domini Fc dels Ac o ImC a receptors especialitzats de la superfície cel.lular de les cèl.lules hematopoètiques. Actualment està ben establert que la diversitat de respostes cel.lulars activades per anticossos i immunocomplexos és una conseqüència de l'heterogeneïtat estructural dels receptors Fc⁴¹⁸. Els receptors Fc (FcR) comprenen una família de molècules que s'uneixen a la porció o domini Fc de les molècules d'Ig. Les diferents cèl.lules accessòries porten FcR per a Ac de diferents isotips, i l'isotip de l'Ac determina així quina cèl.lula accessòria s'ha d'activar per a la resposta que s'ha de donar⁴¹¹.

Els avenços en l'anàlisi estructural dels gens i proteïnes dels receptors Fc ha permès de definir millor l'heterogeneïtat, de manera que s'ha pogut obtenir el clonatge molecular dels receptors per a la IgG (FcγR) i la IgE (FcεR). Aquest estudis indiquen que aquestes molècules s'han desenvolupat a partir d'un precursor comú, a través de la duplicació de gens, motiu pel qual tenen semblances estructurals i funcionals. Els receptors Fc tenen en comú uns dominis units per lligands relacionats estructuralment, però es diferencien en els dominis transmembrana i intracel.lulars, els quals, probablement, mitjancen els senyals intracel.lulars. Els FcR més ben clonats actualment són el FcγR i el FcεR d'alta afinitat. El receptor Fc de baixa afinitat per a la IgE (FcεR, CD23) té una estructura totalment diferent del FcγR i el Fcε d'alta afinitat i, a més, la unió d'aquest receptor a la IgE no s'ha demostrat que estigui implicada en cap funció efectora en la immunitat humoral, per la qual cosa no es considera d'aquest grup. Els

receptors Fc γ R i Fc ϵ R tenen, a més, una subunitat proteica comuna. La **figura 30** mostra els diferents receptors Fc per als diferents isotips d'Igs, que s'expressen en diverses cèl.lules accessòries.

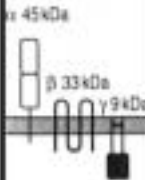
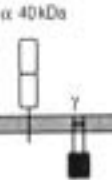
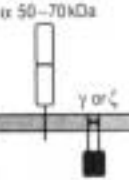
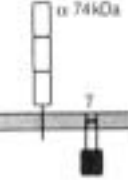

Receptor	Fc ϵ R1	Fc γ R1I (CD32)	Fc γ R1II (CD16)	Fc γ R1 (CD64)	Fc ϵ R2 (CD23)
Estructura					
Unió	IgE	IgG1	IgG1	IgG1	IgE, baixa afinitat
Ordre d'afinitat		1) IgG1 2) IgG3 = IgG4 3) IgG2	IgG1 = IgG3	1) IgG1 2) IgG3 = IgG4 3) IgG2	
Tipus cel.lular	Mastòcits	Macròfags Neutròfils Eosinòfils Plaquetes Limfòcits B	Cèl.lules NK Neutròfils Eosinòfils Macròfags	Macròfags Neutròfils Eosinòfils	Eosinòfils Cèls. B actives Cèls. foliculars dendrítiques

Fig 30. Els diferents receptors per a la regió Fc dels diferents isotips d'immunoglobulines s'expressen en diferents cèl.lules accessòries. Adaptat de Ref. 411.

b) NOMENCLATURA.

Els FcR es defineixen per l'especificitat d'isotip d'Ig: el receptor de la IgG rep el nom de Fc γ R, el receptor de la IgE rep el nom de Fc ϵ , etc. Dins d'un mateix isotip, els receptors estructuralment diferents es distingeixen amb xifres romanes. Així, actualment es coneixen tres grups de Fc γ R (Fc γ RI, Fc γ RII i Fc γ RIII), i dos grups de Fc ϵ R (Fc ϵ I i Fc ϵ II). Els diferents gens dins d'un mateix grup (estructuralment relacionats) es designen amb lletres A, B, C... i si es coneixen al.lels, es designen amb superíndexs (p.ex. A^{HR}). Les diferents transcripcions d'un mateix gen es designen com a a1, a2,.. b1, b2,... Finalment, la subunitat proteica comuna es designa amb una lletra grega: Fc γ RIIIA α , Fc γ RIIIA γ ⁴¹⁸.

El Fc γ R inclou el receptor d'alta afinitat Fc γ RI i els receptors de baixa afinitat Fc γ RII i Fc γ RIII. El Fc γ RII està codificat, en els humans, per tres gens homòlegs:

Fc γ RIIA, Fc γ RIIB i Fc γ RIIC (a diferència dels murins, en què està codificat per un sol gen). Del gen Fc γ RIIB s'han identificat tres còpies que codifiquen proteïnes amb un domini extracel.lular i transmembrana idèntic, però amb dominis citoplasmàtics diferents: són els b1, b2 i b3. El Fc γ RIII està codificat per dos gens a l'home: IIIA i IIIB. Al gen IIIA se li han associat diferents subunitats proteïques que es designen com a IIIA α , IIIA γ i IIIA ζ . El gen IIIB codifica una proteïna lligada a GPI. El Fc ϵ R d'alta afinitat és el Fc ϵ RI i està format per 3 subunitats: Fc ϵ RI α , Fc ϵ RI β i Fc ϵ RI γ . El Fc ϵ RII és un receptor de baixa afinitat per a la IgE i és estructuralment homòleg a les proteïnes unidores de lectina⁴¹⁸. A la **taula 30** es detallen els FcR més ben coneguts (Fc γ R i Fc ϵ RI), conjuntament amb les seves subunitats, noms alternatius, especificitats per a anticossos monoclonals, localització cromosòmica i especificitats d'unió.

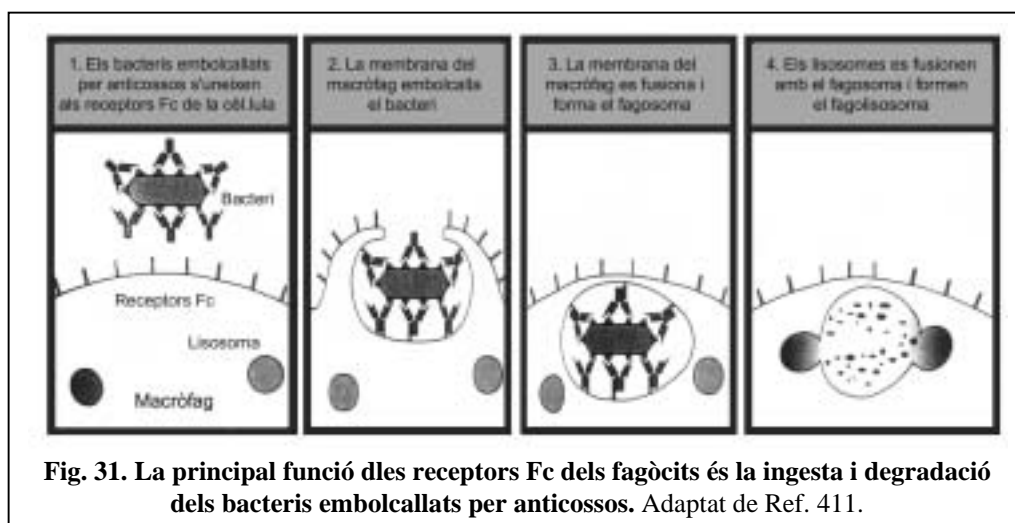
Taula 30. Estructura, gens i còpies dels principals FcR									
Nom actual	Altres noms	CD	Mabs	Cromo-soma	Gens	Allels	Trans-cripció o còpia	Afinitat per a IgG (K _a)	Especi-ficitat d'IgG
Fc γ RI	--	CD64	32.3, 22	1q	1	2	2	10 ⁸ -10 ⁹	1 = 3 > 4 >> 2
Fc γ RIIA	Fc γ RIIa	CD32	2E1, CIKM5, IV.3, 41H16	1q23	1	2 (HR, LR)	2	< 10 ⁷	1 = 3 >> 2, 4
Fc γ RIIB	Fc γ RIIb, Fc γ RIIC	CD32	2E1, CIKM5, IV.3, 41H16	1q23	1	?	3 (b1, b2 i b3)	< 10 ⁷	1 = 3 >> 2, 4
Fc γ RIIC	Fc γ RIIa, Fc γ RIIB	CD32	2E1, CIKM5, IV.3, 41H16	1q23	1	?	> 1	< 10 ⁷	1 = 3 >> 2, 4
Fc γ RIIIA α	III-2 (IIIa)	CD16	3G8, B73.1, GRM-1	1q23	1	--	1	< 10 ⁷	1, 3 >> 2, 4
Fc γ RIIIB	III-1 (IIIb)	CD16	3G8, NA-1, B73.1, 1D3,	1q23	1	2 (NA-1, NA-2)	1	< 10 ⁷	1, 3 >> 2, 4

CD: *clusters* de diferenciació; Mabs: anticossos monoclonals. Adaptat de Ref. 418.

c) **FUNCIONALISME.**

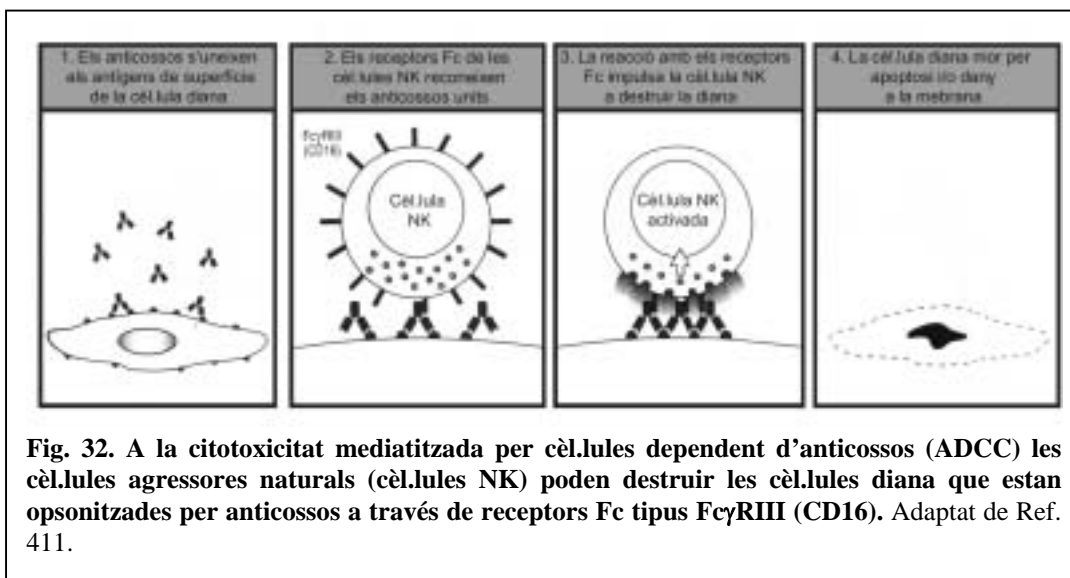
D'una manera semblant als receptors de les cèl.lules T, els receptors Fc tenen múltiples subunitats de les quals només cal una de les cadenes per a un reconeixement específic. Les altres cadenes són necessàries per al transport a través de la superfície cel.lular i com a senyal de transducció quan el Fc s'uneix. De fet, la major part de senyals de transducció dels receptors Fc està mediatitzada per una cadena, anomenada cadena γ , que està relacionada amb la cadena ξ dels receptors de la cèl.lula T⁴¹¹.

Malgrat que la funció principal dels receptors Fc és l'activació de les cèl.lules accessòries enfront els patògens, s'ha vist també que contribueixen a les respostes immunològiques a través d'altres mecanismes. Les molècules lliures d'anticòs no són capaces d'unir-se als FcR. Si la Ig està unida a un antigen sí que és capaç d'unir-se als receptors Fc, principalment a causa de dos mecanismes: per una banda, l'agregació d'Igs (múltiples molècules d'Igs unides a la mateixa superfície antigènica) facilita que la unió als seus FcR es faci amb una gran avidesa; per altra banda, perquè la unió amb l'antigen indueix un canvi conformacional a la porció Fc de la molècula d'Ig, que n'incrementa la seva afinitat per al FcR. Aquests dos mecanismes contribueixen a la discriminació entre Ig lliure i Ig formant ImC de què són capaços els FcR. D'aquesta manera, les cèl.lules accessòries que no tenen especificitat intrínseca (fagòcits) poden identificar patògens units a molècules d'Ac i eliminar-los, conjuntament amb els seus productes, cap als espais extracel.lulars del cos⁴¹¹.



Els macròfags i neutròfils, principals fagòcits dels bacteris, tenen receptors Fc per a les IgG (FcγR) (**Figura 31**). La unió de les IgG que opsonitzen la superfície dels patògens amb els seu Fc indueix l'engoliment del patogen per part del fagòcit i la producció d'agents bactericides a les seves vesícules intracel·lulars (peròxid d'hidrogen, òxid nítric o radicals superòxid). Els eosinòfils també tenen FcγR que els permeten la unió amb la superfície dels paràsits (a la qual s'ha unit, prèviament, la IgG); la unió provoca la fusió dels lisosomes i la descàrrega del seu contingut cap a la superfície parasitària, lesionant-lo i destruint-lo. Per tant, els receptors Fc poden aconseguir la internalització de vesícules externes (**fagocitosi**) o l'externalització de vesícules internes (**exocitosi**).

Les cèl·lules agressores naturals (NK) també tenen receptors FcγR (concretament, FcγRIII) a la seva superfície. En aquest cas, la interacció entre una cèl·lula infectada (cèl·lula diana), a la qual s'uneixen les IgG, i els FcγR de les cèl·lules NK indueix un atac citotòxic d'aquestes darreres sobre la cèl·lula diana lligada a Ac, amb alliberament de grànuls citoplasmàtics que contenen perforines i altres enzims i que acaben provocant la mort de la cèl·lula diana. Aquest procés rep el nom de citotoxicitat mediatitzada per cèl·lules dependent d'anticossos (ADCC)⁴¹¹. (**Figura 32**).



Els mastòcits o cèl·lules encebades tenen receptors específics per a la porció Fc de les IgE (FcεR). Aquests receptors són d'alta afinitat per a la IgE i la uneixen en forma monomèrica, fins i tot quan els nivells d'IgE circulants són molt baixos. Així, en

circumstàncies normals, una gran proporció de la IgE de l'organisme humà es troba unida als receptors FcεRI dels mastòcits i dels seus homòlegs circulants, els basòfils. En aquesta forma monomèrica la unió és estable i el mastòcit no s'activa. Cal la unió d'un Ag multivalent amb la IgE per a activar el mastòcit. La reacció creuada d'Ag i IgE origina una degranulació immediata amb alliberament d'amines vasoactives, increment de flux sanguini i de permeabilitat vascular, i atracció de fagòcits, sobretot PMN. Aquesta resposta inflamatòria local s'esdevé en pocs minuts i constitueix la reacció al·lèrgica⁴¹¹.

A més de la mediatització del receptor d'alta afinitat per a les IgG, els mastòcits també poden ser activats per receptors Fc de les IgG (FcγR). S'ha pogut demostrar, concretament, que les molècules de classe I (HMC-1) dels mastòcits expressen el subtipus FcγRIIa (CD32) i no expressen els altres tipus (FcγRI/CD64 i FcγRIII/CD16). Tanmateix, resta per a aclarir si el FcγRIIa està implicat en la sensibilització dependent d'antigen dels mastòcits humans, que origina la secreció de citocines immunoreguladores i que és un mecanisme important en estats de malaltia associats a immunocomplexos circulants o units a teixit⁴¹⁹.

3. RECEPTORS Fc PER A LES IMMUNOGLOBULINES DE CLASSE G (Fc γ R).

- a) ESTRUCTURA DELS Fc γ R.
 - a.1. Fc γ RI (CD64).
 - a.2. Fc γ RII (CD32).
 - a.3. Fc γ RIII (CD16).
- b) SUBUNITATS DELS Fc γ R.
- c) RECEPTORS SOLUBLES.
- d) HETEROGENEÏCITAT DELS Fc γ R: POLIMORFISMES GENÈTICS.
 - d.1. El Fc γ RII.
 - d.2. El Fc γ RIII.
 - d.3. El Fc γ RI.
- e) ASPECTES CLÍNICS DE L'HETEROGENEÏCITAT DELS Fc γ R.
 - e.1. Heterogeneïtat del Fc γ RIIa.
 - e.2. Heterogeneïtat del Fc γ RIII.
 - e.3. Heterogeneïtat del Fc γ RI.
- f) ACTIVACIÓ DELS Fc γ R.
- g) FUNCIONS BIOLÒGIQUES DELS Fc γ R.
 - g.1. Els Fc γ R en situacions fisiològiques de compromís immunitari.
 - g.2. Els Fc γ R com a mediadors de la destrucció immuno-mediada.
 - g.3. Els Fc γ R com a indicadors de probabilitat de malaltia.
 - g.4. Els Fc γ R com a marcadors de malaltia.
 - g.4.1. Marcadors de malalties oncològiques.
 - g.4.2. Marcadors de malalties infeccioses.
 - g.4.3. Marcadors de malalties sistèmiques.
- h) IMMUNOTERÀPIES DIRIGIDES PER Fc γ R.
 - h.1. Els Fc γ R i el càncer.
 - h.2. Els Fc γ R i les malalties infeccioses.
 - h.3. Els Fc γ R i les malalties sistèmiques.

Els receptors per al domini Fc de les IgG (Fc γ R) esdevenen un lligam crític entre les respostes humorals específiques i les respostes cel·lulars del sistema immunitari. Com s'ha descrit en el capítol anterior, quan el Fc γ R interacciona amb la Ig s'activen una gran varietat de respostes biològiques: fagocitosi, endocitosi, citotoxicitat cel·lular dependent d'anticossos (ADCC), alliberament de mediadors de la inflamació i increment de la presentació de l'antigen. Els Fc γ R són membres de la superfamília de les immunoglobulines. A l'home se'n reconeixen 3 tipus principals: Fc γ RI, Fc γ RII i Fc γ RIII, els quals generen, com a mínim, 12 isoformes diferents. Posteriorment s'hi afegeix un nivell de complexitat més elevat, amb diversos polimorfismes genètics i amb

l'evidència que aquesta heterogeneïtat és important de cara al funcionalisme dels Fc γ R⁴²⁰.

a) ESTRUCTURA DELS Fc γ R.

a.1. Fc γ RI (CD64).

Glicoproteïna de 72 kDa capaç d'unir la IgG monomèrica amb una alta afinitat. Aquest receptor s'expressa de manera constitutiva en monòcits i macròfags i se'n pot induir l'expressió en neutròfils i eosinòfils quan aquestes cèl.lules són tractades amb interfero⁴²¹. Com tots els Fc γ R, aquest receptor està constituït per una regió

extracel.lular de 292 aminoàcids amb tres dominis Ig-like, una regió transmembrana constituïda per 21 aminoàcids i una cua citoplasmàtica carregada amb 61 aminoàcids. El tercer domini Ig-like extracel.lular és únic per a hFc γ RI i no s'ha trobat en receptors de classe II o III⁴²⁰.

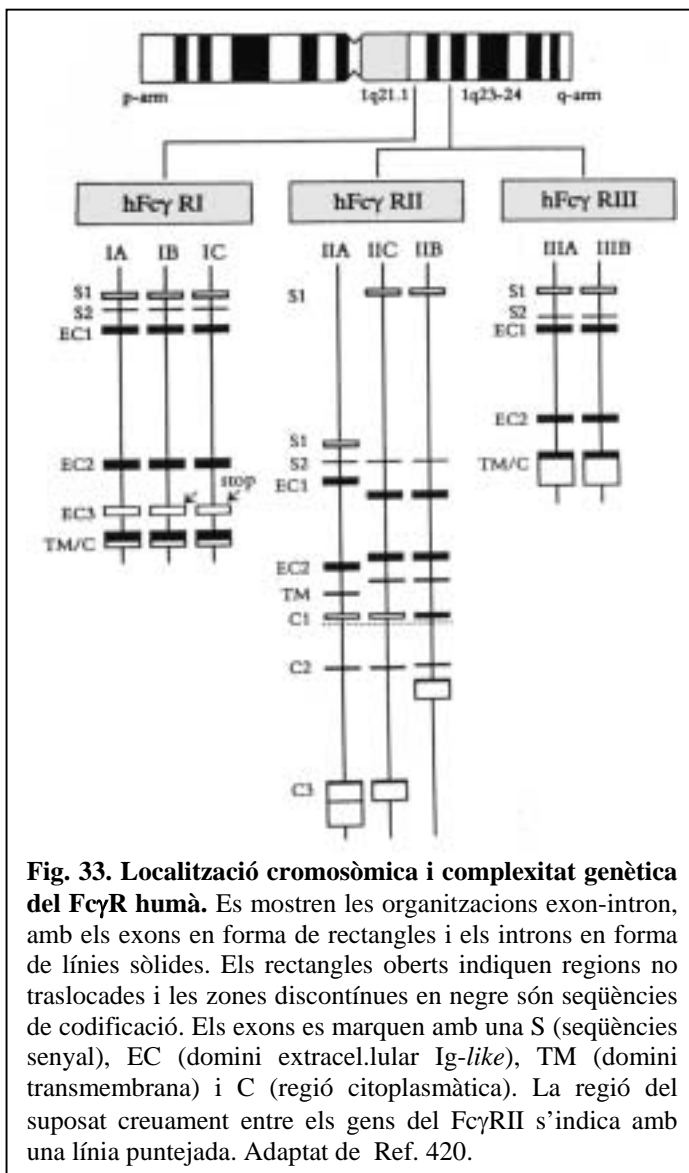


Fig. 33. Localització cromosòmica i complexitat genètica del Fc γ R humà. Es mostren les organitzacions exon-intron, amb els exons en forma de rectangles i els introns en forma de línies sòlides. Els rectangles oberts indiquen regions no traslocades i les zones discontinües en negre són seqüències de codificació. Els exons es marquen amb una S (seqüències de senyal), EC (domini extracel.lular Ig-like), TM (domini transmembrana) i C (regió citoplasmàtica). La regió del suposat creuament entre els gens del Fc γ RII s'indica amb una línia puntejada. Adaptat de Ref. 420.

El receptor Fc γ RI està codificat per tres gens altament homòlegs (98% d'identitat de nucleòtids) al braç llarg del cromosoma 1, banda q21.1 (**figura 33**): el Fc γ RIA, IB i IC. Els gens del Fc γ RI es constitueixen en 6 exons: dos que codifiquen el pèptid senyal (S1 i S2), un exó per a cada domini Ig-like (EC1, EC2 i EC3) i un exó per a la regió

combinada transmembrana – citoplasmàtica (TM/C). Aquesta organització estructural és característica també de tots els altres gens dels FcγR. Entre els gens FcγRIA i els gens IB/IC hi ha una diferència important localitzada a l'exó EC3 on aquests dos darrers gens tenen codons-estop. Així, la FcγRIA genera una transcripció única que codifica una molècula, la FcγRIa, la qual conté tres dominis Ig-like i que és capaç d'unir la IgG monomèrica. Ben al contrari, el FcγRIB produeix dues transcripcions, una més llarga (FcγRIb1, amb codó-estop a EC3) i una sense EC3, que codifica la FcγRIb2, molècula transmembrana amb dos dominis Ig-like que té afinitat baixa i uneix la IgG només quan es troba formant complexos⁴²⁰.

a.2. FcγRII (CD32).

És un receptor de 40 kDa distribuït de manera extensa a gairebé totes les cèl·lules hematopoètiques i que sovint s'hi expressa sol, sense que calgui induir-lo. Aquest receptor uneix IgG únicament en forma polimèrica o formant complexos. El receptor FcγRII és un conjunt de proteïnes isofòrmiques que contenen unes regions extracel·lulars amb dos dominis Ig-like, unes regions transmembrana i uns dominis citoplasmàtics de llargada variable. S'han identificat fins a 6 isoformes diferents codificades per un total de tres gens: FcγRIIA, IIB i IIC, localitzats al cromosoma 1q23-24. En contrast amb els gens FcγRI (i III), que tenen una cua combinada transmembrana–citoplasmàtica codificada per un sol exó, les cues citoplasmàtiques del FcγRII estan codificades per tres exons diferents (C1, C2 i C3).

Els productes dels gens IIA (IIa) i IIB/IIC (Iib/Iic) es diferencien en llurs pèptids-senyal i en les cues citoplasmàtiques⁴²⁰. Del gen IIB s'han identificat 3 transcripcions isofòrmiques diferents (Iib1, Iib2 i Iib3) que es diferencien en la cua citoplasmàtica, mentre que del IIA només se n'ha identificat una isoforma (IIa1) i una forma soluble (sIIa2)⁴²¹. Les formes IIa s'expressen majoritàriament en neutròfils; les formes Iib s'expressen preferentment en limfòcits; els monòcits expressen les dues formes⁴²¹. A la regió citoplasmàtica del FcγRIIa hi ha una molècula, la ITAM (molècula immunoreceptora activada per tirosina), que és crítica per a l'activació cel·lular d'aquest receptor. Al domini citoplasmàtic del FcγRIIb hi ha una altra molècula, la

ITIM (molècula immunoreceptora inhibidora basada en tirosina), que té funcions immuno-inhibitòries⁴²².

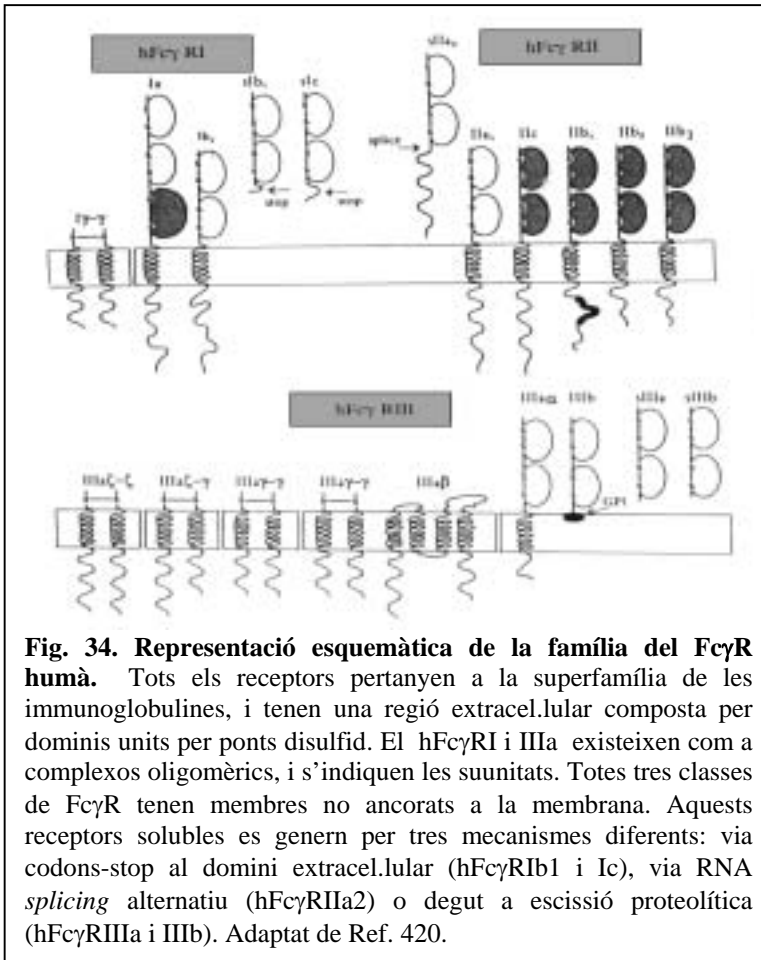
a.3. FcγRIII (CD16).

Glicoproteïna de 50 – 80 kDa de pes molecular. Està codificada per dos gens, el FcγRIIIA i el FcγRIIIB, tots dos localitzats al cromosoma 1q23-24. Els seus productes (IIIa i IIIb) estan compostos de regions extracel·lulars que formen dos dominis Ig-like. El FcγRIIIa té, a més, una regió transmembrana i una cua citoplasmàtica, mentre que el FcγRIIIB no té domini transmembrana ni citoplasmàtic, sinó que s'ancora a la cara externa de la membrana citoplasmàtica mitjançant un enllaç glicosil-fosfatidil-inositol (GPI). La substitució d'un únic aminoàcid entre els productes IIIa i IIIb dona la gran diferència entre les dues transcripcions. Aquesta diferència se situa a l'aminoàcid en posició 203: al IIIb, una serina determina l'ancorament GPI, mentre que la fenilalanina del IIIa aconsegueix que es preservin les regions transmembrana – citoplasmàtica. A més, els dos gens s'expressen en tipus cel·lulars específics: les molècules FcγRIIIB lligades a GPI s'expressen selectivament en granulòcits (PMN o eosinòfils) i tenen una afinitat baixa per a la IgG, mentre que la molècula integral de membrana FcγRIIIa s'expressa als macròfags, cèl·lules NK i algunes cèl·lules T i interacciona igual de bé amb la IgG monomèrica com en la que forma complexos, tot i que l'afinitat és menor que al FcγRI⁴²⁰. A nivell funcional aquesta diferència mínima també queda reflectida: el FcγRIII-2 que s'expressa a cèl·lules NK i macròfags és el mediador de la citotoxicitat cel·lular dependent d'anticossos (ADCC), mentre que el FcγRIII-1, expressat als granulòcits com a proteïna lligada a GPI, no pot fer aquesta funció medidora⁴²³.

Tots els FcγR, excepte el FcγRIIIB lligat a GPI, són molècules transmembrana que pertanyen a la família de receptors multicadena d'immuno-reconeixement on s'hi inclouen, també, el receptor dels limfòcits B (BCR) i el receptor dels limfòcits T (TCR)⁴²².

b) SUBUNITATS DELS Fc γ R.

De la mateixa manera que els receptors de les cèl.lules T (TCR), el complex Fc γ RIIIa pot ésser expressat en associació a diverses subunitats lligades per ponts disulfid (**Figura 34**).



Aquestes subunitats estan compostes per homoi heterodímers de cadenes proteiques ζ , η i γ , i reben el nom de reguladors d'expressió de superfície (SER) en tant que són imprescindibles per a l'expressió de superfície del receptors i per a la transducció dels senyals. L'alta afinitat del Fc γ RI per a la IgG està associada a homodímers de cadenes γ (γ - γ)^{420,421}. Recentment s'ha pogut saber que el Fc γ RIIa també és capaç d'interaccionar amb la

cadena γ dels Fc γ R la qual modular el seu comportament com a molècula-senyal⁴²².

c) RECEPTORS SOLUBLES.

Les tres classes de Fc γ R tenen formes solubles, no ancorades a la membrana citoplasmàtica sinó circulants en el sèrum. Aquestes formes solubles es poden generar a través de tres mecanismes diferents: a través d'un codó-estop en llurs dominis extracel.lulars (com el Fc γ RIb1 i el Ic), a través d'unions alternatives del RNA (RNA *splicing*), com és el cas del Fc γ RIIa2, i a través d'una escissió proteolítica per l'acció de

proteases (FcγRIIIa i FcγRIIIb). Els receptors solubles inhibeixen la proliferació de cèl.lules B i la producció d'immunoglobulines. Llurs concentracions en plasma es modifiquen en el decurs de certes malalties. En el mieloma múltiple les concentracions plasmàtiques de FcγRIII es correlacionen amb l'estat de la malaltia⁴²⁴; en individus neutropènics, els nivells de FcγRIIIb soluble (que són alts al sèrum humà d'individus sans) es correlacionen amb el risc de contraure infeccions⁴²⁰;

d) HETEROGENEÏCITAT DELS FcγR: POLIMORFISMES GENÈTICS.

d.1. El FcγRII.

Per al FcγRII s'han demostrat, com a mínim, tres tipus d'heterogeneïtat. El més ben estudiat és el polimorfisme del FcγRIIA. S'hi ha trobat dues formes al·lotípiques: els responedors alts (HR), en relació a la capacitat de produir mitogènesi de cèl.lules T mitjançant anticossos monoclonals (mAb) anti-CD3 tipus IgG1 murina (mIgG1), i els responedors baixos (LR). El FcγRIIA és, doncs, el receptor que mitjança les interaccions amb mIgG1. Aquest receptor polimòrfic s'expressa a monòcits, plaquetes, PMN i macròfags alveolars, però no a cèl.lules B. Això s'ha pogut determinar mitjançant anàlisi d'immunofluorescència amb un únic mAb (41H16) que detecta de manera selectiva la forma FcγRIIA^{HR 420}.

L'estudi de les bases moleculars que originen el polimorfisme HR-LR ha demostrat que les dues formes IIa^{HR} i IIa^{LR} es diferencien únicament en dos aminoàcids. A la posició 27 (primer domini Ig-like) s'ha trobat una glutamina en els HR i un triptòfan als LR, i a la posició 131 s'ha trobat una arginina (HR) o una histidina (LR). Aquest aminoàcid a la posició 131 és crític per a la reactivitat polimòrfica amb els complexos mIgG1, així com en la unió del mAb 41H16. Investigacions posteriors han demostrat que aquest polimorfisme és cabdal per a la unió de la IgG2 humana, la principal Ig que es genera en les infeccions enfront bacteris capsulats⁴²⁰.

El FcγRIIb té també un polimorfisme, però resta per aclarir-ne el significat i les seves conseqüències biològiques.

A les plaquetes humanes de diferents individus presenten una variació estable en el nombre de molècules de Fc γ RIIa. Aquest diferent nivell d'expressió del Fc γ RIIa es correlaciona perfectament amb les respostes d'activació plaquetària enfront l'estimulació per immunocomplexos⁴²⁰.

d.2. El Fc γ RIII.

Per al Fc γ RIII s'han trobat, com a mínim, tres polimorfismes diferents: IIIa, NA1 i NA2. Els dos gens RIII codifiquen molècules de dues formes topològiques: el Fc γ RIIIa transmembrana i el Fc γ RIIIb unit per un enllaç GPI.

El Fc γ RIIIa pot associar-se a una gran varietat de subunitats, les quals determinaran el major o menor nombre de receptors expressats a nivell de les cèl.lules NK. Aquest nivell alt o baix d'expressió dels receptors es correlaciona amb l'activitat funcional d'aquestes les cèl.lules, per exemple, en la citotoxicitat cel.lular dependent d'anticossos.

El Fc γ RIIIb presenta un polimorfisme al·lotípic, anomenat antígen dels neutròfils (NA1/NA2). Aquest polimorfisme té implicacions en les reaccions transfusionals de sang i les neutropènies al·lo- o autoimmunes⁴²⁰.

d.3. El Fc γ RI.

No s'ha demostrat un polimorfisme clar per al Fc γ RI. En una família belga s'han descrit dues isoformes (Fc γ RIa1 i Fc γ RIb2) que presentarien diferent afinitat per a la IgG monomèrica⁴²⁰.

e) ASPECTES CLÍNICS DE L'HETEROGENEÏCITAT DELS Fc γ R.

e.1. Heterogeneïtat del Fc γ RIIa.

La reactivitat del Fc γ RIIa enfront immunocomplexos constituïts per IgG2 és dependent de l'al·lotip responedor alt – responedor baix (HR/LR). La forma LR interacciona d'una manera efectiva amb els immunocomplexos d'IgG2, a l'inrevés que la forma HR. Així, la forma al·lotípica LR del Fc γ RIIa representa l'únic Fc γ R capaç

d'interaccionar d'una manera efectiva amb la IgG2 humana. La IgG2 humana és el principal isotip d'immunoglobulina G humana induïda enfront d'una infecció per bacteris encapsulats, com *H. influenzae*, *S. pneumoniae* i *N. meningitidis*. A més, és l'isotip d'Ig que intervé d'una manera principal en la protecció de l'hoste enfront la sèpsia bacteriana. Es pot concloure, per tant, que el fenotip FcγRIIa^{HR} és un fenotip de "risc" per a adquirir infeccions bacterianes. Alguns estudis donen suport a aquesta hipòtesi: els PMN d'individus amb fenotip FcγRII^{LR} fagociten bacteris encapsulats opsonitzats per IgG2 més eficaçment que els individus FcγR^{HR}⁴²⁵; al Japó, on gairebé no hi ha infeccions per *H. influenzae*, el 85% dels individus de raça japonesa tenen fenotips LR^{192,193}.

e.2. Heterogeneïtat del FcγRIII.

El polimorfisme NA1/NA2 del FcγRIIIb té implicacions clíniques en tant que les dues formes tenen una capacitat fagocítica diferent: la fagocitosi dels PMN dels individus NA1/NA1 és més intensa que la fagocitosi dels PMN d'individus NA2/NA2. Per tant, és possible que una combinació particular dels polimorfismes pugui influenciar la susceptibilitat a les infeccions bacterianes, ja que s'interfereix la capacitat fagocítica dels fagòcits d'aquests individus. En aquest context es podrien definir fenotips d'"alt risc" de patir infeccions per bacteris encapsulats, com és la combinació de fenotips FcγRIIa^{HR/HR} i FcγRIIIb^{NA2/NA2}. Fijen *et al* van demostrar, en un estudi de 15 individus amb dèficit de la fracció terminal del complement, que 6 d'ells, que havien patit malaltia meningocòccica prèvia, tenien l'esmentat fenotip amb més freqüència que els que no havien patit aquesta malaltia⁴²⁶.

e.3. Heterogeneïtat del FcγRI.

Atesa la seva elevada afinitat per a la IgG aquest receptor pot estar contínuament saturat per IgG present al sèrum, per la qual cosa se n'ha discutit intensament el seu paper biològic. Tanmateix, s'han pogut demostrar algunes funcions actives del FcγRI: resistència a la infecció (la seva expressió augmenta davant d'una infecció estreptocòccica i durant la profilaxi successiva amb IFN-γ en pacients amb una malaltia granulomatosa crònica), incrementa la presentació de l'antigen i és una molècula efectora molt potent en l'ADCC devers cèl.lules tumorals humanes⁴²⁰.

Com a conclusió es pot afirmar que la troballa que els polimorfismes del Fc γ RIIa, Fc γ RIIIa i Fc γ RIIIb afecten d'una manera crítica la interacció amb anticossos ha propiciat estudis en pacients que intenten aclarir la importància dels polimorfismes Fc γ R com a factors de risc per a malalties infeccioses i autoimmunes⁴²⁷.

f) ACTIVACIÓ DELS Fc γ R.

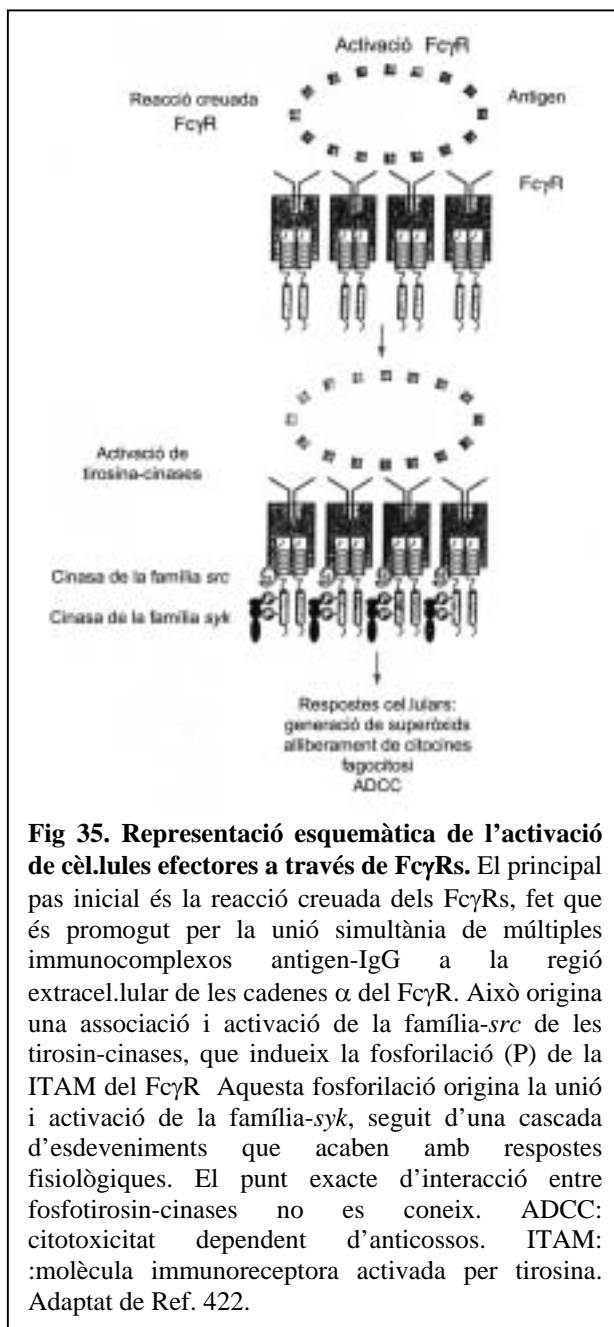


Fig 35. Representació esquemàtica de l'activació de cèl·lules efectores a través de Fc γ Rs. El principal pas inicial és la reacció creuada dels Fc γ Rs, fet que és promogut per la unió simultània de múltiples immunocomplexos antigen-IgG a la regió extracel·lular de les cadenes α del Fc γ R. Això origina una associació i activació de la família-*src* de les tirosin-cinases, que indueix la fosforilació (P) de la ITAM del Fc γ R. Aquesta fosforilació origina la unió i activació de la família-*syk*, seguit d'una cascada d'esdeveniments que acaben amb respostes fisiològiques. El punt exacte d'interacció entre fosfotirosin-cinases no es coneix. ADCC: citotoxicitat dependent d'anticossos. ITAM: molècula immunoreceptora activada per tirosina. Adaptat de Ref. 422.

El primer pas en l'activació dels Fc γ R és la reacció creuada entre ells, de manera que s'activen la resta de receptors per un mecanisme en cadena (**Figura 35**). El segon pas implica la fosforilació de residus de tirosina entre l'ITAM dels Fc γ R i proteïn-cinases de tirosina. Posteriorment, i per mecanismes no ben coneguts, s'activen diferents components i senyals que condueixen a diferents respostes biològiques. Les cèl·lules que expressen Fc γ R i que són activades a través d'aquesta via són capaces de lisar o fagocitar patògens opsonitzats per IgG o cèl·lules tumorals, així com netejar immunocomplexos (ImC), promoure la presentació d'antígens i induir la inflamació. Les activitats citolítiques i fagocítiques mediatitzades per Fc γ R (ADCC) han estat ben documentades a la literatura mèdica. Aquestes activitats poden tenir un paper clau en la defensa immunològica enfront

malalties infeccioses i, probablement, en la vigilància immunològica enfront el creixement de cèl.lules malignes⁴²². Aquests fets s'intenten explotar des del punt de vista terapèutic amb l'aplicació d'immunoteràpies, tal i com es descriu més endavant.

g) **FUNCIONS BIOLÒGIQUES DELS FcγR.**

La funció dels FcγR és mediatitzar el contacte entre les cèl.lules-diana sensibilitzades per anticossos i les cèl.lules efectores del sistema immune. Tot i que els FcγR són essencials per a l'inici de diverses funcions efectores cel.lulars és molt difícil de predir quin dels FcγR és el principal regulador d'una certa funció⁴²¹. Les tres classes de FcγR activen múltiples funcions biològiques. A les cèl.lules sanguínies normals el FcγRI mitjança la fagocitosi. El FcγRIIa també mitjança la fagocitosi mentre que el FcγRIIb es manté inactiu. Tant els FcγRIIIa com els FcγRIIIb tenen capacitat d'activar diversos efectes biològics, incloent l'ADCC o la destrucció de cèl.lules-diana tumorals. Sovint, les respostes biològiques necessiten cooperació entre les subclasses de FcR i amb altres tipus de receptors de superfície. La integrina CD11b/CD18 (receptor 3 del complement) està implicada en diverses funcions activades per FcγR, incloent la unió a través del FcγRII als eosinòfils o la fagocitosi de monòcits i PMN⁴²⁰. Els FcγR també poden estar implicats en la transmissió de malalties: s'han detectat receptors FcγR, concretament FcγRII i FcγRIII, a les cèl.lules epitelials rectals, la qual cosa suggereix la possibilitat que la transmissió de complexos VIH – anticòs pot estar facilitada per l'expressió d'aquests receptors en aquestes cèl.lules⁴²⁸.

Hi ha tres aspectes principals en els quals intervenen els FcγR: mediadors de la destrucció cel.lular, indicadors i marcadors de malaltia^{421,429}. Així mateix és important tenir en compte el paper dels FcR en situacions fisiològiques que comporten un cert risc de compromís immunitari.

g.1. Els FcγR en situacions fisiològiques de compromís immunitari.

El sistema immune neonatal és immadur i, per tant, hi ha un risc "fisiològic" augmentat d'infecció en aquest grup de població. Per altra banda, els FcγR són importants en l'aclariment de microbis mediatitzat per anticossos que porten a terme tant granulòcits com monòcits i macròfags. Avui dia se sap que existeixen diferències

en l'expressió constitutiva dels FcγR entre la població neonatal i l'adult: els granulòcits neonatals expressen significativament nivells més alts tant de FcγRI com de FcγRII, però nivells significativament més baixos de FcγRIII; mentre que els monòcits dels nadons tenen un increment significatiu de l'expressió de FcγRIII respecte dels adults i no presenten diferències amb els altres FcγR. Aquests fets que podrien influir en la susceptibilitat en la infecció i en el paper de l'alliberament de citocines⁴³⁰.

L'embaràs és una altra situació "fisiològica" compromesa per al sistema immune. Per una banda, el cos de la mare ha de prevenir el rebuig del fetus antigènicaament estrany, mentre que al mateix temps ha de mantenir una suficient defensa per a combatre les infeccions. S'ha postulat l'existència d'un cert grau d'immunosupressió, però alguns treballs apunten la hipòtesi d'un increment de les defenses no específiques de l'hoste matern, la qual cosa exerciria de mecanisme compensatori del descens de la immunitat específica durant l'embaràs. En un estudi recent, Davis i els seus col.laboradors van analitzar l'expressió dels FcγR durant l'embaràs i van trobar que hi ha un increment en l'expressió dels FcγR (FcγRI i FcγRII) a la superfície dels monòcits de la dona embarassada, conjuntament amb un augment d'activitat fagocítica i de les funcions mediatitzades per aquests FcγR. Aquest treball demostra, per tant, que la immunitat no específica, representada per l'expressió dels FcγR, està incrementada durant l'embaràs⁴³¹.

g.2. Els FcγR com a mediadors de la destrucció immuno-mediatitzada.

Els anticossos IgG són les immunoglobulines que tenen un paper més important en la destrucció immuno-mediatitzada de les cèl.lules sanguínies. La major part d'aquestes IgG implicades en aquest procés no ho fan activant el complement sinó a través de mecanismes mediatitzats pels FcγR. La destrucció de cèl.lules sanguínies mediatitzada per IgG té lloc principalment als macròfags de la melsa. L'expressió simultània de FcγRI, FcγRII i FcγRIII és essencial per a unir les cèl.lules envoltades d'immunocomplexos d'IgG en presència de concentracions fisiològiques d'IgG. Altres mecanismes, com les citocines, poden modular l'expressió dels FcγR per elles mateixes o, com en el cas del FcγRIIIb, per les SER associades que tenen un paper crític en l'activació cel.lular⁴²¹.

El Fc γ RI uneix la IgG monomèrica humana amb una gran afinitat. El Fc γ RI mediatitza diferents funcions: generació de radicals superòxid, lisi de cèl.lules tumorals, lisi d'eritròcits i fagocitosi d'immunocomplexos grans. Aparentment, les funcions mediatitzades pel Fc γ RI no són essencials per a la vida, ja que els donants deficients en Fc γ RI estan sans⁴³².

El Fc γ RII és un receptor de baixa afinitat que no uneix la IgG monomèrica sinó formant immunocomplexos. Les seves subformes mediatitzen diferents funcions. La preferència d'expressió del IIa en cèl.lules efectores suggereix que aquestes molècules tenen capacitat per a iniciar respostes efectores com la fagocitosi i l'ADCC. S'ha demostrat que el Fc γ RIIa de les cèl.lules mieloides (Fc γ RIIa) és capaç de mediatitzar la producció de radicals superòxid^{433,434}; secreció de grànuls proteics⁴³⁵ i secreció de factors solubles, com el TNF i leucotriens⁴³⁶. El Fc γ RII dels limfòcits (Fc γ RIIb, principalment) té altres funcions: activació de limfòcits B, diferenciació de limfòcits T, activació de molècules accessòries d'adhesió, processament d'antígens, etc⁴³⁷.

El Fc γ RIII és també un receptor de baixa afinitat. Com que Fc γ RIIIA només s'expressa en neutròfils i els Fc γ RIIIb en limfòcits NK i macròfags, les funcions mediatitzades pel Fc γ RIII dels neutròfils s'atribueixen al producte del gen Fc γ RIIIA (Fc γ RIIIa). Els neutròfils no són capaços de fagocitar partícules envoltades d'immunocomplexos IgG a través dels seus Fc γ RIII, però sí que a través dels Fc γ RIII lligats a GPI poden induir l'alliberament enzimàtic dels lisosomes. Com en el cas dels Fc γ RI, aparentment les funcions induïdes pels Fc γ RIIIa són repetitives, perquè els donants deficients en Fc γ RIIIa estan sans^{438,439}. Tot al contrari, hi ha múltiples funcions mediatitzades a través dels Fc γ RIII dels limfòcits NK i macròfags. En resum, els Fc γ RIII de monòcits i macròfags són capaços d'induir fagocitosi, però no la lisi extracel.lular de les cèl.lules-diana. Els Fc γ RIII dels limfòcits NK són capaços d'induir la lisi extracel.lular i també indueixen un elevat nivell de transcripció dels gens d'algunes citocines, com el TNF i l'IFN γ ^{440,441}. Recentment s'ha descrit que les cèl.lules NK, a més del Fc γ RIII, responsable de l'ADCC, tenen també receptors Fc γ RII o CD32. La presència d'un Fc γ RII funcional a la superfície de les cèl.lules NK pot tenir

importants conseqüències clíniques, tant en immunoteràpia tumoral com en malalties autoimmunes⁴⁴².

El lloc d'interacció entre la IgG i els FcγR se situa a la regió frontissa de la IgG humana: la seqüència primària d'aminoàcids d'aquesta regió és la que determina el reconeixement del FcγRI, FcγRII i FcγRIII⁴⁴³.

g.3. FcγR com a indicadors de probabilitat de malaltia.

Els neutròfils humans expressen diferents sistemes antigènics. Els anticossos dirigits enfront d'aquests antígens estan implicats en diferents malalties, com la neutropènia neonatal al·loimmune, la neutropènia autoimmune de la infantesa i les reaccions transfusionals. Un d'aquests sistemes, bial·lèlic i codominant, és el sistema antígen neutròfil-específic (NA1/NA2) que es localitza al FcγRIII dels neutròfils humans⁴²¹. Salmon i els seus col·laboradors han demostrat que el FcγRIII-NA1 té una capacitat més elevada d'induir la fagocitosi mediatitzada per IgG que el FcγRIII-NA2⁴⁴⁴. Els individus deficients en FcγRIIIB estan sans, la qual cosa indica que el producte d'aquest gen no és essencial per a la vida. Com que els donants deficients de FcγRIIIB no tenen antígens NA, aquests individus tenen un fenotip NA-nul i es calcula que a la població general són $1/10^4 - 1/10^6$. Així, en les malalties en les quals la destrucció mediatitzada per IgG és important, el FcγRIII pot ésser un indicador de malaltia i fer de diana de la neutropènia immuno-mediatitzada⁴²¹.

L'estudi del FcγRII i dels seus polimorfismes i les implicacions que aquests tenen en la malaltia és un camp de treball nou i més recent que aquests. La utilització del polimorfisme del FcγRII (R/R131, H/H131) com a determinant del risc de patir infeccions per gèrmen encapsulats és molt més posterior i ja s'ha demostrat en alguns treballs amb infeccions pneumocòcciques i meningocòcciques^{197,445}.

g.4. FcγR com a marcadors de malaltia.

g.4.1. Marcadors de malalties oncològiques.

El nivell de FcγR es pot utilitzar com a marcador pronòstic en malaltia oncològica, sobretot en càncer de mama. Els pacients amb aquest tipus de carcinoma

tenen uns nivells elevats de Fc γ R a les cèl.lules mononuclears de sang perifèrica i aquests nivells s'han pogut correlacionar amb l'evolució de la malaltia, de manera que el nivell més elevat correspon a pacients amb malaltia metastàsica i amb una mortalitat més elevada als 6 mesos de seguiment. Per tant, els nivells de Fc γ R en pacients amb càncer de mama metastàsic són un marcador pronòstic útil de l'activitat de la malaltia⁴⁴⁶.

En el mieloma múltiple, els nivells plasmàtics de Fc γ R solubles són també marcadors de malaltia: el sCD16 està reduït d'una manera radical, mentre que el sCD32 està discretament augmentat. La interleucina (IL) -6 és un marcador de mal pronòstic, que augmenta en el melanoma metastàsic i en el càncer de cèrvix invasiu⁴⁴⁷.

g.4.2. Marcadors de malalties infeccioses.

Els neutròfils humans responen a les infeccions febrils modificant l'expressió dels seus Fc γ R (Fc γ RI, Fc γ RII i Fc γ RIII) i dels receptors del complement (CR1 i CR3) de les seves superfícies cel.lulars. Quan s'esdevé una infecció febril (bacteriana o viral), es produeix una activació sistèmica de la reserva total de neutròfils circulants que origina alteracions de l'expressió dels receptors a la superfície cel.lular. Així, per exemple, els nivells de Fc γ RI i Fc γ RII augmenten d'una manera més important en infecció bacteriana que en infecció viral, mentre que el Fc γ RIII, que augmenta també en cas d'infecció febril, no presenta diferències dependents de l'agent infeccios⁴⁴⁸. D'una manera més concreta, si s'analitzen els receptors Fc γ R (-RI, -RII, -RIII) en neutròfils i monòcits per separat, es pot obtenir un indicador ràpid i útil sobre l'existència d'infecció bacteriana: l'augment del Fc γ RI en neutròfils i del Fc γ RIII en monòcits són dos paràmetres que indiquen infecció bacteriana sistèmica o localitzada⁴⁴⁹. Les infeccions causades per bacils gramnegatius indueixen una resposta més alta de Fc γ R que les infeccions causades per estreptococs o estafilococs⁴⁴⁹.

El Fc γ RIII dels neutròfils s'allibera després de l'activació de neutròfils. A més, les concentracions de Fc γ RIII soluble (sFc γ RIII) depenen principalment de la producció de neutròfils a la medul.la òssia. Per tant, la concentració de sFc γ RIII és un bon marcador de la massa de neutròfils total del cos, millor que el nombre de neutròfils en sang perifèrica. A més, s'ha demostrat que en pacients neutropènics es correlacionen millor les concentracions de Fc γ RIII i ocurrencia d'infeccions bacterianes (reflex de la massa de neutròfils total) que amb els nivells de neutròfils en sang perifèrica. Això implica que la determinació de les concentracions de sFc γ RIII és un marcador útil per a

estimar el risc que tenen els malalts neutropènics de contraure infeccions⁴²¹. S'ha trobat també que la concentració de FcγRIII en el plasma dels pacients infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) es correlaciona amb la progressió de la malaltia⁴⁵⁰. Cal tenir en compte, però, que la concentració de FcγRIII al plasma depèn del fenotip NA, de manera que el fenotip NA2/NA2 dona concentracions més elevades que el fenotip NA1/NA1, la qual cosa és important si s'utilitza el FcγRIII com a marcador diagnòstic⁴²¹.

En pacients VIH s'ha demostrat un increment de nivells de FcγRI, FcγRII i FcγRIII, així com de beta-2 microglobulina i neopterinina. Aquests marcadors reflecteixen l'activació immunològica en pacients VIH positius i poden esdevenir indicadors útils del procés inflamatori associat a infeccions oportunistes en els estadis finals de la malaltia, quan altres marcadors de laboratori poden donar resultats atípics⁴⁵¹.

Un aspecte funcional interessant de la fracció soluble del FcγRIII és la seva utilitat com a marcador per a la gravetat de la sèpsia. Els nivells de FcγRIII soluble són més elevats com més gravetat de la malaltia, mesurada mitjançant escales validades internacionalment com l'Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)⁴⁵². Per altra banda, en cas de sèpsia, tant els nivells d'expressió de FcγRIIIb als neutròfils com la seva capacitat fagocítica disminueixen d'una manera important, la qual cosa permet d'establir una predicció de risc de patir infeccions recurrents serioses⁴⁵³.

El risc de desenvolupar infecció o sèpsia en pacients que han estat sotmesos a una intervenció quirúrgica també s'ha pogut correlacionar amb el nivell d'expressió dels FcγR dels neutròfils (concretament el CD16) i el seu metabolisme post-quirúrgic⁴⁵⁴.

Els pacients amb insuficiència renal terminal i que estan sotmesos a hemodiàlisi pateixen freqüentment infeccions, les quals esdevenen la principal causa de mortalitat entre aquests malalts. S'ha demostrat que la funció dels FcγR dels macròfags de malalts amb insuficiència renal terminal està alterada, la qual cosa contribueix probablement a la immunodepressió i a l'elevada prevalença d'infeccions entre aquests pacients⁴⁵⁵.

Els individus amb cirrosi alcohòlica tenen la funció dels FcγR dels seus macròfags alterada (disminució de la capacitat d'aclariment de cèl.lules opsonitzades per IgG). Aquesta alteració és probablement la responsable de l'alta incidència d'infeccions bacterianes també entre aquests pacients⁴⁵⁶.

g.4.3. Marcadors de malalties sistèmiques.

Com en el cas de les infeccions febrils, els neutròfils humans canvien l'expressió dels seus receptors FcγR en situacions de malalties autoimmunes. S'han pogut demostrar fenòmens de sobrerregulació (*up-regulation*) funcional dels neutròfils, que tenen els FcγR com a protagonistes, a la malaltia de Kawasaki: a la fase aguda l'expressió del FcγRI i FcγRIIa augmenta mentre que la del FcγRIII disminueix⁴⁵⁷.

En pacients psoriàtics, l'activitat dels FcγRI, -RII i -RIII (unió a ImC) és molt més elevada en les lesions actives i disminueix durant la teràpia; en canvi, els nivells de FcγR en sèrum són més baixos en pacients psoriàtics que en individus sans⁴⁵⁸.

És conegut que els pacients amb lupus eritematós sistèmic (LES) presenten un risc augmentat de patir processos infecciosos. Una part responsable d'aquest risc rau en el fet que el sistema monofagocitari d'aquests pacients té uns mecanismes d'aclariment (*clearance*) mitjançats pel receptor FcγRIIa que són defectuosos: hi ha una alteració funcional i estructural en les relacions entre el CD32 i els filaments intermedis del citosquelet (vimentina), fet que provoca una internalització deficient de les molècules-ligand unides al FcγRIIa en els monòcits dels pacients amb LES⁴⁵⁹.

Els polimorfismes també tenen importància en les malalties autoimmunes. Els pacients amb nefritis lúpica tenen una distribució desigual dels al·lotips FcγRIIa, i alguns paràmetres clínics (alts nivells d'autoanticossos anti-Sm o anti-DNA, una incidència més gran d'anèmia hemolítica autoimmune) s'han trobat amb més freqüència en els al·lotips FcγRIIa-R/R131 que en els -H/H131. En general, es pot afirmar que el polimorfisme FcγRIIa és un factor de risc amb importància fisio-patològica en malalties per ImC⁴²².

L'hemoglobinúria paroxística nocturna és una malaltia hematològica adquirida de les cèl·lules pluripotencials del moll d'os que origina defectes en les línies cel·lulars eritroide, monomieloide i plaquetària. Aquests pacients tenen una hemòlisi intravascular intermitent, causada per una deficiència de proteïnes de membrana ancorades a través de GPI. El diagnòstic d'aquests pacients es basa en mesurar l'increment de sensibilitat que tenen els seus eritròcits a l'activació espontània del complement (sèrum acidificat), però donat que aquestes proves es basen en anormalitats d'un gran nombre d'eritròcits, la seva precisió es pot veure influenciada per transfusions prèvies. L'anàlisi de molècules ancorades per GPI, com els FcγRIII dels neutròfils, obvia aquest problema i, a més, permet de quantificar el percentatge de cèl·lules afectades, la qual cosa augmenta

la sensibilitat del test, per sobre dels tests convencionals de lisi per sucrosa o àcid-Ham⁴⁶⁰.

L'interferó- γ (IFN- γ) és una citocina que indueix l'expressió de Fc γ RI, a més de ser un tractament útil en pacients amb malaltia granulomatosa crònica^{461,462}. Aquesta inducció del Fc γ RI és un test de laboratori eficaç per a mesurar l'activitat biològica de l'IFN- γ in vivo.

Estudis molt recents han permès de descobrir que a l'aterosclerosi severa hi ha una reducció estadísticament significativa de l'expressió de Fc γ RIIa als monòcits perifèrics. Aquest fet converteix el CD32 en un marcador fenotípic de risc relatiu de malaltia ateroscleròtica⁴⁶³.

h) IMMUNOTERÀPIES DIRIGIDES PER Fc γ R.

Els Fc γ R poden activar funcions inflamatòries, citotòxiques i d'hipersensibilitat de les cèl.lules efectores immunitàries. L'activació o desactivació de cèl.lules a través de Fc γ R és un camp susceptible d'ésser explotat per a desenvolupar noves teràpies per al càncer, malalties infeccioses i malalties autoimmunitàries. Els resultats inicials d'assajos clínics d'algunes immunoteràpies dirigides per Fc γ R esdevenen una gran promesa en el potencial d'aplicació d'aquestes tècniques^{422,464}.

h.1. Els Fc γ R i el càncer.

Les cèl.lules tumorals poden ésser destruïdes per cèl.lules efectores que expressen Fc γ R, mitjançant ADCC i mitjançant fagocitosi⁴⁶⁵. Hi ha dos mecanismes que permeten d'aprofitar els Fc γ R en teràpia anticancerígena: els anticossos monoclonals (Mab) específics de tumor i les molècules biespecífiques (BSM). A més, s'està investigant en el desenvolupament de "vacunes" dirigides per Fc γ R contra el tumor, donat que els antígens dirigits contra Fc γ R de les cèl.lules presentadores d'antigen desencadenen una activació immunològica molt potent que és específica d'antigen^{466,467}.

Els Mab específics de tumor poden mediatitzar la destrucció de cèl.lules tumorals mitjançant la fagocitosi o l'ADCC induïda a través de la seva unió als Fc γ Rs⁴²².

Les BSM són molècules de les cèl.lules efectores immunes que s'han desenvolupat per a millorar el reclutament de cèl.lules efectores i l'activació de FcγR als llocs tumorals. Aquestes molècules tenen un braç específic per a les cèl.lules tumorals i un altre específic per als FcγR⁴²². Tenen alguns avantatges respecte dels Mab tumor-específics: són relativament petites i penetren millor als tumors, es poden construir amb o sense regió Fc per eliminar o retenir la capacitat activadora del complement o bé es poden dissenyar d'una manera selectiva per a activar FcγR expressats únicament en cèl.lules efectores citotòxiques (FcγRI), per tal d'evitar d'activar cèl.lules no citotòxiques (p.ex.: plaquetes o limfòcits B, que també expressen FcγRII)⁴²². Les BSM s'han provat en diversos assajos clínics. Tant dosis úniques com múltiples són ben tolerades i indueixen respostes immunològiques i biològiques^{468,469}. Després de la infusió, les BSM s'uneixen ràpidament a les cèl.lules efectores que expressen FcγRI i promouen tant la desaparició transitòria d'aquestes cèl.lules de la circulació, com un increment en els nivells sèrics de citocines (TNFα, IL-6 i G-CSF). Les cèl.lules efectores lligades a BSM infiltren el tumor i provoquen la inflamació tumoral, regressió, descens dels nivells d'Ag tumoral circulant i milloria dels símptomes^{468,469}.

h.2. Els FcγR i les malalties infeccioses.

Els FcγR tenen una importància cabdal per dirigir l'atac i la destrucció de virus, bacteris i una gran varietat de paràsits infecciosos, i estan implicats en la citòlisi dependent d'Ac de cèl.lules infectades que expressen Ag virals⁴²².

És fonamental que els FcγR dels fagòcits siguin capaços de detectar correctament microorganismes opsonitzats per IgG. Aquest fet queda ben palès a partir de la demostració que hi ha un increment de susceptibilitat a infeccions per bacteris encapsulats en els individus que expressen l'al.lotip FcγRIIa-R131. L'al.lotip FcγRII-H131 (contràriament al -R131) és l'únic capaç d'unir la IgG2 humana, el principal isotip que es genera en la defensa immunològica enfront els bacteris encapsulats. Els neutròfils d'individus que expressen l'al.lotip FcγRIIa-R131 fagociten de manera deficient els bacteris opsonitzats per IgG2 fent que aquests individus esdevinguin més susceptibles a les infeccions⁴²⁵. Les formes al.lotípiques del FcγRIIIb (NA1/NA2) també han demostrat diferències en la unió i fagocitosis de partícules opsonitzades per

IgG1 i IgG3, la qual cosa pot esdevenir important també en la susceptibilitat a patir una malaltia infecciosa⁴⁷⁰.

Els Fc γ R són importants també en la defensa immunològica enfront patògens intracel·lulars, com *Toxoplasma gondii*, a través de BSM que dirigeixen aquest paràsit a la superfície de les cèl·lules efectores i en mediatitzen la destrucció⁴⁷¹. Actualment s'està treballant en el desenvolupament de BSM que dirigeixin diversos microorganismes (incloent fongs i soques bacterianes resistents a antimicrobians) cap a cèl·lules efectores citotòxiques específiques que expressin Fc γ R. Per altra banda, s'han desenvolupat BSM que dirigeixen el VIH cap a Fc γ RI, Fc γ RII i Fc γ RIII de macròfags i redueixen d'una manera important la producció viral⁴⁷².

h.3. Els Fc γ R i les malalties autoimmunes.

Les descobertes recents del paper dels Fc γ R en la fisiopatologia de les lesions inflamatòries permeten d'anticipar importants avenços en les intervencions terapèutiques⁴⁷³. Els Fc γ R participen d'una manera important en les malalties autoimmunes, bé sigui mitjançant la destrucció de cèl·lules normals opsonitzades per autoanticossos o, al contrari, amb una neteja defectuosa dels immunocomplexos (ImC)⁴⁷⁴. Un exemple d'aquesta incapacitat d'eliminar els ImC solubles es pot constatar

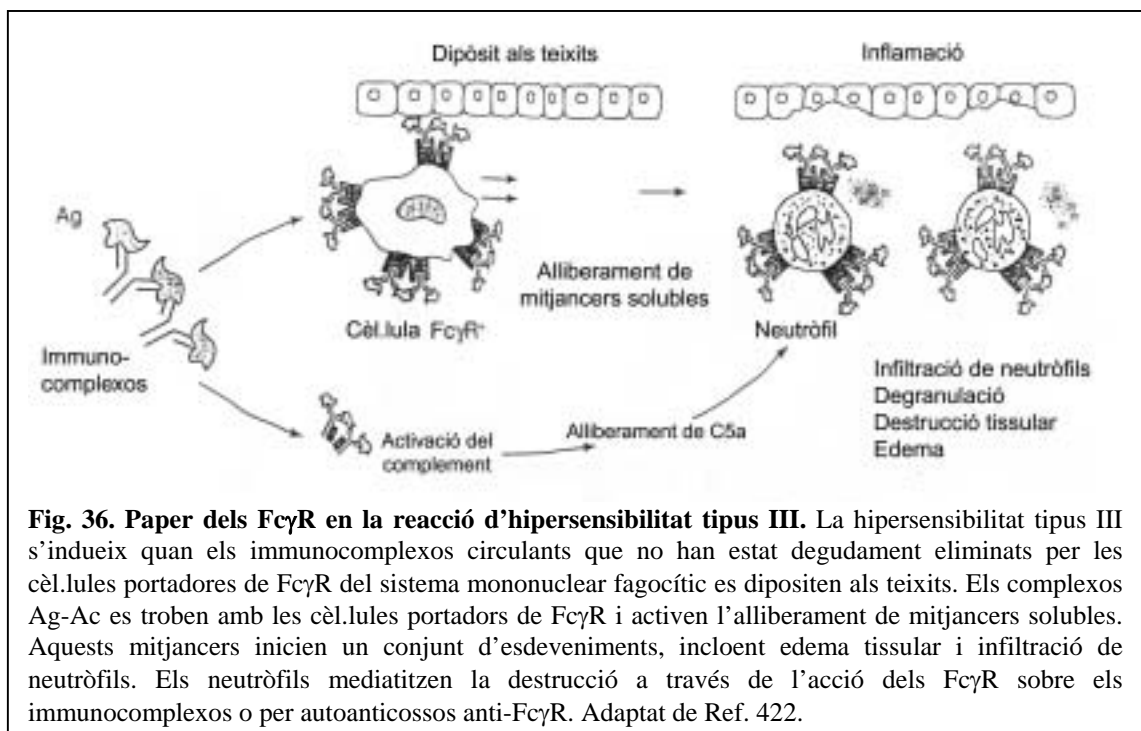
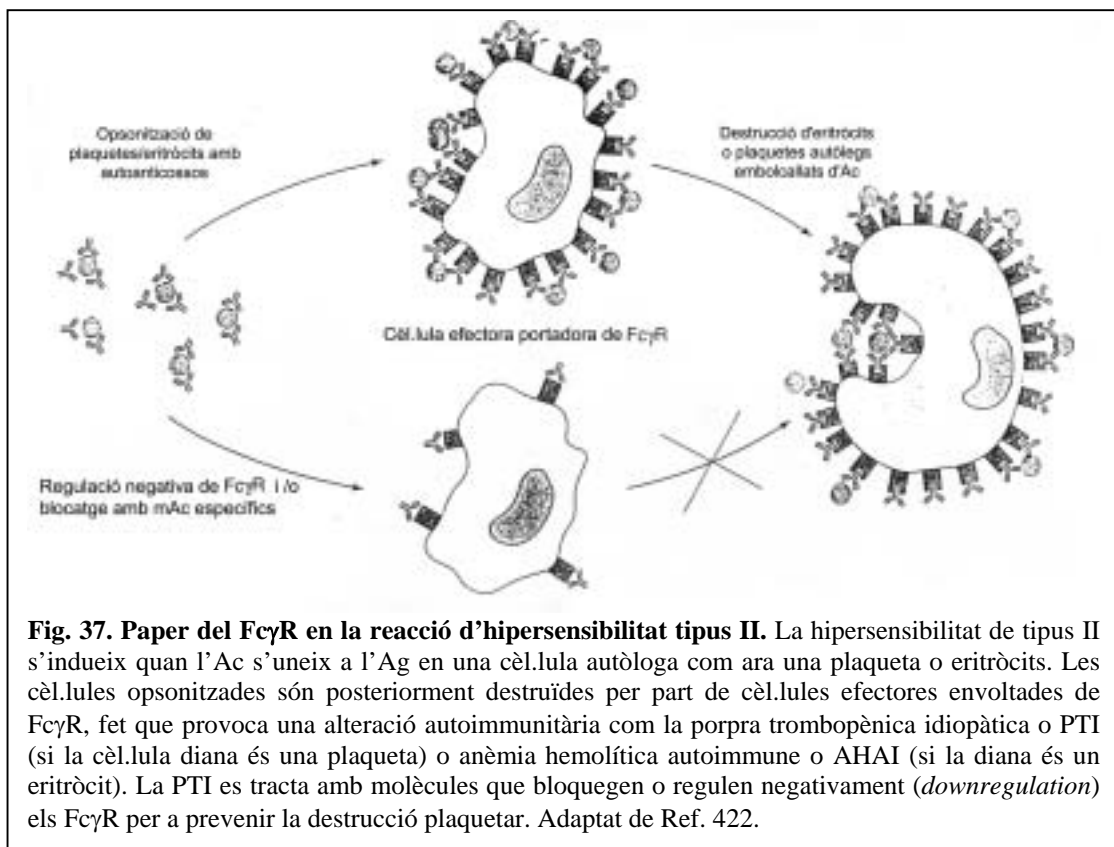


Fig. 36. Paper dels Fc γ R en la reacció d'hipersensibilitat tipus III. La hipersensibilitat tipus III s'indueix quan els immunocomplexos circulants que no han estat degudament eliminats per les cèl·lules portadores de Fc γ R del sistema mononuclear fagocític es dipositen als teixits. Els complexos Ag-Ac es troben amb les cèl·lules portadors de Fc γ R i activen l'alliberament de mitjancers solubles. Aquests mitjancers inicien un conjunt d'esdeveniments, incloent edema tissular i infiltració de neutròfils. Els neutròfils mediatitzen la destrucció a través de l'acció dels Fc γ R sobre els immunocomplexos o per autoanticossos anti-Fc γ R. Adaptat de Ref. 422.

en malalties com el lupus eritematós sistèmic (LES), en les quals els dipòsits d'ImC en teixits activa la inflamació i la destrucció tissular, constituint una típica reacció d'hipersensibilitat tipus III (**figura 36**, pàgina anterior) . Per altra banda, la presència de Fc γ R a cèl.lules efectores del sistema mononuclear fagocític activa la destrucció d'eritròcits o plaquetes autòlogues si hi ha autoanticossos dirigits contra aquestes cèl.lules. Aquest fenomen, constitutiu d'una reacció d'hipersensibilitat tipus II (**figura 37**), és el que origina malalties com l'anèmia hemolítica autoimmune o la porpra trombopènica idiopàtica. L'aprofitament d'aquests mecanismes s'està investigant per a desenvolupar immunoteràpies dirigides per Fc γ R per al tractament de malalties autoimmunes⁴²². Recentment, Kohl i Gessner han posat en evidència la implicació dels Fc γ R en les reaccions d'hipersensibilitat de tipus III, utilitzant el model experimental de la reacció d'Arthus. En aquest treball es demostra que tant l'activació del sistema del complement com l'activació de diferents cèl.lules efectores a través dels Fc γ R contribueix a les seqüeles inflamatòries que originen la destrucció tissular en la malaltia per immunocomplexos⁴⁷⁵.



El mal funcionament dels Fc γ R en algunes malalties sistèmiques s'explica per la presència d'autoanticossos anti-Fc γ R al sèrum d'alguns d'aquests pacients. S'han

purificat autoanticossos anti-Fc γ RI, anti-Fc γ RII i anti-Fc γ RIII del sèrum de pacients amb LES, síndrome de Sjögren, artritis reumatoïdal, malaltia de Raynaud i esclerosi sistèmica progressiva. Aquests autoanticossos no només afecten l'aclariment d'ImC, sinó que també reaccionen creuadament amb els Fc γ R i activen l'alliberament de molècules pro-inflamatòries^{476,477}. Els autoanticossos anti-Fc γ R, a més, tenen una especificitat de classe dependent del tipus de malaltia autoimmune: al LES i a l'artritis reumatoïdal es produeixen sobretot IgM anti-Fc γ RII i anti-Fc γ RIII; en canvi, a la malaltia de Raynaud es produeixen IgG anti Fc γ RIII⁴⁷⁸.

Al sèrum del 70 – 80% de pacients amb LES es troba interferó alfa (IFN alfa), citocina inflamatòria responsable de bona part dels signes i símptomes clínics de la malaltia. Aquesta citocina s'allibera com a resposta a la interacció dels immunocomplexos amb el Fc γ RIIa, per això s'investiga actualment l'aplicació d'anticossos anti-CD32 com a un nou acostament terapèutic en el tractament del LES. El fet que la funció dels Fc γ R dels monòcits disminueixi en pacients tractats amb corticoids o Ig endovenosa i l'èxit del tractament de la porpra trombopènica idiopàtica amb infusió de fragment de Fc d'IgG dona suport a la idea que el blocatge dels Fc γ R és un important mecanisme d'acció en aquestes malalties⁴⁷⁹. Així mateix, els tractaments utilitzats per a la poliartritis reumàtica (especialment les sals d'or, però també els corticoids i la D-penicil.lamina) alteren els nivells de Fc γ R dels neutròfils d'aquests malalts, fet que fa suposar una disfunció en la capacitat fagocítica i, per tant, l'activitat bactericida i quimiotàctica d'aquests neutròfils⁴⁸⁰.

4. POLIMORFISMES DELS Fc γ R.

- a) INTRODUCCIÓ.
- b) POLIMORFISME DEL Fc γ RII.
- b.1. Bases moleculars del polimorfisme.
 - b.2. Implicacions del polimorfisme en la funció del Fc γ RIIa.
 - b.3. Polimorfisme i població sana.
 - b.4. Polimorfisme i malalties.
 - b.4.1. Polimorfisme i malaltia meningocòccica.
 - b.4.2. Polimorfisme i altres malalties infeccioses.
 - b.4.3. Polimorfisme i malalties autoimmunitàries.
- c) POLIMORFISME DEL Fc γ RIII.

a) INTRODUCCIÓ.

Els neutròfils PMN humans expressen, de manera constitutiva, dos Fc γ R (**Figura 38**): el Fc γ RIIa (amb estructura típica de domini extracel.lular, domini transmembrana i cua citoplasmàtica) i el Fc γ RIIIb (unit a la membrana cel.lular a través d'un ancorament GPI). Tots dos tenen polimorfismes genètics que determinen polimorfismes estructurals i funcionals:

- el Fc γ RIIa-R131 i Fc γ RIIa-H131, sistema bial.lèlic que anteriorment es coneixia com a alt responentor i baix responentor (HR i LR), respectivament.
- el Fc γ RIIIb-NA1 i Fc γ RIIIb-NA2 (NA = antigen neutrofllic).

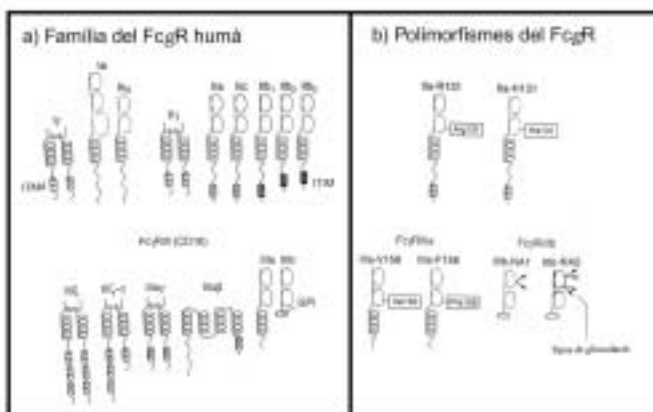


Fig 38. a: Família dels Fc γ R humans. b: Polimorfismes del Fc γ R. Adaptat de Ref. 422.

Entre els Fc γ RIIa-R131 i els -H131 només hi ha 2 aminoàcids de diferència, un dels quals, el de la posició 131, està en una posició crítica per a la unió dels complexos IgG2: si és histidina (H131) la unió és efectiva; si és arginina (R131), la unió amb la IgG2 és feble. Per tant, els PMN i monòcits dels homozigots

H/H131 són més eficaços per a internalitzar eritròcits (i per extensió, altres cèl.lules) opsonitzats per IgG2 que les cèl.lules R/R131⁴²⁵.

b) **POLIMORFISME DEL FcγRII.**

b.1. Bases moleculars del polimorfisme.

El receptor FcγRII és una glicoproteïna de 40 kDa amb una afinitat baixa per a la IgG humana, però que s'uneix bé a la IgG1 de rata (mIgG1). Basant-se en la interacció diferent amb la mIgG1 es van descriure dues formes al·lèliques del FcγRII humà: els individus responedors alts (HR), els monòcits dels quals interaccionen d'una manera potent amb la mIgG1 i els individus responedors baixos (LR), els monòcits dels quals interaccionen de manera feble amb la mIgG1⁴⁸¹.

El FcγRII d'una i altra forma al·lèlica no es podien distingir ni per la seva reactivitat enfront d'Ac monoclonals, ni per la seva densitat a la superfície cel.lular, per la qual cosa, ja des de la seva descripció inicial, els estudis es van encaminar a determinar si el polimorfisme que afectava el FcγRII dels monòcits humans reflectia diferències en l'estructura primària del domini extracel.lular d'aquest receptor⁴⁸². Clark i els seus col·legues nord-americans van utilitzar la reacció en cadena de la polimerasa per a clonar el DNA complementari (cDNA) que codificava els dominis extracel.lulars del FcγRII dels monòcits HR i LR. L'anàlisi de les seqüències de nucleòtids del cDNA clonat va demostrar un únic canvi de base (guanina per adenosina) a la posició 519, que originava la substitució d'una histidina per una arginina a la posició 131 de la proteïna madura del FcγRII⁴⁸². Posteriorment, el grup holandès encapçalat per Petra A. M. Warmerdam i Jan J. van de Winkel van demostrar que el polimorfisme funcional del FcγRII es basava, com a mínim, en dues diferències d'aminoàcids localitzades al domini extracel.lular: a la forma al·lèlica LR, un residu de glutamina és substituïda per un de triptòfan a la posició 27 (localitzada al primer domini *Ig-like*) i un residu d'arginina ho és per una histidina a la posició 131 (localitzada al segon domini *Ig-like*). Aquests canvis semblaven originar les diferències de resposta d'aquesta forma al·lèlica respecte de la HR⁴⁸¹. En aquest mateix treball es va descriure, també, l'existència d'una forma soluble del FcγRII humà.

L'observació que la forma al·lèlica LR del FcγRIIa esdevé l'única subclasse de FcγR que interacciona amb l'isotip IgG2 humà, en contrast amb el FcγRI i el FcγRIII^{483,484}, va impulsar l'interès mèdic en el coneixement dels polimorfismes del FcγRII. La IgG2 humana és el principal isotip que s'indueix com a resposta als Ag polisacàrids bacterians i fa de mediador i juga un paper important en la resposta immune enfront certs bacteris, tant en la fagocitosi com en l'activació directa del complement^{443,485}. Per tant, resultava temptador de pensar que hi podia haver una resposta immunològica diferent enfront a aquests bacteris segons si l'individu era LR o HR. Warmerdam i els seus col.laboradors van demostrar que l'aminoàcid a la posició 131 del segon domini Ig-like era l'únic responsable del polimorfisme funcional del receptor FcγRII: quan l'aminoàcid és una histidina (H, lleuger) la unió dels monòcits amb els complexos IgG2 és molt potent, mentre que quan l'aminoàcid és una arginina (R, pesat) la unió als complexos IgG2 és molt més dèbil. La segona variació d'aminoàcids (glutamina o triptòfan a la posició 27) no té cap importància en la unió dels complexos d'IgG⁴⁸⁶. Aquesta hipòtesi d'un únic canvi en un aminoàcid com a base molecular del polimorfisme funcional del FcγRII fou també confirmada pels investigadors nord-americans encapçalats per Marcus Clark⁴⁸⁷.

El coneixement de les bases moleculars d'aquest polimorfisme també ha provocat un canvi en la nomenclatura, de manera que els termes alt-responedor i baix-responedor (HR/LR, respectivament) s'han substituït actualment pels que descriuen el canvi exacte del polimorfisme, és a dir, FcγRIIa-R131 (antigament HR) i FcγRIIa-H131 (antigament LR).

El lloc precís d'unió de la IgG al FcγRIIa humà és un segment del segon domini extracel.lular *Ig-like*, compost per 8 aminoàcids (des d'Asn154 fins a Ser161). El modelatge molecular ha permès de generar un model d'estructura tridimensional del segon domini extracel.lular del FcγRII, que suggereix que el lloc d'unió és una nansa exposada a la interfase entre el primer i el segon domini extracel.lular, composta per aquests 8 aminoàcids⁴⁸⁸. Tanmateix, en la unió de la IgG al seu FcγRIIa no només hi intervé aquesta "nansa", sinó que també altres regions, que configuren petites nanses de 6 a 8 aminoàcids, situades tant al primer domini com al segon domini extracel.lular, contribueixen a aquesta unió⁴⁸⁹.

b.2. Implicacions del polimorfisme en la funció del FcγRIIa.

El polimorfisme funcional del FcγRIIa per als complexos IgG2 s'expressa a la major part de cèl·lules de sang perifèrica portadores de FcγR: monòcits, neutròfils i plaquetes⁴⁹⁰. Les diferents subclasses d'IgG interaccionen de manera diferent amb el FcγRIIa segons quin sigui el polimorfisme: per al FcγRIIa-H/131 la interacció és IgG3 > IgG1, IgG2 >>>> IgG4, i per al FcγRIIa-R131 la interacció és IgG3, IgG1 >> IgG2 > IgG4. El polimorfisme R131/H131 pot actuar, a més, com a regulador de la producció de subclasses d'IgG: els individus homozigots per a LR (H/H131) tenen nivells sèrics més baixos d'IgG2 que els individus homozigots per a HR (R/R131)⁴⁹⁰.

L'aspecte funcional més important de l'existència del polimorfisme del FcγRIIa és la seva implicació en la fagocitosi. Els primers estudis *in vitro* ja demostraven una diferent capacitat fagocítica d'eritròcits opsonitzats per IgG2, depenent de quin fos l'al·lel implicat: els PMN i els monòcits dels individus homozigots per a H/H131 unien i internalitzaven els eritròcits opsonitzats per IgG2 molt més eficientment que els fagòcits dels individus homozigots per a R/R131. La resposta fagocítica del polimorfisme R/H131 era independent del fenotip NA1/NA2 del FcγRIII d'aquests individus (un polimorfisme que també intervé en la capacitat fagocítica) Aquest fet va suposar un reforçament de la hipòtesi que el polimorfisme H/R131 té diferents mecanismes per a alterar la funció receptora i poden, per tant, influenciar en la defensa de l'hoste i en el maneig dels immunocomplexos, de manera que tant els nivells d'IgG2 com la susceptibilitat a la infecció per patògens bacterians encapsulats podia estar influenciada pel fenotip H/R131 de l'hoste^{470,491}.

Sanders i els seus col·laboradors van donar un pas més en l'estudi de la implicació del polimorfisme del receptor FcγRII en les diferents respostes funcionals. Aquests investigadors van demostrar la diferent capacitat de fagocitar bacteris encapsulats opsonitzats per IgG2 (concretament estreptococs del grup B tipus III) que tenen els individus, segons si són homozigots per H/H131, per R/R131 o heterozigots (H/R131)⁴²⁵. Els homozigots per R/R131 tenen una capacitat molt menor de fagocitar bacteris encapsulats opsonitzats per IgG que els individus homozigots H/H131, i aquestes diferències són estadísticament significatives. La important hipòtesi que es pot

establir a partir d'aquestes conclusions és que l'al·lotip FcγRII de les cèl·lules fagocítiques pot influenciar en la susceptibilitat a infeccions per bacteris encapsulats i, per tant, *els individus que tenen l'al·lotip R/R131 són més susceptibles a patir malalties causades per bacteris encapsulats*⁴²⁵. Tal i com es descriu al capítol següent, en els darrers anys s'ha succeït els intents per a poder demostrar clínicament aquesta hipòtesi i intentar provar el diferent comportament funcional dels individus segons l'al·lotip genètic enfront malalties infeccioses per bacteris encapsulats, com el meningococ, o el pneumococ, i enfront malalties sistèmiques i autoimmunes, com el lupus eritematós sistèmic^{426,445,492}.

Les noves línies d'investigació que s'han obert després del coneixement dels polimorfismes han permès de definir noves mutacions genètiques que influeixen en la capacitat d'unió del FcγRIIA a la IgG2. Aquest és el cas d'alguns individus homozigots per R/R131 que presenten, a més, una mutació a nivell del codó 127 que origina el canvi d'una glutamina (Q) per una lisina (K) en un dels dos gens del FcγRIIa. Aquest canvi influeix en la capacitat d'unió a la IgG2 (molt minvada en els homozigots R/R131), de manera que els que presenten un genotip K/K127,R/R131 fagociten millor les cèl·lules opsonitzades per IgG2 que els que tenen el genotip Q/Q127, R/R131⁴⁹³.

b.3. Polimorfisme i població sana.

La distribució genètica del polimorfisme H/R131 del FcγRII manté unes proporcions semblants entre diferents poblacions. En un estudi fet als Estats Units es va trobar que la distribució genètica pels americans de raça negra seguia les següents proporcions: el 60% són heterozigots, el 14% són homozigots H/H131 i el 26% són homozigots R/R131. La distribució entre els americans de raça caucàsica fou del 51% d'heterozigots, el 30% d'homozigots H/H131 i el 19% eren homozigots R/R131⁴⁹⁴. A l'Estat Espanyol, una anàlisi feta entre voluntaris sans va mostrar un 58% d'heterozigots, 22% d'homozigots per a H/H131 i un 20% d'homozigots per a R/R131⁴⁹⁵. Així, a nivell de població sana l'anàlisi global dels diferents estudis demostra que no hi ha diferència entre les freqüències al·lèliques del FcγRIIa de les diferents poblacions de raça caucàsica o africana, però sí que s'aprecien diferències significatives en la distribució dels al·lotips respecte de les poblacions orientals, que tenen un predomini absolut de portadors del genotip d'alta afinitat (H/H131). Més

endavant, a la **taula 71** (pàg. 309) s'hi exposarà la distribució dels al·lotips del FcγRIIa en diferents mostres de població sana i en pacients amb MM.

Lehrnbecher *et al* van publicar l'any 1999 la primera gran sèrie de controls sans, comparant els individus americans de raça caucàsica amb els individus americans de raça africana, i van concloure que no hi havia diferències entre aquests dos grups ètnics respecte de la distribució dels al·lotips del FcγRIIa (R/H131), FcγRIIIa (F/V138) i FcγRIIIb (NA1/NA2)⁴⁹⁶. En aquest treball, a més, es va practicar una meta-anàlisi de tots els estudis sobre polimorfismes apareguts fins aleshores. Sobre un total de 2419 controls sans, el treball de Lehrnbecher no va trobar diferències significatives en la distribució de genotips del FcγRIIa i del FcγRIIIb entre les diferents poblacions sanes de caucàsics i africans. El polimorfisme del FcγRIIIa (V/F158) mostrava diferències entre els dos grups, amb un predomini d'heterozigots (V/F158) entre els afro-americans. La meta-anàlisi, a més, confirma les diferències significatives clares ente la distribució dels genotips del FcγRIIa en les poblacions de raça oriental respecte dels caucàsics o dels africans⁴⁹⁶. El treball de Lehrnbecher *et al.* no està exempt de biaixos i errors metodològics, com ara la no estimació de la variança, o el biaix produït per la manca d'informació dels estudis amb resultat desfavorable (la major part dels quals no surt ni tan sols publicat), tal i com alguns epidemiòlegs han fet notar posteriorment⁴⁹⁷. Amb tot, aquest estudi suposa un important esforç per a acumular d'una manera sistemàtica les dades epidemiològiques de les associacions genètiques que afecten els receptors de baixa afinitat dels polimorfismes del FcγR.

Els estudis amb altres grups poblacionals tenen la limitació metodològica d'utilitzar mostres molt més reduïdes. Un treball recent de Kuwano *et al* sobre 92 indis amazònics del Brasil i 85 donants de sang de raça caucàsica indica una prevalença de l'al·lotip R131 entre els indis amazònics, mentre que la distribució d'al·lotips entre els donants de sang és comparable a la dels caucàsics europeus o americans⁴⁹⁸.

b.4. Polimorfisme i malalties.

Com s'ha comentat anteriorment, en els darrers anys l'estudi dels polimorfismes dels FcγR i la seva repercussió funcional i clínica ha obert un extens camí d'investigació per a científics d'arreu del món. Si es fa una recerca simple de la literatura mèdica

publicada en els darrers 6 anys (1997 – 2002) a través de la base de dades de Medline/PubMed® (National Library of Medicine, National Institutes of Health) el nombre de publicacions que fan referència a l'estudi del polimorfisme del FcγRIIA (CD32) i la seva implicació en la patogènesi de les malalties supera amb escreix la xifra de dos-cents treballs. L'interès principal d'aquests estudis rau en demostrar una distribució diferent dels al·lotips entre les diferents poblacions sanes, fet que explicaria les taxes d'incidència per a determinades malalties tan canviants en les diferents ètnies, i la distribució diferent d'al·lotips entre controls sans i persones afectades per una malaltia determinada, que convertirien els al·lotips en factors de risc genètic per a patir aquesta malaltia. Les investigacions es centren bàsicament en el camp de les malalties infeccioses i el de les malalties autoimmunitàries.

b.4.1. Polimorfisme i malaltia meningocòccica.

En tant que bacteri encapsulat la resposta humoral de l'organisme enfront *Neisseria meningitidis* és, principalment, de tipus IgG2. La IgG2 s'uneix al polisacàrid capsular dels meningococs i posteriorment al seu receptor FcγRII, mecanisme a través del qual activa la lisi directament (induint-ne la fagocitosi) i indirectament (desencadenant l'activació del complement). Una altra subclasse d'anticòs, la IgA1, la subclasse d'IgA predominant al sèrum humà, també contribueix a la resposta immunològica enfront *N. meningitidis*, però el seu comportament és ambigu: per una banda, activa directament el complement per la via clàssica i contribueix així a la destrucció dels meningococs; per altra banda, la IgA1 és capaç de bloquejar la lisi de meningococs iniciada pels anticòssos IgG, tant per la via clàssica com per l'alternativa^{499,500}.

Les primeres investigacions respecte de la susceptibilitat incrementada a patir infeccions meningocòcciques segons el tipus de polimorfisme del FcγRII es van iniciar en pacients amb dèficit dels components finals del complement. En aquestes persones, en què l'activitat bactericida del sèrum és molt deficitària, la fagocitosi mitjançada per anticòssos (i en concret, per IgG2) esdevé el principal mecanisme de defensa enfront els meningococs. Fijen i els seus col·laboradors van estudiar 15 malalts amb dèficit d'algun dels components de la via terminal del complement (C6, C8) i van observar que hi havia una associació entre el fenotip combinat FcγRIIa^{R/R131}/FcγRIIb^{NA2/NA2} i el risc de patir

malaltia meningocòccica⁴²⁶. Convenia, tanmateix, deslligar els dos factors (dèficit de complement i expressió de fenotips de baixa afinitat) i conèixer si el polimorfisme sol podia esdevenir un factor de risc independent de patir malaltia meningocòccica, en tant que ja és conegut que el dèficit de complement predisposa a aquesta malaltia^{136, 501}.

L'equip d'investigadors holandesos encapçalats per R. Bredius va investigar 25 pacients pediàtrics amb malaltia meningocòccica fulminant i que tenien uns nivells de complement normals. Un 44% d'ells tenien el genotip R/R131, un percentatge que era estadísticament significatiu respecte dels controls. Per tant, en aquest treball es conclou, per primera vegada, que l'al·lotip R/R131 del FcγRII (CD32) és un nou factor de risc predisposant per a patir malaltia meningocòccica fulminant i xoc sèptic meningocòccic en nens¹⁹⁶. Més recentment, Platonov i els seus col·laboradors del Segon Hospital de Malalties Infeccioses de Moscú (Rússia) han portat a terme un estudi molt més extens amb 98 pacients pediàtrics i adults amb malaltia meningocòccica, sense dèficit de complement, en el qual les dades s'encaminen en aquest sentit: els individus majors de 5 anys amb al·lotip R/R131 són més susceptibles a patir MM i, a més, l'evolució en aquests individus és més greu en comparació als heterozigots R/H131 o els homozigots H/H131¹⁹⁷. Finalment, un nou estudi holandès encapçalat per van der Pol en 50 pacients amb malaltia meningocòccica i 183 familiars de 1er. grau de supervivents i morts per MM va confirmar l'associació del genotip R/R131 en el desenvolupament d'MM greu⁵⁰².

L'al·lotip R/R131 (sol, sense tenir en compte el polimorfisme NA1/NA2) constitueix un factor de risc també en cas d'alteració dels components finals del sistema del complement. Quan s'investiga l'associació del R/R131 amb el dèficit de la fracció final del complement, els individus R/R131 amb aquest dèficit tenen més susceptibilitat a patir malaltia meningocòccica que els H/R131 i que els H/H131^{185,503}. Ben al contrari, quan s'investiguen pacients amb dèficit de properdina i que han patit MM no s'observa cap relació amb l'al·lotip del polimorfisme R/H131. En aquests pacients la susceptibilitat a l'MM és conseqüència d'un dipòsit insuficient de C3 a la superfície del meningococ, fet que origina una fagocitosi insuficient¹⁸⁵.

b.4.2. Polimorfisme i altres malalties infeccioses.

Les infeccions pels altres bacteris encapsulats a més del meningococ (*S. pneumoniae* i *H. influenzae*) són les que atrauen més interès per a l'estudi dels polimorfismes del Fc γ RIIa, atesa la relació entre l'al·lel de baixa afinitat (R131) amb la fagocitosi deficient mediatitzada per IgG2, la principal subclasse d'IgG que s'origina en aquest tipus d'infeccions. Amb tot, els resultats dels diferents treballs també demostren divergències. La major part d'estudis sobre infecció per *S. pneumoniae* demostren diferències significatives entre pacients i controls, amb una prevalença de l'al·lel R131 o del genotip R/R131 entre els pacients^{445,504}, tot i que hi ha algun treball en què aquestes diferències no es poden corroborar^{505,506}.

Hi ha una evidència clara d'associació de l'al·lotip R/R131 i les infeccions del tracte respiratori (otitis, sinusitis, pneumònia), causades tant pel pneumococ com per *H. influenzae*, sobretot en nens, que tenen nivells d'anticossos IgG2 fisiològicament menors que els adults⁴⁴⁵. Si la infecció pneumocòccica és una pneumònia bacterièmica, l'associació amb l'al·lotip R/R131 és molt més potent i, a més, en aquests pacients l'evolució clínica és molt més greu que en els pacients H/R131 o H/H131⁵⁰⁴. A més, en els pacients R/R131, els nivells d'IgG2 que s'obtenen amb la vacuna antipneumocòccica són molt més baixos que a la resta⁴⁴⁵.

L'al·lotip R/R131 també s'ha implicat en la susceptibilitat a patir meningitis bacterianes causades per algun dels bacteris encapsulats. La susceptibilitat és més gran en pacients menors de 2 anys en tant que existeix una infrarrepresentació del genotip H/H131 en aquests pacients⁵⁰⁷.

En pacients amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) els al·lotips R/H131 adquireixen importància sobretot en relació a les infeccions bacterianes per bacteris encapsulats, com la malaltia pneumocòccica invasiva⁵⁰⁶.

La presència de l'al·lel R/R131 no sempre implica un factor de risc o mal pronòstic en les malalties infeccioses. A la infecció per *Plasmodium falciparum* la inhibició del creixement del paràsit en fase sanguínia està mediatitzada per la cooperació entre anticossos tipus IgG1 i IgG3 (els IgG2 no hi intervenen per a res) i els monòcits a través del Fc γ RII. Recentment s'ha pogut demostrar que el genotip Fc γ RII-

R/R131, incapaç d'unir la IgG2 però amb bona afinitat per a la IgG3 i IgG1, és un factor genètic de l'hoste que protegeix enfront la infecció per *Plasmodium falciparum*⁵⁰⁸. Així mateix, tot i que les infeccions per bacteris encapsulats són la causa principal de morbiditat i mortalitat en nens amb anèmia de cèl.lules falciformes, l'estudi genòmic d'aquests pacients ha demostrat una sobrerepresentació del genotip H/H131, especialment en els que tenen antecedents documentats d'infecció per *H. influenzae*, contràriament a la hipòtesi esperable (predomini dels individus homozigots R/R131)⁵⁰⁵.

A la **taula 31** s'hi recullen els principals treballs sobre el polimorfisme del FcγRIIA i les malalties infeccioses diferents de l'MM.

Taula 31. Estudis publicats sobre l'associació del polimorfisme del FcγRIIA amb diverses malalties infeccioses diferents de la malaltia meningocòccica.						
Any	País (ètnia) [Ref.]	Malaltia estudiada	Pac. (n)	Con. (n)	SE	Conclusió
1994	Holanda (C) [445]	Inf. Respiratòries recurrents per <i>H. influenzae</i> o pneumococ	48	123	Sí	L'al.lel R131 està sobre-representat en els pacients, tant amb genotip R/R131 com R/H131
1996	EEUU (A) [505]	ACF + infecció per <i>H. influenzae</i>	11	50	Sí	Sobrerepresentació del genotip H/H131 en els pacients
1996	EEUU (A) [505]	ACF + infecció per <i>S. pneumoniae</i>	51	50	No	No diferències significatives entre pacients i controls
1997	EEUU (C*) [506]	Nens HIV+ amb infecció per <i>S. pneumoniae</i>	48	56	No	No diferències significatives entre pacients i controls de la mateixa ètnia
1997	EEUU (C*) [506]	Adults HIV+ amb malaltia pneumocòccica invasiva	9	56	No	No diferències significatives entre pacients i controls
1997	Japó (O) [509]	Periodontitis recurrent	100	105	No	No diferències significatives entre pacients i controls
1997	EEUU (ND) [510]	LES + infecció per <i>S. pneumoniae</i>	5	-	-	El genotip R/R131 fou present en 4 dels 5 pacients
1998	Turquia (C) [507]	Meningitis bacteriana per encapsulats [#]	18	23	Sí	Infrarepresentació del genotip H/H131 en menors de 2 anys
2000	EEUU (C, A, C*) [504]	Pneumònia pneumocòccica bacterièmica	42	136	Sí	Sobrerepresentació del genotip R/R131 entre els pacients
2001	Kènia (A) [508]	Nens amb infecció per <i>P. falciparum</i> amb parasitemia elevada	97	85 [^]	Sí	El genotip R/R131 és un factor protector enfront la infecció per <i>P. falciparum</i>

Ètnia = (C): caucàsics; (C*): americans hispànics; (A): africans; (O): orientals. (n): nombre de pacients i controls sans inclòs en l'estudi. SE: significació estadística. ACF: anèmia de cèl.lules falciformes. HIV+: infecció pel virus de la immunodeficiència humana. LES: lupus eritematos sistèmic. ND: dada no disponible. #: inclou *N. meningitidis*, *H. influenzae* i *S. pneumoniae*. ^: els controls d'aquest estudi eren malalts "de baix risc" (parasitemia baixa). Adaptat de Ref. 445, 504-510.

b.4.3. Polimorfisme i malalties autoimmunitàries.

La distribució dels polimorfismes del FcγR en el camp de les malalties sistèmiques i autoimmunitàries constitueix l'altre gran focus actual d'atenció dels investigadors. Alguns d'aquests estudis no analitzen només la distribució dels al·lotips del FcγRIIIa sinó també el FcγRIIIa (V/F158) i el FcγRIIIb (NA1/NA2), en un intent d'establir una combinació o patró genotípic de "baixa afinitat" (FcγRIIIaR131-FcγRIIIaF158-FcγRIIIbNA2) com a factor de risc genètic per a patir l'esmentada malaltia. A diferència de les infeccions per encapsulats, en què la major part de treballs s'encaminen a considerar el genotip R/R131 com a factor de risc genètic per a patir la malaltia o per a desenvolupar-ne formes més greus, en el camp de les malalties autoimmunitàries els resultats dels diferents estudis són molt més divergents i sovint tenen signe oposat. Les diferències s'explicarien en relació sobretot a l'ètnia de la mostra i al nombre d'integrants d'aquesta, tal i com apuntava Lehrnbecher en el seu treball⁴⁹⁶.

La malaltia més investigada en aquest aspecte ha estat el lupus eritematós sistèmic (LES); tanmateix no és infreqüent que els resultats dels diferents estudis es contradiguin. En alguns treballs s'indica que els malalts amb LES i, d'una manera especial, els que presenten afectació renal (nefritis lúpica), presenten una distribució anòmla dels al·lotips R/H131, de manera que hi ha un predomini clar de l'al·lotip de baixa afinitat R/R131. És per això que s'ha postulat que el FcγRIIIa pot tenir un paper essencial en la patogènesi de la nefritis lúpica que estaria en relació a la unió dels immunocomplexos IgG2 i IgG3^{492,511,512}. En pacients amb LES i infecció invasiva pneumocòccica també s'ha demostrat un predomini de l'al·lotip FcγRIIIa-R/R131. Així, els pacients amb LES i homozigots per a R/R131 esdevenen població de risc elevat de patir infeccions greus per *S. pneumoniae*⁵¹⁰. Altres treballs obtenen resultats de signe contrari, de manera que es descarta l'associació del polimorfisme del FcγRIIIa tant amb el LES com en la nefritis lúpica⁵¹³⁻⁵¹⁵.

La implicació clínica del polimorfisme del FcγRIIIa també s'ha investigat en altres malalties autoimmunitàries. Tse *et al* descarten la implicació d'aquest polimorfisme en la vasculitis sistèmica amb anticossos antineutròfil (ANCA), amb o sense nefritis⁵¹⁶. Dijkstra *et al* van trobar una associació significativa entre els

al.lels de baixa afinitat (R131/F158) i la granulomatosi de Wegener recidivant⁵¹⁷. En algunes malalties amb afectació neuromuscular sembla existir també una base patogènica genètica a causa de la distribució diferent dels al.lels del polimorfisme del Fc γ RIIA. És el cas de la miastènia gravis⁵¹⁸ o de la síndrome de Guillain-Barré^{519, 520}.

A les **taules 32 i 33** de les pàgines següents es resumeixen alguns dels treballs més recents i més rellevants sobre aquests polimorfismes en determinades malalties sistèmiques autoimmunitàries i amb afectació neuromuscular i hematològica.

Taula 32. Estudis publicats sobre l'associació del polimorfisme del FcγRIIA amb diverses malalties sistèmiques (1).						
Any	País (ètnia) [Ref.]	Malaltia estudiada	Pac. (n)	Con. (n)	SE	Conclusió
Malalties sistèmiques autoimmunitàries						
1995	Holanda (C) [492]	LES + nefritis	95	69	Sí	L'al.lel R131 és factor de risc tant per a LES com per al desenvolupament de nefritis
1996	EEUU (A) [511]	LES + nefritis	214	100	Sí	L'al.lel H131 està infra-representat en pacients amb LES amb i sense nefritis
1996	Gran Bretanya (C, A, O) [513]	LES + nefritis	331	385	No	No associació entre al.lels del FcγRIIA i nefritis lúpica
1997	Gran Bretanya i Grècia (C) [514]	LES	123	118	No	No diferències entre pacients i controls ni en el desenvolupament o no de nefritis entre els pacients
1998	Alemanya (C) [521]	LES + clínica	108	187	Sí/No	El polimorfisme FcγRIIA no es factor de risc per a patir LES però sí influencia algunes manifestacions clíniques
1999	Japó (O) [515]	LES	81	217	No	No diferències entre pacients i controls per al FcγRIIA però sí en el FcγRIIB
2001	Japó (O) [522]	LES + nefritis	90	ND	Sí	L'al.lel H131 està infra-representat en pacients amb LES. No diferències en la clínica ni en l'aparició de nefritis
2001	EEUU (C*) [512]	LES + nefritis	67	53	Sí	Els al.lels de baixa afinitat (R131/F158) són factor de risc per a LES i per a nefritis
2001	Corea (O) [523]	LES + nefritis	300	197	Sí	El genotip R/R131 és factor de risc per a patir LES i l'al.lel R131 ho és de la nefritis
2001	Espanya (C) [524]	LES + nefritis	125	138	No	No diferències entre pacients i controls ni en el desenvolupament de nefritis
1999	Holanda (C) [517]	Granulomatosi de Wegener recidivant	91	154	Sí	R/R131 i F/F158 són genotips de risc per a patir granulomatosi de Wegener recidivant
1999	Japó (O) [515]	Artritis reumatoïdal	115	217	No	No diferències entre pacients i controls
1999	Gran Bretanya (C) [516]	Vasculitis sistèmica amb ANCA i nefritis	107	100	No	No diferències entre pacients i controls ni en el desenvolupament de nefritis

Ètnia = (C): caucàsics; (C*): americans hispànics; (A): africans; (O): orientals. (n): nombre de pacients i controls sans inclosos en l'estudi. SE: significació estadística. LES: lupus eritematós sistèmic. ND: dada no disponible. ANCA: anticossos anti-citoplasma dels neutròfils. Adaptat de Ref. 492, 511-517, 521-524.

Òbviament caldrà seguir investigant en aquest terreny. El fet que en alguns estudis s'hagi pogut atribuir un potencial significat clínic als polimorfismes del FcγR fa més necessària que mai una meta-anàlisi acurada de tots els estudis practicats, per tal d'obtenir una visió global del paper que juguen aquests polimorfismes en els processos patològics estudiats i poder extraure conclusions generals fiables i útils de cara a la prevenció i tractament d'aquestes malalties.

Taula 33. Estudis publicats sobre l'associació del polimorfisme del FcγRIIA amb diverses malalties sistèmiques (2).						
Any	País (ètnia) [Ref.]	Malaltia estudiada	Pac. (n)	Con. (n)	SE	Conclusió
Malalties neuromusculars						
1998	Noruega (C) [518]	Miastènia gravis + timoma	30	49	Sí	El genotip H/H131 està sobre-representat en pacients miastènics amb timoma associat
2000	Noruega (C) [520]	Síndrome de Guillain-Barré	62	89	No	No diferències entre pacients i controls per al polimorfisme FcγRIIA
2000	Holanda (C) [519]	Síndrome de Guillain-Barré	31	187	Sí	El genotip H/H131 és factor de risc tant per a patir la malaltia com per a desenvolupar-ne formes més greus
Malalties hematològiques						
1998	Irlanda (C) [525]	PTI refractària	29	61	Sí	El genotip R/R131 és factor de risc per a patir PTI refractària
2001	EEUU (C) [600]	PTI crònica infantil	36	218	No	No diferències d'al·lotips entre pacients i controls
2002	EEUU (jamaicans) [526]	ACF i ictus cerebral	51	51*	No	No diferències d'al·lotips entre els pacients amb ACF que presenten ictus i els que no en presenten

Ètnia = (C): caucàsics; (n): nombre de pacients i controls sans inclosos en l'estudi. SE: significació estadística. PTI: porpra trombopènica idiopàtica. ACF: anèmia de cèl·lules falciformes. *: els controls d'aquest estudi eren pacients amb ACF sense ictus. Adaptat de Ref. 518-520, 525, 526, 600.

c) POLIMORFISME DEL FcγRIII.

Els polimorfismes del receptor FcγRIII no són, ni de lluny, tan ben coneguts ni investigats com els del FcγRII. El receptor FcγRIII (CD16) està codificat per dos gens que originen dues formes de proteïna madura: el FcγRIIIa i el FcγRIIIb. Ambdós presenten polimorfismes que influeixen també en la seva capacitat funcional.

El FcγRIIIa, que s'expressa de manera constitutiva als fagòcits mononuclears i cèl·lules NK, té dos al·lells codominants que es defineixen per l'aminoàcid de la posició 158 del domini extracel·lular: una fenilalanina (F158) o bé una valina (V158). Els al·lotips resultants tenen una capacitat diferent per a unir la IgG1 i la IgG3 (les dues subclases d'IgG que s'uneixen al FcγRIII): els individus homozigots V/V158 uneixen molt més eficientment la IgG1 i la IgG3 que els homozigots F/F158^{527,528}. Com en el cas del polimorfisme R/H131 del FcγRII, l'existència d'un al·lel d'afinitat baixa és important en mecanismes de fagocitosi. Així, els individus homozigots F/F158 tenen una increment de risc per a patir malalties com el LES i, especialment, per a

desenvolupar nefritis lúpica⁵¹². Si en l'individu coincideixen els dos al·lels d'afinitat baixa (FcγRII R/R131 i FcγRIII F/F158) el risc de patir nefritis lúpica és molt més elevat, ja que poden actuar d'una manera additiva en la patogènesi de la malaltia⁵¹². Aquest polimorfisme s'ha implicat també en la patogènesi del sarcoma de Kaposi en pacients amb infecció pel VIH: els individus amb fenotip F/F158 tenen una susceptibilitat menor a patir sarcoma de Kaposi que els individus FcγRIII-V/V158⁵²⁹. Més recentment s'ha descrit una nova variant fenotípica del FcγRIIIa provocada pel canvi d'una leucina (L) per una histidina (H) a la posició 48 del primer domini Ig-like extracel·lular. Aquest fenotip s'ha descrit a les cèl·lules NK d'un nen amb infeccions virals del tracte respiratori repetides i origina una deficiència severa de la capacitat de defensa immunològica de les cèl·lules NK en individus que són FcγRIIIa-H/H48⁵³⁰.

El FcγRIIIb s'expressa de manera constitutiva als neutròfils, conjuntament amb el FcγRIIIa, motiu pel qual el seu funcionalisme està molt lligat al del CD32. El FcγRIIIb té un polimorfisme d'expressió codominant que rep el nom d'antigen neutròfil-específic (NA) i que està compost per dos al·lels: NA1 i NA2. Aquesta variació al·lèlica té un impacte funcional a nivell de fagocitosi, de manera que els individus homozigots NA2/NA2 tenen una capacitat fagocítica molt més reduïda que els individus NA1/NA1 o que els heterozigots NA1/NA2⁴⁴⁰. La reduïda capacitat fagocítica dels individus NA2 és totalment independent del fenotip FcγRIIIa. Per tant, aquests dos polimorfismes (R/H131 del FcγRII i NA1/NA2 del FcγRIII) tenen mecanismes independents i diferents per a alterar la funció del receptor, els quals poden influenciar la defensa de l'hoste i la unió als immunocomplexos⁴⁷⁰.

La interacció entre els polimorfismes dels receptors Fc dels neutròfils (FcγRIIIa i FcγRIIIb) és constant i indueix diferent capacitat funcional. La combinació dels al·lotips de baixa afinitat FcγRIIIa-R/R131 i FcγRIIIb-NA2/NA2 és la que suposa una alteració més severa de la capacitat fagocítica i, en conseqüència, està implicada en un risc més elevat de patir malalties infeccioses, com la malaltia meningocòccica o la periodontitis recurrent de l'adult^{185,509}. Així mateix, la reacció creuada entre el FcγRIIIa i el FcγRIIIb indueix una activació de la capacitat proadhesiva dels leucòcits polimorfonuclears que esdevé responsable del dany vascular associat a una vasculitis sistèmica⁵³¹.

En algunes persones existeix una deficiència genètica de FcγRIIIb en els seus neutròfils. Aquests individus, habitualment sans, tenen un fenotip NA-nul (els seus neutròfils no reaccionen amb anticossos policlonals anti-NA1 i anti-NA2), originat per un dèficit del gen FcγRIII-1 (el dels neutròfils), mentre que el gen FcγRIII-2 (el de les cèl.lules NK i macròfags) és totalment normal. Si els individus NA-nul presenten fenòmens d'alloimmunització o autoimmunització enfront antígens NA es pot originar neutropènia autoimmune i reaccions post-transfusionals. Les dones amb un dèficit de FcγRIIIb (fenotip NA-nul) poden desenvolupar anticossos anti-CD16 durant l'embaràs, que poden travessar la placenta i causar neutropènia autoimmune neonatal en el nadó⁵³². El dèficit de FcγRIII dels neutròfils és, tanmateix, un fenomen estrany a la població general. Fromont i els seus col.laboradors van trobar només 4 individus deficients de FcγRIII en els seus neutròfils, sobre una població de 3377 donants de sang sans⁵³².

5. CITOCINES I FACTORS INFLAMATORIS.

- a) INTRODUCCIÓ.
- b) L'INHIBIDOR DE L'ACTIVADOR DEL PLASMINOGEN (PAI-1).
- c) L'ENDOTOXINA O LIPO-OLIGO-SACÀRID (LOS).
- d) EL FACTOR DE NECROSI TUMORAL (TNF) I ALTRES CITOCINES.
 - d.1. El TNF i el seu polimorfisme.
 - d.2. Altres citocines i llurs polimorfismes.
- e) ALTRES FACTORS INFLAMATORIS.

a) INTRODUCCIÓ.

Tot i que l'objectiu inicial d'aquesta tesi doctoral és l'anàlisi del polimorfisme del receptor Fc γ RIIa i la seva implicació en l'evolució de la malaltia meningocòccica, els darrers avenços en l'estudi de la fisiopatologia d'aquesta malaltia han ofert un nou camp de treball en l'àmbit de l'estudi genètic i dels polimorfismes. Així, s'ha pogut concloure que el diferent grau de resposta inflamatòria que es desenvolupa durant la infecció meningocòccica pot estar influenciada per factors genètics que intervindrien en un major o menor alliberament de citocines i factors inflamatoris. S'ha descrit un polimorfisme per al factor de necrosi tumoral (TNF)¹⁹⁵ i un polimorfisme per a l'inhibidor de l'activador del plasminogen (PAI)⁵³³. Alguns estudis correlacionen ambdós polimorfismes amb l'evolució de la malaltia, que serà pitjor si l'individu té una determinada combinació d'al·lels: TNF2 per al polimorfisme del TNF i 4G per al del PAI^{195,534}. Per tant, un cop establert l'estudi genètic del polimorfisme del CD32, es va portar a terme també un estudi genètic dels polimorfismes del TNF i del PAI en aquests pacients amb malaltia meningocòccica. Altres polimorfismes de les citocines, com el genotip de la IL-1, també s'han relacionat amb la gravetat de la malaltia meningocòccica⁵³⁵, però no són investigats en aquest treball.

b) L'INHIBIDOR DE L'ACTIVADOR DEL PLASMINOGEN (PAI-1).

La coagulopatia és una troballa freqüent en la malaltia meningocòccica i es caracteritza per un allargament del temps de protrombina i del temps parcial de tromboplastina (APTT), un increment dels productes de degradació de la fibrina, dèficit

dels factors de coagulació i trombocitopènia⁵³⁶. Virtualment tots els pacients mostren alguna alteració de la coagulació, però les anormalitats són més marcades en els que presenten xoc sèptic greu. En pacients amb la síndrome clínica de porpra fulminant s'esdevé una coagulació intravascular disseminada greu, amb trombosi generalitzada, que origina la necrosi de grans àrees de la pell i infarts a extremitats o dits^{536,537} (**Figura 39**).



Tal i com s'ha comentat a l'apartat de Patogènia, la fisiopatologia de la coagulopatia en la sèpsia meningocòccica es deu a un desbalanç entre els mecanismes procoagulants i els anticoagulants. A la sèpsia meningocòccica es poden trobar concentracions plasmàtiques baixes de les proteïnes anticoagulants C, S i antitrombina III^{538,539}. La trombomodulina està disminuïda a la superfície endotelial i les molècules procoagulants com el factor tissular estan incrementades als monòcits, la qual cosa comporta un dipòsit de fibrina i formació de microtrombus. La trombosi

venosa generalitzada suggereix a la vegada una alteració de les vies fibrinolítiques⁵³⁴. Si s'administra endotoxina a individus sans s'observa un increment de l'activador del plasminogen tissular (t-PA) al cap d'una hora de la infusió que provoca la formació de plasmina i que assoleix la seva activitat màxima al cap de dues hores, durant les quals es detecten alts nivells de t-PA al plasma. Posteriorment hi ha una davallada dels nivells de t-PA que coincideix amb un increment dels nivells de l'inhibidor de l'activador del plasminogen (PAI-1)⁵⁴⁰. En els malalts amb malaltia meningocòccica sistèmica es pot observar un procés semblant. A les fases més precoces de l'MM (habitualment, abans

de l'ingrés), els pacients amb septicèmia meningocòccica fulminant converteixen el plasminogen en plasmina, probablement per un increment de t-PA. A continuació s'allibera PAI-1 a la circulació sanguínia, originada a les cèl.lules endotelials i, d'una manera important, de les plaquetes; així s'inhibeix el t-PA i es redueix la fibrinòlisi, però s'instaura un estat procoagulant⁵⁴¹. Simultàniament s'observa un increment important de trombina en aquests pacients. Per tant, a través d'aquest doble efecte sinèrgic, es desenvolupa un estat de coagulació intravascular disseminada (CID) responsable de bona part de les lesions tissulars⁵⁴¹. Tots aquests processos es desencadenen a conseqüència de l'endotoxina (LOS) circulant. El LOS és capaç d'induir factors procoagulants (factor tissular), fibrinolítics (activador del plasminogen) i antifibrinolítics (inhibidor de l'activador del plasminogen, PAI)⁵⁴². S'ha vist que hi ha una associació quantitativa entre els nivells d'endotoxina circulant a la sang i la coagulopatia en pacients amb malaltia meningocòccica sistèmica i també entre nivells elevats de PAI-1 funcional i nivells alts de LOS en cas de meningococcèmia fulminant^{539,543}. Aquesta activitat augmentada antifibrinolítica i procoagulant, conjuntament amb l'activitat reduïda profibrinolítica, pot contribuir substancialment a l'estat coagulopàtic que es desenvolupa durant la malaltia meningocòccica sistèmica⁵⁴².

El PAI-1 és un dels inhibidors de la serpin-proteasa que forma un complex un a un amb aquest enzim proteolític. El PAI-1 reacciona tant amb l'activador del plasminogen tissular (t-PA) com amb l'urinari (u-PA), així com amb la proteïna C. És sintetitzat i excretat per diversos tipus cel.lulars, incloent cèl.lules endotelials, hepatòcits i plaquetes^{544,545}. Aquesta proteïna és un reactant de fase aguda, per la qual cosa els seus nivells s'incrementen davant d'estímuls inflamatoris, com la interleucina-1 β o el factor de necrosi tumoral (TNF) alfa. Les concentracions plasmàtiques de PAI-1 al plasma són molt elevades en nens amb sèpsia meningocòccica i són les concentracions més elevades que s'han trobat en una malaltia greu^{541,546}.

El gen del PAI-1 té un polimorfisme funcional originat per una única inserció (5G)/delecció (4G) d'un parell de bases, situada a l'inici de la transcripció, i que provoca una alteració en la regulació funcional de l'expressió del gen del PAI-1. Els individus homozigots per a l'al.lel 4G tenen un nivell basal més elevat de PAI-1 i les concentracions de PAI-1 que assoleixen després de l'estimulació amb IL-1 β són més elevades dels que contenen una o dues còpies de l'al.lel 5G⁵³³. D'aquí es postula la

hipòtesi que els individus amb genotip 4G/4G produeixen una major concentració de PAI-1 i, per tant, desenvolupen una coagulopatia més greu i tenen un risc més elevat de mort durant la sèpsia meningocòccica que els individus que tenen l'al·lel 5G (4G/5G o 5G/5G). Dos treballs recents han demostrat uns resultats que s'encaminen en aquest sentit.

Hermans i els seus col.laboradors van investigar la concentració de PAI-1 i el genotip del PAI-1 en 175 nens amb malaltia meningocòccica i els van comparar amb un grup control de 226 donants sans. La concentració de PAI-1 en el moment de l'ingrés era superior en els nens amb malaltia meningocòccica que en els individus sans. Així mateix hi havia diferències quant a la forma de presentació: nivells de PAI-1 més elevats en les sèpsies que en les formes mixtes o meningitis. La concentració de PAI-1 fou significativament més alta en els nens que es van morir que en els supervivents. Els pacients amb genotip 4G/4G tenien significativament una concentració més elevada de PAI-1 que els que tenien el genotip 4G/5G o 5G/5G i el risc de morir també era més elevat en el genotip 4G/4G que en la resta de genotips. La conclusió fou, per tant, que hi havia una predisposició genètica a produir concentracions elevades de PAI-1, les quals s'associen a una evolució i un pronòstic dolent de la sèpsia meningocòccica⁵³⁴.

Westendorp i els seus col.laboradors van estudiar genòmicament un grup menor de supervivents de malaltia meningocòccica (50 pacients) i els familiars de primer grau tant dels supervivents com dels morts i ho van comparar amb un grup de controls. El genotip 4G/4G era més freqüent en els pacients i familiars de pacients que havien presentat xoc sèptic, mentre que el 4G/5G i el 5G/5G ho eren en els que havien patit meningitis. El risc de desenvolupar xoc sèptic fou 6 vegades superior en pacients i familiars amb el genotip 4G/4G que en els que tenien altres genotips. La conclusió que en van extraure és que les variacions del gen PAI-1 no afecten la probabilitat de contraure la infecció meningocòccica, però sí que influencien el desenvolupament de xoc sèptic⁵⁴⁷.

L'impuls que ha experimentat en els darrers anys l'estudi de la implicació clínica dels polimorfismes també ha arribat al terreny del PAI-1. S'ha investigat la importància que adquireix el polimorfisme 4G/5G en un gran ventall de processos patològics, dels quals destaquen els que impliquen alteracions en la regulació del sistema de coagulació-fibrinòlisi, i que originen fenòmens de trombosi anòmala (especialment la cardiopatia isquèmica o la trombosi en malalties autoimmunitàries).

Com en el cas del polimorfisme del FcγRIIa i, com es veurà més endavant, en el polimorfisme del TNF, la implicació del PAI-1 en aquestes malalties és molt discutida i els resultats, sempre en cohorts limitades de pacients, sovint són contradictoris.

Diversos treballs han associat el genotip 4G/4G amb un major risc de trombosi a nivell cerebral⁵⁴⁸, cardíac^{549,550}, i fins i tot de mort sobtada d'origen coronari⁵⁵¹. En una meta-anàlisi molt acurada publicada recentment, Boekholdt *et al.* han revisat els diferents treballs que correlacionaven diverses variacions genètiques del sistema de coagulació-fibrinòlisi (mutacions del factor V de Leiden i del gen G20210A de la protrombina, i els polimorfismes 4G/5G del PAI-1 i G-455-A de la cadena β de fibrinogen) amb el risc d'infart de miocardi⁵⁵². Aquests autors conclouen que les associacions que els diferents estudis troben entre les esmentades variacions genètiques i l'infart de miocardi són molt poc consistents o fins i tot absents, motiu pel qual no està justificat un cribatge de variacions genètiques en els pacients amb infart de miocardi. Boekholdt *et al.* justifiquen les seves conclusions per l'heterogeneïtat dels diferents estudis individuals en els conceptes de disseny, selecció de casos i controls, mostra de l'estudi, la càrrega genètica de les poblacions estudiades i la interacció amb factors de risc adquirits o ambientals. A més, en tant que la major part d'estudis es realitzen retrospectivament, no s'hi investiguen els pacients morts per IAM, fet que produeix un biaix important per selecció dels casos menys greus⁵⁵².

Un estudi molt recent portat a terme per investigadors catalans en 38 pacients amb malaltia de Behçet (13 dels quals amb trombosi venosa associada) i 38 amb trombosi venosa profunda sense trombofilia no va trobar tampoc diferències en la distribució dels al·lotips 4G/5G entre els dos grups de pacients i els 100 controls sans, així com tampoc en els altres factors trombofílics analitzats (proteïna C, proteïna S, mutació del factor V de Leiden o mutació G20210A del gen de la protrombina)⁵⁵³.

El polimorfisme 4G/5G del PAI-1 també s'ha investigat en altres camps, com en l'oncològic⁵⁵⁴, l'endocrinològic⁵⁵⁵ o fins i tot el psiquiàtric⁵⁵⁶. Els resultats són, com ja hem comentat, molt heterogenis. A la **taula 34** de la pàgina següent es resumeixen alguns dels treballs més recents.

Taula 34. Estudis publicats sobre la implicació del polimorfisme 4G/5G del PAI-1 en diverses malalties.						
Any	País [Ref.]	Malaltia estudiada	Pac. (n.)	Con. (n)	SE	Conclusió
Malalties cardíco-vasculars						
2001	Xina [550]	Infart de miocardi (IAM)	87	92	Sí	El genotip 4G/4G és factor de risc genètic per a IAM
2001	Àustria [551]	Mort sobtada en pacients amb malaltia coronària	97	113 ^a	Sí	El genotip 4G/4G és factor de risc de mort sobtada en pacients amb malaltia coronària
2001	Corea [548]	Ictus aterotrombòtic	60	100	Sí	El genotip 4G/4G és factor de risc d'ictus aterotrombòtic, independentment de la HTA
Altres malalties						
2001	Alemanya [557]	Pronòstic en politraumàtics greus	61	32	Sí	L'al·lel 4G s'associa a altes concentracions de PAI-1 a plasma i a major mortalitat en politraumàtics greus
2001	Alemanya [558]	Longevitat	205 ^b	---	No	No hi ha diferències en la distribució de genotips en individus > 80 anys. Per tant, el polimorfisme 4G/5G no contribueix a la mortalitat global
2001	Polònia [554]	Càncer colo-rectal	40	40	No	El polimorfisme 4G/5G no s'associa als alts nivells de PAI-1 observats en pacients amb ca. colo-rectal, per la qual cosa no és predictor de pronòstic
2001	Itàlia [555]	Obesitat central	93	79	Sí	El genotip 4G/4G incrementa molt els nivells de PAI-1 en pacients amb obesitat central, els que tenen màxim risc de malaltia cardíco-vascular
2001	Itàlia / EEUU [556]	Transtorn autístic	167	1362	No	El polimorfisme 4G/5G no s'associa a la vulnerabilitat de patir autisme
2002	Espanya [553]	Malaltia de Behçet / trombosi venosa profunda	38 / 38	100	No	El polimorfisme 4G/5G no s'associa ni a malaltia de Behçet (amb o sense trombosi) ni a trombosi venosa profunda

NOTES: (n): nombre de pacients i controls sans inclosos en l'estudi. SE: significació estadística. a: Els controls d'aquest estudi eren pacients amb malaltia coronària sense mort sobtada. b: Estudi descriptiu que analitza la distribució de polimorfismes a la població de majors de 80 anys. Adaptat de Ref. 548, 550, 551, 553 – 558.

c) L'ENDOTOXINA O LIPO-OLIGO-SACÀRID (LOS).

El lipo-oligo-sacàrid (LOS) o endotoxina dels meningococs s'allibera com a conseqüència de la destrucció de la càpsula d'aquests microorganismes, bé sigui per l'acció dels propis mecanismes de defensa del cos humà (complement, anticossos) o bé a conseqüència de l'acció destructora dels antimicrobians. Si els antimicrobians són

efectius es produeix un alliberament d'endotoxina i, conseqüentment de TNF alfa. Malgrat el que s'havia pensat fins recentment, aquesta no és una resposta exagerada ni desmesurada, i els nivells d'endotoxina lliure són significativament més baixos en els individus tractats amb antimicrobians que en els no tractats, la qual cosa desmitifica la por a un alliberament massiu de LOS i de citocines causat pels antimicrobians^{559,560}.

L'alliberament de LOS dependrà de la soca causant de la malaltia meningocòccica. Les soques que causen meningococcèmia crònica presenten una virulència bacteriana disminuïda, de manera que hi ha una diferència de fins a 1000 vegades en el nivell alliberat d'endotoxina i citocines entre els pacients amb xoc sèptic meningocòccic i els pacients amb meningococcèmia crònica⁵⁶⁰. Així mateix existeix una especificitat de serogrup: els LOS dels serogrup A, B i C de *N. meningitidis* tenen una diferent capacitat d'estimular la quimiotaxi, la producció de citocines i la reacció oxidativa⁵⁶¹.

L'alliberament de LOS està directament relacionada amb la fisiopatologia del xoc sèptic. L'endotoxina estimula l'alliberament de substàncies directament relacionades amb la inflamació i la coagulació: TNF, interleucina (IL)- 1 β , IL-6 i IL-factors procoagulants i antifibrinolítics, que condueixen al dany tissular i a la coagulopatia^{546,562}.

d) EL FACTOR DE NECROSI TUMORAL (TNF) I ALTRES CITOCINES.

d.1. El TNF i el seu polimorfisme.

El TNF alfa té un paper fonamental en la mediació del xoc sèptic meningocòccic. El TNF s'allibera com a resposta a l'endotoxina o lipopolisacàrid capsular⁵⁶². Aquesta resposta innata al LOS és diferent entre els individus. Com més greu és el curs de la malaltia, més elevats són els nivells de TNF. Així mateix, en cas de gravetat semblant, els nivells de TNF a l'ingrés són molt més elevats entre els pacients que no sobreviuen que entre els supervivents. És per això que la capacitat d'alliberament de TNF esdevé una característica intrínseca a l'hoste que influeix en l'evolució de la malaltia meningocòccica⁵⁶³.

A les fases inicials de la malaltia meningocòccica es produeix un alliberament massiu i seqüencial de citocines: primer el TNF alfa, posteriorment la interleucina 1 (IL-1) i després la IL-6 i la IL-8. Aquest alliberament de TNF alfa i citocines és compartimentalitzada, és a dir, existeix una producció intratecal de TNF i citocines en cas de meningitis meningocòccica i una producció sistèmica en cas de septicèmia. Per tant, l'espai subaracnoïdal i la circulació sistèmica són compartiments separats respecte de la producció de TNF, IL-1, IL-6 i IL-8⁵⁶⁴⁻⁵⁶⁶. El TNF alfa alliberat és el principal causant del dany cerebral sobre les cèl·lules endotelials i, en conseqüència, de la disrupció de la barrera hemato-encefàlica⁵⁶⁷.

La resposta inflamatòria mediatitzada pel TNF alfa té mecanismes de regulació natural en un intent del propi organisme de protegir-se enfront de la nocivitat d'aquestes citocines. Aquesta acció protectora la porten a terme les proteïnes unidores de TNF alfa, que tenen una acció inhibidora de l'activitat del TNF alfa. Aquests inhibidors són fragments solubles de les porcions extracel·lulars dels dos receptors de TNF alfa (el p55 i p75) i reben el nom de TNF-sRI (TNF-s55-binding protein) i TNF-sRII (TNF-s75-binding protein)⁵⁶⁸. La seva concentració sèrica està incrementada en el decurs del xoc sèptic per malaltia meningocòccica, respecte dels malalts que no tenen xoc, i romanen elevades durant 5 – 6 dies⁵⁶⁸⁻⁵⁷⁰. Sembla que el balanç entre TNF alfa i els seus inhibidors pot influenciar el curs clínic de l'MM. Si la concentració de receptors solubles cau durant l'evolució de l'MM, el curs clínic és molt pitjor que si es mantenen aquests nivells estables⁵⁶⁸. De la mateixa manera, el quocient entre TNF alfa /TNFs-RI o -RII a l'ingrés és molt més elevada en els pacients amb evolució fatal que entre els supervivents, la qual cosa implica que la presència natural dels inhibidors de TNF alfa pot jugar un paper important en la modulació de l'activitat biològica del TNF alfa en meningococcèmia greu⁵⁷¹. La IL-10, produïda pels monòcits activats, és un potent inhibidor de la producció de TNF alfa, IL-1beta, IL-6 i IL-8 que indueix el LOS sobre les cèl·lules T, leucòcits polimorfonuclears, monòcits i macròfags^{546,572}.

El meningococ, per sí mateix, pot estimular la producció de TNF alfa. Els meningococs indueixen l'expressió del gen del TNF alfa, tant a nivell de les cèl·lules monocítiques com de les endotelials, però aquestes darreres només s'activen de manera eficient (i, per tant, produeixen localment TNF alfa) si els meningococs són adherents, és a dir, contenen *pili*⁵⁷³.

Existeix un polimorfisme a la regió promotora del gen del TNF, situada al cromosoma 6, causat per un canvi d'una guanina (G) per una adenina (A) a la posició 308. Aproximadament el 80% dels humans tenen un residu de G a la posició 308, mentre que el 20% restant hi té una A. La còpia que conté una G rep habitualment el nom de TNF1, mentre que l'al·lel que conté l'A es coneix amb el nom de TNF2. Així, els individus G/G són habitualment designats com a TNF1/TNF1, els G/A són els TNF1/TNF2 i els A/A són els TNF2/TNF2. L'al·lel TNF1 és el més representat, mentre que el TNF2 és d'aparició poc freqüent. Les freqüències aproximades dels diferents genotips que s'han descrit a la població general són: 68%-80% de TNF1/TNF1, 15%-25% de TNF1/TNF2 i 2%-5% de TNF2/TNF2⁵⁷⁴. La presència de l'al·lel rar TNF2 està associada a una secreció més alta, tant constitutiva com induïble, de TNF α que l'al·lel TNF1^{575,576}. La implicació clínica d'aquest polimorfisme comporta, encara avui, una marcada discussió científica, a conseqüència dels resultats de signe contraposat que mostren els diferents estudis.

La primera observació que existia una producció de quantitats desproporcionades de TNF alfa com a conseqüència d'una variant genètica a la regió promotora del gen del TNF (al·lel TNF2) es va produir en pacients amb malària cerebral. McGuire i els seus col·laboradors van demostrar que els individus homozigots per a l'al·lel TNF2 tenien un risc fins a 7 vegades superior de mort o de lesions neurològiques greus causades per malària cerebral que els homozigots per a TNF1 o els heterozigots (TNF1/TNF2)⁵⁷⁵. Posteriorment, Nadel va estudiar la freqüència dels al·lels TNF1 i TNF2 en 98 nens amb malaltia meningocòccica i va concloure que la possessió de l'al·lel TNF2 (tant en homozigosi com en heterozigosi) era un factor de risc de mort i de patir una forma més greu de l'MM^{195,577}. A Taiwan, Tang *et al.* van investigar 112 pacients post-quirúrgics amb septicèmia greu i van demostrar una associació significativa entre l'al·lel TNF2 i una evolució mortal un cop el xoc sèptic s'havia instaurat. Tanmateix, el TNF2 no predisposava aquests pacients a patir xoc sèptic ni augmentava la mortalitat global⁵⁷⁸. Finalment, Mira *et al.* van portar a terme un estudi multicèntric en pacients amb xoc sèptic, en el qual l'al·lel TNF2 va esdevenir un factor de risc de mortalitat independentment de l'edat i dels índexs de gravetat⁵⁷⁹.

Els resultats d'aquests estudis foren rebutjats per l'equip d'investigadors holandesos encapçalats per Westendorp, que descarten qualsevol associació del

polimorfisme del TNF amb l'evolució de la malaltia meningocòccica. Aquests autors, en canvi, descriuen un perfil innat i precoç de citocines antiinflamatòries (concretament, nivells baixos de TNF i alts d'IL-10 a les fases inicials de la malaltia) com a un dels orígens de la mala evolució de l'MM, en tant que provoca una resposta insuficient a la infecció, fet que comporta una gran invasió bacteriana, altes concentracions de citocines i evolució dolenta^{580,581}. En un estudi similar, Stüber i els seus col.laboradors no van trobar tampoc cap associació entre el polimorfisme TNF1/TNF2 i l'evolució dels 80 pacients germànics amb septicèmia greu que havien estudiat⁵⁸².

Aquestes troballes aparentment contradictòries confirmen que les dades genètiques interpretades en estudis amb un relatiu poc nombre de pacients s'han de considerar de manera precària. La freqüència de l'al.lel TNF2 varia d'una població (o grup ètnic) a l'altre i fins i tot pot estar influenciada per algun altre marcador genètic encara per descobrir⁵⁷⁴.

Proper al gen que codifica el TNF α es troba també el gen que codifica per al TNF β . El gen del TNF β té un polimorfisme, originat per la substitució d'una A per una G a la posició 1069 del primer intron. En aquest cas l'al.lel rar és el TNFB1 (que conté G) i el freqüent és el TNFB2. L'al.lel TNFB1 conté un lloc de digestió específic per a l'enzim de restricció NcoI, per la qual cosa també es coneix com a al.lel NcoI+⁵⁷⁴. S'ha observat que els monòcits estimulats per endotoxina i fitohemaglutinina dels individus homozigots per TNFB2 mostren una major capacitat de producció d'interleucina-1 i TNF α . Així, la presència de TNFB2 s'ha associat a diverses malalties autoimmunitàries, com la diabetes mel.litus insulino-dependent tipus I i el lupus eritematós sistèmic^{583,584}. Aquest polimorfisme també s'ha investigat en les malalties infeccioses. Stüber i els seus col.laboradors no van demostrar diferències significatives en la distribució global d'al.lels del TNFB1/TNFB2 entre 40 pacients amb septicèmia greu i controls sans. Tanmateix, en la cohort de pacients, els que van morir tenien una prevalença significativament més alta de genotip TNFB2/TNFB2 que els que van sobreviure⁵⁸⁵. Així mateix, en un estudi més extens portat a terme pels mateixos investigadors, es va demostrar un increment de risc de desenvolupar septicèmia post-traumàtica greu en els individus homozigots per a l'al.lel TNFB2⁵⁸⁶. Pel que fa a l'altre al.lel, el TNFB1, el genotip NcoI+ / baixa resposta de TNF α (TNFB1) s'ha associat a un increment d'incidència de malalties infeccioses en pacients post-transplantats de fetge

i ronyó. L'aplicació pràctica d'aquesta troballa és que en aquests individus genèticament predeterminats a ser productors baixos de TNF α la immunosupressió convencional podria ésser excessiva, en tant que els fa menys capaços de respondre a l'estímul infecciosos. Per tant, es beneficiarien de baixes dosis de corticoids o fins i tot de la no administració d'aquestes substàncies^{587,588}.

La presència d'aquests dos marcadors sembla estar associada, doncs, a la susceptibilitat a la sèpsia i a l'evolució clínica dolenta en la septicèmia greu. L'associació pot ser molt més complexa que la simple presència d'un o altre marcador.

Com en el cas del PAI-1, conèixer si els polimorfismes del TNF tenen una importància funcional o són simplement uns marcadors dins d'un haplotip més extens ha esdevingut una de les principals línies d'investigació actuals. A més de la malaltia meningocòccica i la malària, els polimorfismes del TNF s'han implicat en molts processos patològics que abasten àmbits tan diversos com les malalties infeccioses, les autoimmunitàries o l'Hematologia i l'Oncologia. La seva participació en la diabetes mel.litus insulino-dependent⁵⁸³, en el lupus eritematós sistèmic^{584,589}, en la brucel·losi, en la infecció per HIV, en la cirrosi hepàtica d'origen víric i en el xoc sèptic en general en són alguns exemples⁵⁹⁰. A la **taula 35** de la pàgina següent es resumeixen alguns dels treballs més recents.

Taula 35. Estudis publicats sobre la implicació del polimorfisme del TNF (-308G/A) en diverses malalties.						
Any	País [Ref.]	Malaltia estudiada	Pac. (n)	Con. (n)	SE	Conclusió
Malalties infeccioses diferents de l'MM						
1997	Índia [591]	Lepra lepromatosa / Lepra tuberculoïdal	121 /107	160	Sí	L'al.lel TNF2 està sobrerrepresentat en pacients amb lepra lepromatosa però no als que tenen lepra tuberculoïdal
1998	Alemanya [592]	Infecció per hepatitis C crònica activa	82	99	No	No diferències significatives per al polimorfisme -308G/A entre pacients i controls. Sí, en canvi, per al polimorfisme -238G/A.
1999	Tailàndia [593]	Melioidosi*	ND	ND	Sí	TNF2 sobrerrepresentat en els pacients respecte dels controls i en els pacients que tenen una evolució fatal
Malalties sistèmiques						
1997	EEUU [594]	Esclerosi múltiple	110	110	No	No diferències significatives entre pacients i controls.
1997	EEUU [594]	Altres MS / infeccioses / neurològiques	169	169	No	No diferències significatives entre pacients i controls.
2001	Turquia [595]	Esclerosi múltiple	24	93	No	No diferències significatives entre pacients i controls ni per al polimorfisme -308 ni per al -238.
2001	Mèxic [596]	LES	51	55	No	No diferències significatives entre pacients i controls.
2001	Alemanya [597]	Angina inestable / IAM	998 / 793	340	No	No diferències entre genotips en la malaltia coronària.
Malalties hematològiques-oncològiques						
1999	Suècia [598]	Malaltia de Hodgkin	36	51	No	No diferències significatives entre pacients i controls.
1999	Suècia [598]	LLC	49	51	No	No diferències significatives entre pacients i controls.
2000	EEUU [599]	Sarcoma de Kaposi en pacients VIH +	115	126	No	No diferències significatives entre pacients i controls.
2001	EEUU [600]	PTI crònica	37	218	Sí	L'al.lel TNF1 és sobrerrepresentat en els pacients.
2002	Taiwan [601]	Ca. gàstric associat a infecció per VEB	30 VEB+ / 120 VEB -	220	Sí	L'al.lel TNF2 és factor de risc de carcinoma gàstric en pacients infectats pel VEB.

NOTES: (n): nombre de pacients i controls sans inclosos en l'estudi. SE: significació estadística. *Melioidosi: malaltia infecciosa produïda per *Pseudomonas pseudomallei*, endèmica als països d'Extrem Orient, transmesa per rosegadors i caracteritzada per infeccions localitzades al lloc d'innoculació i infecció sistèmica amb febre, diarrea i xoc sèptic. ND: dada no disponible. MS: malalties sistèmiques. LES: lupus eritematós sistèmic. IAM: infart agut de miocardi. LLC: leucèmia limfàtica crònica. VIH+: virus de la immunodeficiència humana. PTI: porpra trombopènica idiopàtica. VEB: virus d'Ebstein-Barr. Adaptat de Ref. 591 – 601.

Cal fer remarca en la diversitat de resultats, sovint de caràcter oposat, motivada tant pel nombre limitat de pacients de cada estudi, com per les variacions ètniques com,

essencialment, per una manca d'uniformitat en els criteris de selecció de les cohorts estudiades. Totes aquestes limitacions fan que ara per ara sigui impossible extrapolar una conclusió global sobre la implicació que té el polimorfisme del TNF en el risc i l'evolució clínica de les diferents malalties.

d.2. Altres citocines i llurs polimorfismes.

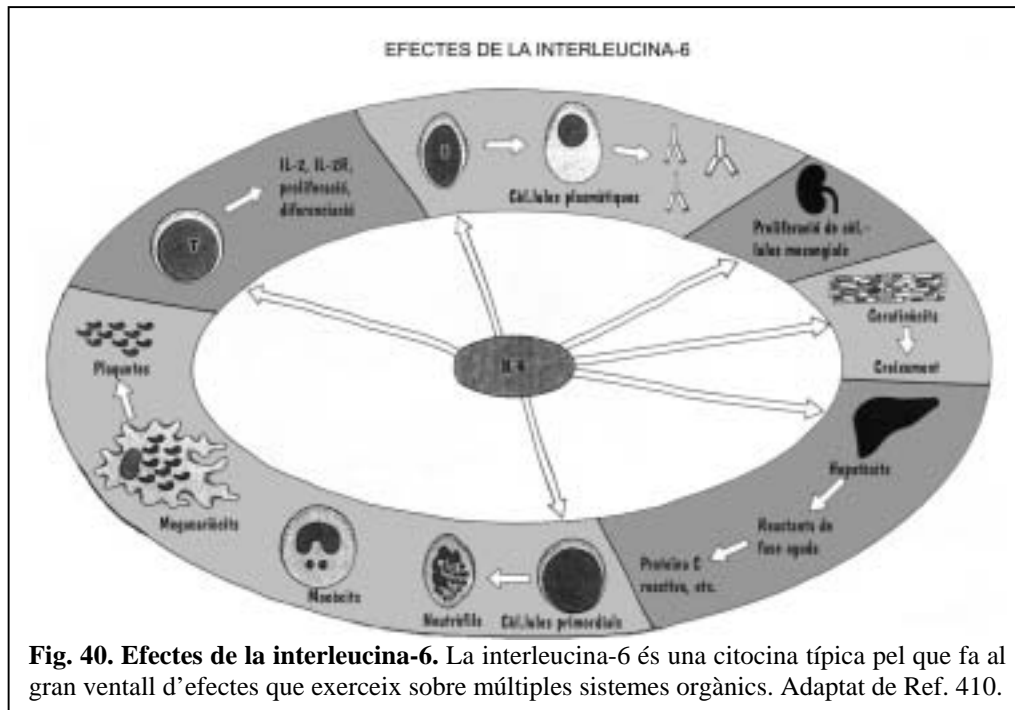
La investigació d'altres citocines que intervenen en la fisiopatologia de la malaltia meningocòccica esdevé un procés innovador continuat. Actualment s'ha demostrat la producció noves citocines i quimiocines com a resposta a les vesícules de membrana externa del meningococ del serogrup B: proteïna inflamàtoria dels macròfags (MIP)-1 alfa i MIP-1 beta, i proteïna 10 induïble per interferó gamma (IP-10). Aquestes citocines i quimiocines no només juguen un paper important en la patogènesi de la meningitis sinó que també poden contribuir a desenvolupar una immunitat protectora enfront el meningococ del serogrup B⁶⁰². Com en l'estudi del TNF i del PAI, l'objectiu últim d'aquestes investigacions és conèixer els mecanismes genètics que originen la resposta de les citocines inflamatòries, i si les variacions naturals d'aquests mecanismes condicionen la susceptibilitat o la gravetat de les infeccions meningocòcciques i d'altres gèrmens. És el cas d'un polimorfisme funcional que afecta el receptor 4 *toll-like* humà (TLR4), un receptor que origina la transducció de citocines pro-inflamatòries que s'alliberen de les cèl.lules humanes com a resposta al LPS bacterià i, per tant, fa de sensor crític de la presència de LPS. L'existència d'aquest polimorfisme, originat per la substitució d'un únic aminoàcid (Asp299Gly), causa una reducció de l'expressió i funció del TLR4 i, en models experimentals de ratolins, provoca una septicèmia més prolongada i intensa⁶⁰³. En un treball molt recent, Read i els seus col.laboradors han demostrat que, en contra dels resultats experimentals, la presència d'aquest polimorfisme funcional no influeix ni la susceptibilitat ni la gravetat de la malaltia meningocòccica⁶⁰⁴.

La IL-1 és un dels agents pro-inflamatoris més potents que juga també un paper essencial en la resposta inflamàtoria. El gen de la IL-1 codifica per a tres proteïnes: IL-1 α , IL-1 β i IL-1ra (antagonista del receptor). S'han descrit diversos polimorfismes al locus de la IL-1, dos dels quals, que afecten a la IL-1 β i a la IL-1ra, s'han implicat també en la gravetat de la malaltia meningocòccica⁵³⁵.

La IL-10, una potent citocina antiinflamatòria, també juga un paper important en la resposta enfront les infeccions. Els nivells alts d'IL-10 s'han associat a una major mortalitat entre els pacients amb malalties infeccioses⁶⁰⁵. Així mateix, un quocient elevat de IL-10/ TNF α , que consisteix un perfil antiinflamatori de citocines, s'ha associat a un pitjor pronòstic en la malaltia meningocòccica⁵⁸⁰ i també a una evolució dolenta dels pacients febrils que acudeixen a Urgències amb una infecció de la comunitat⁶⁰⁶. El gen promotor de la IL-10 també té un polimorfisme a la posició -1082, ocasionat per la substitució d'una guanina (G) per una adenina (A). Els estudis clínics que han intentat relacionar el polimorfisme del gen de la IL-10 amb la resposta de la IL-10 han obtingut també resultats contradictoris, de manera que alguns treballs indiquen que la mutació G→A a la posició -1082 s'associa a una producció baixa d'IL-10⁶⁰⁷ mentre que altres conclouen just el resultat contrari⁶⁰⁸. En un intent d'aclarir aquests resultats, Fijen i els seus col·laboradors⁶⁰⁹ van portar a terme un estudi utilitzant el model d'endotoxèmia experimental humana, és a dir, administrant endotoxina d'*Escherichia coli* a 12 voluntaris sans i analitzant l'alliberament de TNF i IL-10, així com la influència d'ambdós polimorfismes en aquest alliberament, evitant el biaix que suposa el temps de presa (*lead-time*) de les mostres en el model real. Tot i que la mostra fou petita, aquest model experimental va demostrar que no hi ha correlació entre el polimorfisme del TNF ni en el de la IL-10 en l'alliberament d'ambdues citocines troballa que, per altra banda, contribuiria a explicar les diferències entre els diferents estudis clínics.

Com a conclusió, doncs, en el decurs de la malaltia meningocòccica, especialment en les formes clíniques amb xoc, hi ha un increment tant de les citocines pro-inflamatòries com de les antiinflamatòries i aquest fet es correlaciona amb la gravetat i l'evolució de la malaltia⁵⁴⁶. (**Figura 40**, a la pàgina següent). En el grup de les citocines proinflamatòries incrementades destaca, en primer lloc, el TNF alfa, així com el LOS, la IL-6 i la IL-8^{565,566,610}. En el grup de les citocines antiinflamatòries cal remarcar la IL-10, produïda massivament tant a nivell sanguini com d'LCR i que, pel seu efecte inhibidor de la producció de TNF alfa, redueix la reacció inflamatòria associada a meningitis i, en conseqüència, origina un menor desenvolupament de seqüeles⁶¹¹⁻⁶¹³. En aquest segon grup de citocines antiinflamatòries també s'hi inclouen els receptors solubles de TNF p55 i p75, protectors naturals ja comentats, i l'antagonista

del receptor de la IL-1 (IL-1ra), l'increment del qual també indica un mecanisme de regulació protector^{566,569}.



e) ALTRES FACTORS INFLAMATORIS.

La implicació de les citocines en la fisiopatologia del xoc sèptic i de la lesió tissular en la malaltia meningocòccica està abundantment demostrada. Les investigacions actuals s'encaminen a trobar altres substàncies que també estiguin implicades en el desenvolupament d'aquests processos fisiopatològics. De les substàncies investigades, algunes són d'anàlisi simple i permeten de tenir un indicador de l'activitat inflamatòria. És el cas de l'aspartat-amino-transferasa (AST) en els nens, que en valors baixos s'associa a una protecció més gran enfront la peroxidació lipídica⁶¹⁴, o els nivells de triglicèrids en sèrum i les lipoproteïnes LDL, que es troben en nivells alts durant meningitis bacterianes greus⁶¹⁵. Altres substàncies s'han implicat en el desenvolupament del xoc, com els nivells de lactat, que es correlacionen bé amb la gravetat del xoc sèptic amb porpra³³³, o l'òxid nítric, mediador de l'increment de TNF alfa i que participa en l'activitat bactericida dels macròfags activats per interferó gamma⁶¹⁶. Entre les noves substàncies investigades hi ha la citidina-deaminasa (CDD),

un enzim que es troba als neutròfils PMN, inhibidor dels efectes estimuladors dels factors estimulants de colònies de granulòcits/macròfags, i que s'allibera d'una manera massiva en els pacients amb sèpsia meningocòccica fulminant⁶¹⁷. S'investiga també el paper d'altres enzims, com les matrix metal.loproteïnases (MMP) com a responsables de la lesió de la barrera hemato-encefàlica i, per tant, del desenvolupament de seqüeles neurològiques post-meníngies⁶¹⁸.