

Infección meningocócica en paciente vacunado y en tratamiento con eculizumab



Meningococemia in vaccinated patient under treatment with eculizumab

El incremento en la susceptibilidad a infecciones meningocócicas en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna y uso de eculizumab es de 0,5 episodios/año/100 pacientes. Presentamos el caso de un varón de 23 años de edad, diagnosticado de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en 2008, y en tratamiento con eculizumab (ECM) desde enero de 2010. En el año 2011 presentó un cuadro de sepsis por *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) grupo B, serogrupo que no cubría la vacuna conjugada tetravalente (A, C, W137, Y) que recibió (Menveo®) y, desde entonces, ha seguido tratamiento con ECM, sin nuevos ingresos, ni precisar transfusiones. En octubre y noviembre de 2014 se le administra, según pauta recomendada, 2 dosis de la vacuna frente a serotipo grupo B de *N. meningitidis* (Bexsero®). Transcurridos 10 meses desde la aplicación de la vacuna, el paciente acude al servicio de urgencias e ingresa en la UCI con molestias faríngeas, otalgia izquierda asociada a mialgias y fiebre de 40°C. Presentaba hipotensión severa y taquicardia a pesar de recibir sueroterapia, coagulopatía y fracaso renal agudo. TA: 94/36 mmHg; FC 132 lpm; temperatura 40,5°C. En la bioquímica destacaban: procalcitonina 83,25 ng/ml; lactato 6,3 mmol/l; creatinina 2 mg/dl; urea 58 mg/dl; sodio 132,7 mmol/l; potasio 3,2 mmol/l; en la gasometría venosa: pH 7,34; pCO₂ 35 mmHg; pO₂ 31 mmHg; HCO₃ 18,9 mmol/l; y en el hemograma: Hb 10,1 g/dl; hematocrito 32,1%; 3.170 leucocitos/ μ l y 149.000 plaquetas/ μ l. A su ingreso se obtienen hemocultivos e inicia tratamiento con noradrenalina y con imipenem. A las 24 h de incubación se detecta positividad en los hemocultivos, se realiza tinción de Gram, donde se observan diplococos gramnegativos. El sistema de microdilución automática Siemens MicroScan WalkAway 40® lo identificó como *N. meningitidis*, que aglutinó al serogrupo B. Se inició tratamiento con cefotaxima a dosis de 2 g IV/4 h evolucionando favorablemente. Al alta continuará tratamiento con ECM y se recomienda profilaxis oral con penicilina V hasta nueva revisión por su médico.

Se realizó estudio de portador de meningococo en muestras obtenidas de frotis faríngeos que resultaron negativos.

La cepa se envió al Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid, para realizar caracterización genotípica y estudio molecular de los antígenos que están incluidos en la vacuna 4CMenB (Bexsero®). El estudio de *multilocus sequence typing* (MLST) objetivó que el secuenciotipo era el ST-11505, asociado al complejo clonal ST-41/44. Además, la cepa contenía el antígeno NHBA (alelo 1/péptido 2), misma variante que la incluida en la vacuna.

El ECM es el tratamiento de elección de pacientes con HPN, reduce la hemólisis, disminuye los requerimientos transfusionales y mejora la calidad de vida de los mismos. Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la fracción C5 del complemento, bloquea la escisión a C5a y C5b e impide la generación del complejo de ataque de membrana, aumentando, por este motivo, el riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas, en especial de *N. meningitidis*, por lo que se recomienda la vacunación al menos 2 semanas antes de comenzar el tratamiento^{1,2}. Nuestro paciente, además de recibir tratamiento con ECM, no presentaba ningún otro factor de riesgo añadido (asplenia o disfunción esplénica grave). Recibió 2 dosis de vacuna frente al meningococo B, 10 meses antes de la sepsis meningocócica, tiempo suficiente para generar respuesta vacunal. Algún estudio sugiere que la vacunación con

4CMenB induce la producción y activación de células T memoria a niveles óptimos, pero podría fallar en el mantenimiento de una población de células B memoria suficiente en tamaño y funcionalidad³.

Bexsero® es la única vacuna frente *N. meningitidis* serogrupo B, actualmente autorizada en la Unión Europea y disponible en España. Es una vacuna recombinante obtenida por «vacunología inversa», que contiene 3 antígenos subcapsulares del meningococo B (la adhesina A de *N. meningitidis* o NadA, la proteína que se une al factor H del complemento o GNA2091-fHbp y el antígeno de *Neisseria* que se une con la heparina o NHBA-GNA1030) combinados con vesículas de membrana externa (OMV) de la cepa de *N. meningitidis* NZ 98/254, que expresa el serotipo 1.4 de la proteína de la membrana porina A (PorA)^{4,5}.

Sin embargo, es conocida la gran variabilidad, entre las distintas cepas de meningococo, de expresar estos antígenos en superficie y, por tanto, de no ser susceptibles a la vacuna. Un estudio realizado en Europa sobre más de 1.000 aislamientos de meningococo B durante los años 2007 y 2008, mostró, que dependiendo del país de origen, entre el 73–87% de estas cepas tenía un perfil de *Meningococcal Antigen Typing System* (MATS) susceptible a la vacuna. En España hay estudios que lo sitúan en torno al 69%⁶.

Las técnicas moleculares realizadas en el Centro Nacional de Microbiología evidenciaron que nuestra cepa no presentaba el antígeno NadA (bastante frecuente en las cepas circulantes en nuestra área geográfica). Presentaba el antígeno fHbp (variante 2/subfamilia A), una variante distinta a la incluida en la vacuna (variante 1/subfamilia B) y contenía la misma variante del antígeno NHBA presente en la vacuna (alelo 1/péptido 2), lo que nos hace pensar en una posible falta de eficacia de Bexsero®.

La baja incidencia de la enfermedad y la amplia variabilidad de las cepas de meningococo circulantes hacen difícil realizar estudios con un tamaño muestral estadísticamente significativo. En ausencia de datos concluyentes sobre eficacia, inmunogenicidad y efectividad de Bexsero® en pacientes diagnosticados de HPN y en tratamiento con ECM, habrá que esperar a disponer de datos poblacionales una vez implantado su uso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Urbano-Ispizua A, Gaya A, Colado E, López M, Arrizabalaga B, Vicente V, et al. Diagnosis and treatment of nocturnal paroxysmal hemoglobinuria. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:121–7.
2. Eculizumab. [consultado 30 Sep 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf
3. Cruz SC, Souza SL, Cruz AC, Silva GP, Milagres LG. Humane antibody and memory B and T-cell responses after primary and booster immunisation against *Neisseria meningitidis* B. *Vaccine*. 2011;29:7387–94.
4. Gil A, Barranco D, Batalla J, Bayas JM, Camping M, Gorrotxategi Gorrotxategi P, et al. Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de cuatro componentes. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2014;16:108. e55–74.
5. Bai X, Findlow J, Borrow R. Recombinant protein meningococcal serogroup B vaccine combined with outer membrane vesicles. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11:969–85.
6. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Vogel U, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: A qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:416–25.

Susana Hernando Real^{a,*}, Silvia Vega Castaño^a
y Rafael Pajares García^b

^a *Sección de Microbiología, Hospital General de Segovia, Segovia, España*

^b *Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General de Segovia, Segovia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: shernando@saludcastillayleon.es
(S. Hernando Real).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.015>

0213-005X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.