



NOTA TÉCNICA

Diagnóstico clínico y de laboratorio de la artritis gonocócica: a propósito de un caso

Vicente Aguadero Acera*, Irene María Baena Ferrer, Carmen Fernández Pozuelo, Julián Sánchez Castañón y Jose Luis Sánchez Rivas

Sección de Microbiología, Unidad de Análisis Clínicos, Hospital de Mérida, Mérida, Badajoz, España

Recibido el 4 de diciembre de 2011; aceptado el 3 de julio de 2012
Disponible en Internet el 13 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Neisseria gonorrhoeae;
Artritis séptica;
Ceftriaxona;
Líquido sinovial

KEYWORDS

Neisseria gonorrhoeae;
Septic arthritis;
Ceftriaxone;
Synovial fluid

Resumen

Introducción: La artritis gonocócica es una patología infrecuente en países de Europa occidental. Conseguir un diagnóstico temprano es vital para evitar una diseminación sistémica potencialmente fatal. Un caso en el trabajo rutinario de nuestro laboratorio, nos invita a realizar una breve revisión sobre la fisiopatología y el diagnóstico de la enfermedad.

Observación clínica: Varón de 64 años, con fiebre, poliartralgias, e inflamación en tobillo derecho. Se procede a artrocentesis obteniendo muestra de líquido sinovial, con resultados analíticos sugerentes de artritis infecciosa, verificada mediante cultivo con aislamiento de *N. gonorrhoeae*, que el antibiograma muestra sensible a penicilina y ceftriaxona.

Discusión: La infección diseminada de *N. gonorrhoeae* (DGI) incluye signos como poliartralgias, tenosinovitis y dermatitis. Algunos casos pueden cursar además con artritis monoarticular, asociada a cultivos positivos de líquido sinovial, aunque hemocultivos negativos. Los elevados índices de resistencia a penicilina y tetraciclina, obligan a recomendar ceftriaxona i.v. como tratamiento de elección.

Conclusión: La artritis gonocócica puede cursar en pacientes sin lesiones en la mucosa genitourinaria. Se asocia comúnmente a hemocultivos negativos. Solo el aislamiento del microorganismo en líquido sinovial permite un diagnóstico definitivo.

© 2011 AEEM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical and laboratory diagnosis of gonococcal arthritis: presentation of a case

Abstract

Introduction: Gonococcal arthritis is an uncommon disease in western European countries. Obtaining an early diagnosis is essential to prevent potentially fatal dissemination. A case in the routine work of our laboratory led us to present a short review of the pathophysiology and diagnosis of the disease.

Clinical observation: A 64 year-old male with, a fever, multiple joint pains, and inflammation in the right ankle. A sample of synovial fluid was obtained by arthrocentesis, with analytical

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: viagac@hotmail.com (V. Aguadero Acera).

results suggestive of infectious arthritis. This was confirmed by a culture, with the isolation of *N. gonorrhoeae*, which the antibiogram showed susceptibility to penicillin and ceftriaxone.

Discussion: Disseminated *N. gonorrhoeae* infection includes signs such as, multiple joint pains, tenosynovitis and dermatitis. Certain cases can also present with, single joint arthritis, combined with positive synovial fluid cultures, although with negative blood cultures. The elevated rates of resistance to penicillin and tetracycline require recommending IV ceftriaxone as the treatment of choice.

Conclusion: Gonococcal arthritis can occur in patients without lesions in the genitourinary mucosa. It is commonly associated with negative blood cultures. Only the isolation of the microorganism in synovial fluid enables a definitive diagnosis to be made.

© 2011 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La artritis gonocócica es consecuencia de la diseminación por vía hematogena de *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) desde una infección primaria. Actualmente es una entidad poco frecuente en los países occidentales, sin embargo su diagnóstico temprano, para el cual el laboratorio clínico juega un papel fundamental, es vital para evitar una propagación sistémica potencialmente mortal.

El diagnóstico de un caso de artritis por gonococo identificado en el trabajo rutinario de nuestro laboratorio, nos invita a realizar una breve revisión sobre los signos clínicos de la enfermedad, las características microbiológicas de *N. gonorrhoeae* y los factores de riesgo del paciente para padecer la infección, así como de su diagnóstico de laboratorio y tratamiento adecuado.

Exposición del caso

Varón de 64 años de edad que acude al Servicio de Urgencias con fiebre de 39 °C de 3 días de evolución, acompañada de dolores articulares en manos, rodilla y tobillos. Refiere además inflamación de ambos tobillos, más acusada en el derecho.

Es ingresado en el Servicio de Reumatología para valoración de oligoartritis y fiebre. En la exploración física se aprecia importante tumefacción en tobillo derecho e intenso dolor a la palpación. En tobillo izquierdo, discreta tumefacción y discreto aumento de la temperatura local. En las extremidades superiores se observan signos clínicos compatibles con artritis en regiones metacarpofalángicas de ambas manos. No se dispone de antecedentes patológicos del paciente.

La ecografía del tobillo derecho muestra un engrosamiento de la membrana sinovial en articulación del tarso y astrágalo. En pruebas de laboratorio destaca PCR: 174,1 mg/L (6,6-8,7), con perfil hepático y renal normal. Hemograma: hematíes: $4,44 \times 10^{12}$ (4,3/5,8); hemoglobina: 12,6 g/dL (13-17); leucocitos: $16,04 \times 10^9$ /L (4-12) (77,8% neutrófilos, 11,2% monocitos, 10,8% linfocitos); VSG 120 mm (1-35).

Se realiza extracción de hemocultivos y artrocentesis de tobillo derecho obteniendo 5 ml de líquido articular amarillento, purulento y viscosidad disminuida. Su estudio muestra: hematíes: 1.120/uL, leucocitos: 88.320/uL (94,6% polinucleares y 5,4% mononucleares), glucosa: 13 mg/dL, y proteínas: 5,2 g/dL.

Los datos son sugerentes de artritis infecciosa, que debe ser confirmada mediante cultivo microbiológico. Tras 48 h de incubación se observa crecimiento en medio de cultivo Thayer Martin de un diplococo gramnegativo, capsulado y oxidasa positivo. Se realiza identificación bacteriana con el sistema API NH *Biomerieux*[®], resultando *Neisseria*. El antibiograma mediante método E-test sobre placas de Muller-Hinton es sensible a penicilina G, cefixima, ceftriaxona y ciprofloxacino; hay resistencia a tetraciclina. Los hemocultivos son negativos.

El paciente es diagnosticado de artritis gonocócica. Se realiza exploración dermatológica y urológica sin hallazgos patológicos, descartando infección genital. Es tratado con ceftriaxona i.v., presentando buena evolución de la artritis en manos y tobillos. Durante su estancia en planta y tras 25 días de tratamiento, el paciente se encuentra afebril, y con buen estado general.

Discusión

N. gonorrhoeae se describe durante las décadas de los años 70 y 80, como la causa más común de artritis infecciosa en los Estados Unidos^{1,2}. En el área occidental de Europa, el número de casos de gonorrea descendió cerca de un 70% en las 2 últimas décadas, de manera que la artritis causada por *N. gonorrhoeae* era un cuadro clínico relativamente raro, con una incidencia baja con respecto a las artritis causadas por *Staphylococcus* y *Streptococcus*^{3,4}. Sin embargo, trabajos recientes demuestran en los últimos años un incremento en el ratio de infección gonocócica, que resulta en un incremento del número de casos publicados de artritis gonocócica^{5,6}. La prevalencia de la enfermedad en Europa no está definida actualmente, pero ha sido descrito un alarmante incremento de la incidencia de gonorrea en Canadá y Estados Unidos. En este último, con 339.593 casos en 2005, la gonorrea es la segunda enfermedad de comunicación obligatoria más común, siendo *N. gonorrhoeae* la etiología más frecuente de artritis séptica⁴.

La artritis gonocócica se presenta como una manifestación de la infección diseminada de *N. gonorrhoeae* (DGI)⁷. Usualmente afecta a personas jóvenes, sanas, y sexualmente activas. Los signos de presentación de la DGI deben incluir poliartralgias migratorias, fiebre moderada, dermatitis y tenosinovitis⁴. La mayoría de estos pacientes pueden presentar infecciones asintomáticas genitales, anales o faríngeas (se estima que solo entre el 0,5-3% de los pacientes con infección en la mucosa desarrollan una DGI)^{3,7}.

Las lesiones dérmicas se manifiestan como pequeñas pápulas eritematosas, que posteriormente progresan a vesículas o lesiones pustulares, limitadas a extremidades y tronco. Con frecuencia pasan desapercibidas. La tenosinovitis cursa con dolor, hinchazón y eritema periarticular⁴. Añadido a todo esto, puede concurrir una artritis verdadera, usualmente de afectación monoarticular, con localización más frecuente en puntos distales de las extremidades, como dedos, muñecas, codos, rodillas y tobillos, asociada frecuentemente con cultivos positivos de líquido sinovial. Esta artritis séptica gonocócica ocurre en menos del 50% de los casos de DGI^{8,9}.

La característica del gonococo para la diseminación se asocia con la presencia de determinados factores de virulencia. Aquellas cepas provistas de Pili (cepas Pil⁺) y de proteína II (proteína Opa), son cepas relacionadas con mayor capacidad de unión a la mucosa epitelial del hospedador^{10,11}. Otro factor importante es la presencia del serotipo A para la porina 1. Esta es la proteína más abundante de la superficie del gonococo. Forma canales acuosos aniónicos en el interior de la membrana hidrofóbica. Confieren resistencia a la acción bactericida del suero humano y generalmente se asocian a cepas no causantes de inflamación genital, como si que lo son aquellas con el serotipo 1B. Estas capacidades se relacionan con la habilidad de la porina 1A para unir moléculas inhibidoras de las moléculas del complemento, como el factor H y la proteína de unión a C4, potenciando la acción de estas y por tanto, disminuyendo la respuesta inflamatoria local^{12,13}.

Existen factores del paciente que también facilitan una diseminación gonocócica. Así, más del 13% de los pacientes con DGI presentan alguna deficiencia en el sistema del complemento (particularmente de los componentes terminales C5-C9)⁸. Sin embargo parece que las situaciones de riesgo personal más importantes para la diseminación son la etapa temprana durante el embarazo, puerperio y en la menstruación. Los factores hormonales y los cambios en el pH de las secreciones genitales y flora genital, facilitan el crecimiento de *N. gonorrhoeae*, hecho que junto a la exposición de los vasos de la submucosa endometrial al organismo infectante, se favorece el paso a la sangre y su diseminación^{3,9}. Esto se relacionaría con que el ratio de hombres/mujeres para la artritis gonocócica sea de 1:3 o 1:4. Existen otras condiciones relacionados con mayor comorbilidad como el lupus eritematoso sistémico, el uso de drogas intravenosas o la infección por VIH, aunque ninguna de ellas se demuestra en nuestro paciente³.

En ausencia de la dermatitis característica o de una infección genital manifiesta, la artritis gonocócica es indistinguible clínicamente de otras formas de artritis séptica. En el análisis rutinario de líquido sinovial, el recuento leucocitario debe encontrarse por encima de 25.000/μL, con predominio de polimorfonucleares, y con cantidades de glucosa < 40 mg/dL⁹. Estos hallazgos resultan también inespecíficos y no concluyentes, por lo que se hace indispensable obtener un cultivo positivo para *N. gonorrhoeae*. Este es un organismo aerobio de difícil crecimiento, con frecuencia auxotrófico para arginina, hipoxantina y uracilo (cepas AHU⁻ responsables de artritis gonocócica en el 35-84% de los casos según área geográfica) y muy sensible al ambiente seco y frío¹⁴. Por ello se recomienda sembrar las muestras de sangre en placas precalentadas (incubadas 15 min a 37°C

en ambiente húmedo con el 5% de CO₂) ya sea de agar chocolate para las muestras de líquido sinovial o de Thayer-Martin (medio suplementado con antibióticos que inhiben el crecimiento de organismos saprofitos) para muestras genitourinarias, rectales o faríngeas³. Es importante señalar que el crecimiento del gonococo es inhibido en frascos de hemocultivos que contengan polianetol sulfonato⁹. Los cultivos de sangre o líquido sinovial son positivos en aproximadamente el 50% de los casos. Los pacientes con derrame articular purulento muestran frecuentemente un cultivo positivo para el líquido sinovial y hemocultivo negativo, como en el caso presentado.

La tinción de Gram y el cultivo de la muestra de lesiones dérmicas, rara vez ofrecen resultados positivos. Sin embargo, aproximadamente el 80% de los pacientes con artritis gonocócica tienen un cultivo positivo de la muestra de las mucosas (uretra, recto, faringe, endocérvix y conjuntiva), revelándose como la mejor opción para el aislamiento del gonococo³.

Actualmente disponemos de una batería de tests comerciales basados en la amplificación de ácidos nucleicos por PCR a tiempo real, para el diagnóstico de infección por *N. gonorrhoeae*. Los genes codificantes del RNAr 16S, la proteína opa, la porina 1A o la citosina ADN metiltransferasa, son algunas de las dianas de estos test^{15,16}. Estas estrategias ofrecen mayor sensibilidad que el cultivo, aunque también falsos positivos debido a las reacciones cruzadas con especies comensales de *Neisseria* o *Neisseria meningitidis*¹⁵.

El Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos informó que cerca del 30% de todos los aislados de *N. gonorrhoeae* son resistentes a penicilina, tetraciclina o ambos, sugiriendo que los pacientes con artritis gonocócica fueran tratados inicialmente con ceftriaxona por vía parenteral durante 48 h¹⁷. La penicilina y tetraciclina solo deben utilizarse una vez probada la sensibilidad del aislado a tales antibióticos⁴. Una vez se observe mejora clínica, el tratamiento inicial debe ser sustituido por cefixima 400 mg/día por vía oral hasta completar 7-10 días¹⁸, aunque conviene estar alerta ante la descripción en Europa de clones de gonococo con sensibilidad disminuida a este antibiótico¹⁹, con fracasos terapéuticos asociados²⁰. El alto porcentaje de resistencia a quinolonas en nuestro ámbito, al igual que en el resto de Europa, desaconseja el uso de ciprofloxacino²¹⁻²⁴.

Conclusiones

La artritis séptica causada por *N. gonorrhoeae* es una complicación de la DGI, que puede encontrarse en pacientes sin manifestación de lesiones en la mucosa genitourinaria. Es una artritis monoarticular asociada comúnmente con hemocultivos negativos y cultivos de líquido sinovial positivos, que permite aislar el microorganismo, aportando no solo un diagnóstico definitivo sino la información de la antibioterapia más correcta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Manshady BM, Thompson GR, Weiss JJ. Septic arthritis in a general hospital, 1966-1977. *J Rheumatol.* 1980;75:23-30.
2. O'Brien JP, Goldenberg DL, Rice PA. Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. *Medicine (Baltimore).* 1983;62:395-406.
3. Bardin T. Gonococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:201-8.
4. Dalla Vestra M, Rettore C, Sartore P, Velo E, Sasset L, Chiesa G, et al. Acute septic arthritis: remember gonorrhoea. *Rheumatol Int.* 2008;29:81-5.
5. Velicko I, Unemo M. Increase in reported gonorrhoea cases in Sweden, 2001-2008. *Euro Surveill.* 2009;14:pii: 19315.
6. Heymans R, Schouls LM, van der Heide HG, van der Loeff MF, Bruisten SM. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* 2011;49:354-63.
7. Le Berre JP, Samy J, Garrabé E, Imbert I, Magnin J, Lechevalier D. Arthritis without urethritis: remember gonococcus. *Rev Med Interne.* 2007;28:183-5.
8. Rice PA. Gonococcal arthritis. (Disseminated gonococcal infection). *Infect Dis Clin N Am.* 2005;19:853-61.
9. Shirtliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:527-44.
10. Zhang QY, DeRyckere D, Lauer P, Koomey M. Gene conversion in *Neisseria gonorrhoeae*: evidence for its role in pilus antigenic variation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:5366-70.
11. Waldbeser LS, Ajioka RS, Merz AJ, Puaoli D, Lin L, Thomas M, et al. The *opuH* locus of *Neisseria gonorrhoeae* MS11-A is involved in epithelial cell invasion. *Mol Microbiol.* 1994;13:919-28.
12. Ram S, McQuillen DP, Gulati S, Elkins C, Panqburn MK, Rice PA. Binding of complement factor H to loop 5 of porin protein 1A: a molecular mechanism of serum resistance of non-sialylated *Neisseria gonorrhoeae*. *J Exp Med.* 1998;188:671-80.
13. Ram S, Cullinane M, Blom AM, Gulati S, McQuillen DP, Monks BG, et al. Binding of C4bp-binding protein to porin: a molecular mechanism of serum resistance of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Exp Med.* 2001;193:281-95.
14. Cucurull E, Espinoza LR. Gonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:305-22.
15. Tabrizi SN, Unemo M, Limnios AE, Hogan TR, Hjelmvoll SO, Garland SM. Evaluation of six commercial nucleic acid amplification tests for detection of *Neisseria gonorrhoeae* and other *Neisseria* species. *J Clin Microbiol.* 2011;49:3610-5.
16. Alexander S, Coelho da Silva F, Manuel R, Varma R, Ison C. Evaluation of strategies for confirming *Neisseria gonorrhoeae* nucleic acid amplification tests. *J Med Microbiol.* 2011;60 Pt 7:909-12.
17. Centers for Disease Control, Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 1999. Washington, D. C.: U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2000. p. 15-24.
18. Deguchi T, Nakane K, Yasuda M, Maeda S. Emergence and spread of drug resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *J Urol.* 2010;184:851-8.
19. Chisholm SA, Alexander S, Desouza-Thomas L, Maclure-Webster E, Anderson J, Nichols T, et al. Emergence of a *Neisseria gonorrhoeae* clone showing decreased susceptibility to cefixime in England and Wales. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2509-12.
20. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill.* 2011;16:pii: 19833.
21. Alkorta M, Urrea E, Hernández JL, Bilbao R. Caracterización de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* con alta resistencia a fluoroquinolonas aisladas en Vizcaya. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:56-61.
22. Starnino S, dal Conte I, Matteelli A, Galluppi E, Cusini M, di Carlo A, et al. Trend of ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in Italy and analysis of the molecular determinants. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;67:350-4.
23. Tzelepi E, Avgerinou H, Fletmetakis A, Siatravani E, Stathi M, Daniilidou M, et al. Changing figures of antimicrobial susceptibility and serovar distribution in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Greece. *Sex Transm Dis.* 2010;37:115-20.
24. Defraye A, Crucitti T, Ducoffre G, Mak R, Sasse A. Incidence of *Neisseria gonorrhoeae* infections in Belgium: trends 2000-2006. *Rev Med Brux.* 2009;30:93-8.