

# Aislamiento de *Neisseria meningitidis* en muestra anorectal en hombre que tiene sexo con hombre con uretritis y sífilis primaria

## Isolation of *Neisseria meningitidis* in anorectal specimen in a men who have sex with men with urethritis and primary syphilis

Roberto Bustos<sup>1</sup>, Matías Garate<sup>2</sup>, Loreto Heredia<sup>2</sup>, Andrea Elgueta<sup>1</sup> y Elisa Fuentes<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Atención y Control en Salud Sexual, Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Unidad de Laboratorio. Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago, Chile.

Sin conflictos de interés.

Sin financiamiento externo.

Recibido: 3 de enero de 2022 / Aceptado: 7 de junio de 2022

### Resumen

*Neisseria meningitidis* es una bacteria gramnegativa asociada frecuentemente a enfermedades invasoras de elevada mortalidad. Si bien su reservorio natural es la nasofaringe humana, en los últimos años han aumentado los aislamientos de este agente en la mucosa anorectal, principalmente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Presentamos el caso de un HSH con infección por VIH, que consultó por un cuadro de uretritis y sífilis primaria, en el cual se aisló *N. meningitidis* en una muestra anorectal. Fue tratado en forma empírica con ceftriaxona y azitromicina, realizándose un cultivo de control post-tratamiento que fue negativo. A pesar del aumento de las infecciones y colonizaciones anogenitales por *N. meningitidis*, se desconoce su rol como patógeno genital, en la transmisión de otras infecciones y la necesidad de esquemas terapéuticos específicos.

**Palabras clave:** *Neisseria meningitidis*; infección de transmisión sexual; anorectal; Chile.

### Abstract

*Neisseria meningitidis* is a Gram-negative bacterium frequently associated with invasive diseases with high mortality. Although its natural reservoir is the human nasopharynx, in recent years there have been increasing reports of isolation of this agent in the anorectal mucosa, mainly in men who have sex with men (MSM). We present the case of an HIV-positive MSM who consulted for urethritis and primary syphilis, in which *N. meningitidis* was isolated in an anorectal specimen. He was treated empirically with ceftriaxone and azithromycin, and a post-treatment control culture was negative. Despite the increase in anogenital infections and colonization by *N. meningitidis*, its role is unknown as a genital pathogen and in the transmission of other infections and the need for specific therapeutic regimens.

**Key words:** *Neisseria meningitidis*; sexually transmitted infection; anorectal; Chile.

### Introducción

*Neisseria meningitidis* es un patógeno comúnmente asociado a enfermedades invasoras de alta mortalidad, como meningitis y sepsis meningocócica<sup>1</sup>. Su reservorio natural es la nasofaringe humana, desde donde se puede diseminar para desarrollar la enfermedad meningocócica.

Se ha reconocido que *N. meningitidis* puede ser también agente causal de infecciones de transmisión sexual<sup>2,3</sup>. Si bien estas infecciones habitualmente no progresan a enfermedad invasora, se han informado brotes de meningitis en hombres que tienen sexo con hombres (HSH)<sup>4</sup>.

Comunicamos el aislamiento de *N. meningitidis* en una muestra anorectal de un paciente HSH con uretritis y sífilis primaria, dado los

### Correspondencia a:

Roberto Bustos Macaya.

robertobustos@med.uchile.cl

escasos reportes en publicaciones nacionales y el riesgo potencial de brotes de infecciones graves comunitarias.

### Caso clínico

Varón de 32 años, con antecedentes de infección por VIH en terapia anti-retroviral (carga viral indetectable y recuento de CD4 de 454 céls/mm<sup>3</sup>) y consumo de tabaco y drogas (marihuana, éxtasis y ketamina). Consultó en nuestra unidad de salud sexual por una historia de dos semanas de secreción uretral de aspecto mucoso con escaso ardor local, asociado a una úlcera eritematosa indurada en el surco balanoprepucial de 1,5 cm de diámetro, dolorosa y exudativa. Al examen físico presentaba una adenopatía inguinal izquierda de 2 cm, sensible a palpación, blanda, no adherida a planos profundos ni asociada a signos inflamatorios cutáneos. No presentaba fiebre ni otros síntomas asociados. En la anamnesis dirigida, refirió 20 parejas sexuales hombres en el último año, con relaciones sexuales orales y anales insertivas y receptivas, con uso ocasional de preservativo. No tenía antecedente de viajes fuera de Chile. Cuatro semanas antes del inicio de los síntomas, había tenido un contacto sexual de riesgo sin preservativo con una pareja contactada mediante una aplicación de telefonía móvil. Con el diagnóstico presuntivo de una sífilis primaria y uretritis en estudio, se tomaron muestras de sangre y secreción uretral para estudio microbiológico. Por la conducta sexual de alto riesgo, se tomó también un hisopado anorrectal para tinción de Gram y cultivo. De acuerdo con la norma vigente en Chile, se administraron tres dosis de 2,4 millones de UI de penicilina benzatina intramuscular separadas por una semana, además de 250 mg de ceftriaxona intramuscular y 1 g de azitromicina oral, ambas por una vez. El estudio de laboratorio confirmó el diagnóstico de sífilis, con un VDRL (*Venereal disease research laboratory*) reactivo con dilución de 1:2 y MHA-TP (*Microhemagglutination assay for antibody to Treponema pallidum*) reactivo. La tinción de Gram y los cultivos de secreción uretral (agar sangre y Thayer Martin) fueron negativos. La muestra anorrectal mostró escasos diplococos gramnegativos en la tinción de Gram, con desarrollo abundante de *N. meningitidis* y microbiota comensal en el cultivo corriente. La identificación bacteriana se realizó a través de espectrometría de masas MALDI-TOF MS. El paciente evolucionó favorablemente, sin secreción uretral y con regresión de la lesión ulcerada genital y la adenopatía inguinal a las dos semanas de seguimiento. Las tinciones de Gram y los cultivos de control de secreción uretral, faríngea y anorrectal resultaron negativos. Se citó al contacto sexual reciente para estudio y tratamiento. Sin embargo, éste se encontraba asintomático y los cultivos faríngeo, anorrectal y uretral realizados fueron negativos.

### Discusión

*Neisseria meningitidis* es un diplococo gramnegativo, aerobio. Existen 13 serogrupos, definidos por el polisacárido que compone su cápsula externa, de los cuales seis son responsables de la enfermedad invasora: A, B, C, W, X e Y, además de tener potencial epidémico. *Neisseria meningitidis* puede colonizar la nasofaringe en adultos jóvenes sanos, siendo transmitido por gotitas<sup>5</sup>. Si bien la tasa de portación nasofaríngea suele ser menor al 5% en la población general, es más alta en grupos específicos, como HSH o reclutas militares<sup>5,6</sup>. La profilaxis antibacteriana está indicada sólo en los portadores que son contactos de pacientes con enfermedad meningocócica invasora.

Si bien la colonización orofaríngea es lo más frecuente, según los hábitos sexuales es posible aislarlo en otras localizaciones. Se han descrito casos de *N. meningitidis* como agente de transmisión sexual en cuadros de uretritis, proctitis y enfermedad inflamatoria pélvica, así como portaciones asintomáticas genitourinaria, faríngea o anorrectal, como ocurrió en nuestro caso<sup>2,3</sup>. Se ha informado una prevalencia significativa de *N. meningitidis* en uretra o ano de hombres y mujeres controlados en unidades de salud sexual, siendo mayor en HSH vs. hombres que tienen sexo con mujeres (HSM)<sup>7</sup>. La principal vía de transmisión del meningococo al tracto genitourinario y anorrectal es la práctica de sexo oral (felación, *cunnilingus* y el *anilingus*)<sup>8</sup>, y también podría ser secundario al uso de la saliva como lubricación previo al sexo anal insertivo. Sin embargo, estas parecen ser vías poco eficientes debido a la baja prevalencia de esta infección, lo que probablemente se deba a una escasa adaptación de este agente para colonizar e infectar estas mucosas<sup>6,9,10</sup>. En población de HSH, es más frecuente aislar *N. meningitidis* en muestras anorrectales que en la uretra<sup>6,7,11</sup>. Sin embargo, en los casos con aislamiento uretral tiene más probabilidades de presentar síntomas clínicos que aquellos con portación anorrectal<sup>12</sup>.

Desde el punto de vista microbiológico, *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* están estrechamente relacionadas. Los análisis filogenéticos muestran que ambos provienen de un antecesor común no patógeno y que evolucionaron a dos linajes diferentes que ocupan nichos distintos, la mucosa genital y nasofaríngea, respectivamente<sup>13</sup>. Sin embargo, los estudios de portación y de vigilancia a gran escala han permitido identificar la presencia de *N. gonorrhoeae* en la orofaringe y de *N. meningitidis* en el tracto urogenital y anorrectal de individuos sintomáticos y asintomáticos, demostrando que son capaces de adaptarse a localizaciones anatómicas diferentes y que los cuadros clínicos de ambos agentes pueden superponerse. Resulta muy probable que, con anterioridad a estos estudios, muchos de estos aislados hayan sido interpretados y tratados como infección por *N. gonorrhoeae*, considerando además su forma de

presentación clínica similar<sup>11</sup>. Por otra parte, en pacientes en control en unidades de salud sexual se ha evidenciado mayor riesgo de gonorrea genital en aquellos portadores de *N. meningitidis* faríngeo comparado con aquellos que no lo eran, mientras que aquellos pacientes con gonorrea anogenital presentan mayor presencia de meningococo a nivel faríngeo<sup>14</sup>.

Es importante destacar que ambos agentes pueden colonizar en forma conjunta, por lo que su identificación mediante pruebas confiables resulta indispensable desde el punto de vista epidemiológico. En nuestro caso, a través de la tecnología MALDI-TOF MS se logró identificar *N. meningitidis* en abundante cantidad, sin elementos sugerentes de infección gonocócica en ninguno de los sitios anatómicos estudiados, ni en el contacto sexual evaluado.

Desde el año 2000, se han informado brotes de enfermedad meningocócica invasora en población de HSH de Norteamérica, Europa y Australia<sup>15-22</sup>. Se estima que su incidencia es alrededor de 10 veces mayor en HSH que en la población general. Una revisión de enfermedad meningocócica en HSH en E.U.A reportó una mortalidad de 32%. La mayoría de estas enfermedades invasoras han sido relacionadas filogenéticamente con cepas que colonizan nasofaringe, siendo escasamente reportada la portación anorrectal<sup>23</sup>. Se han descrito antecedentes de contactos sexuales de riesgo mediante aplicaciones de telefonía móvil, así como consumo de sustancias, al igual que en nuestro paciente<sup>16,18,24</sup>. Además, muchos de estos casos corresponden a pacientes con serología positiva para VIH, como el caso presentado<sup>25</sup>. La mayoría de los brotes fueron causados por un linaje hipervirulento de *N. meningitidis* grupo C (MenC). En Europa, la tipificación de secuencias *multilocus* del genoma central de estas cepas mostró que tanto los brotes de enfermedad meningocócica invasora en HSH como los casos de uretritis y proctitis reportados, formaron un grupo distinto en comparación con los aislados comunitarios, destacando la presencia de un gen funcional de la nitrito reductasa meningocócica, que permite el crecimiento anaeróbico y que normalmente es expresada en la superficie de *N. gonorrhoeae*<sup>26</sup>. Además, resulta preocupante la presencia de genes idénticos a los encontrados en cepas multiresistentes<sup>27</sup>. Esto plantea la posibilidad de que *N. meningitidis* adquiera genes con alto nivel de resistencia bacteriana de otras especies de *Neisseria*, especialmente *N. gonorrhoeae*, sobre todo si consideramos que ambos patógenos están adaptados para sobrevivir en el mismo nicho anatómico. Lamentablemente, no se logró caracterizar la cepa encontrada en nuestro

paciente por parte de la autoridad sanitaria nacional.

Es importante destacar en nuestro caso, la presentación en paralelo a un cuadro de sífilis primaria confirmada serológicamente. Hasta la fecha, el rol de *N. meningitidis* en la transmisión de otras ITS y viceversa, no ha sido establecido. Sin embargo, un brote reportado en New York encontró un mayor riesgo de enfermedad por MenC en HSH que presentaron infecciones de transmisión sexual en el último año<sup>24</sup>.

En la actualidad, no existen estudios que orienten las recomendaciones sobre el tratamiento antibacteriano en infecciones meningocócicas urogenitales y anorrectales. Afortunadamente, los tratamientos sintomáticos empíricos para gonorrea serían efectivos en infecciones meningocócicas locales<sup>28</sup>, lo que ocurrió en nuestro caso. Más específicamente, se ha reportado una elevada resistencia a penicilina, baja resistencia a ciprofloxacino, rifampicina y azitromicina, pero 100% de sensibilidad a ceftriaxona<sup>10</sup>. En el caso presentado, el tratamiento empírico de ceftriaxona y azitromicina establecido en las guías nacionales podría explicar la erradicación del agente en la muestra de control. Si bien en la actualidad no existen recomendaciones sobre profilaxis para los contactos sexuales de pacientes diagnosticados con una infección meningocócica urogenital o anorrectal, sí se recomienda tratar empíricamente los contactos sexuales de los casos de gonorrea para la presunta infección gonocócica. Es probable que el tratamiento de la infección gonocócica también erradique la portación meningocócica, reduciendo así el riesgo de un ciclo de reinfección.

En conclusión, si bien las infecciones anogenitales por *N. meningitidis* han sido escasamente reportadas en nuestro país, existe un aumento consistente de casos, fundamentalmente en población de HSH. Lamentablemente, existe poca evidencia sobre el rol patogénico de *N. meningitidis* como agente de transmisión sexual, así como las consecuencias sistémicas asociadas a colonizaciones de mucosas anogenitales. Es necesario realizar futuras investigaciones sobre la prevalencia de estos agentes en grupos poblacionales de riesgo, así como el rol de este microorganismo como co-agente en otras infecciones de transmisión sexual y la eventual necesidad de esquemas antibacterianos para su tratamiento. Dado el riesgo epidemiológico de las infecciones invasoras por *N. meningitidis*, se hace necesario mantener una vigilancia estricta, tanto de infecciones anogenitales sintomáticas como de colonizaciones, y de los patrones de resistencia a los antimicrobianos.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Halperin S A, Bettinger J A, Greenwood B, Harrison L H, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012; 30 (suppl 2): B26-36. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.032.
- 2.- Karolus J J, Gandelman A L, Nolan B A. Urethritis caused by *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol* 1980; 12: 284-5. doi: 10.1128/jcm.12.2.284-285.1980.
- 3.- Katz A R, Chasnoff R, Komeva A, Lee M V. *Neisseria meningitidis* urethritis: A case report highlighting clinical similarities to and epidemiological differences from gonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 439-41. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181ffa7dc.
- 4.- Schmkink S, Watson J T, Coulson G B, Jones R C, Díaz P S, Mayer L W, et al. Molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis* isolates from an outbreak of meningococcal disease among men who have sex with men, Chicago Illinois, 2003. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3768-70. doi: 10.1128/JCM.01190-07.
- 5.- Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter C L. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 853-61. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70251-6.
- 6.- Janda W M, Bohnoff M, Morello J A, Lerner S A. Prevalence and site-pathogen studies of *Neisseria meningitidis* and *N. gonorrhoeae* in homosexual men. *JAMA* 1980; 244: 2060-4.
- 7.- Carlson B L, Fiumara N J, Kelly J R, McCormack W M. Isolation of *Neisseria meningitidis* from anogenital specimens from homosexual men. *Sex Transm Dis* 1980; 7: 71-3. doi: 10.1097/00007435-198004000-00008.
- 8.- Maini M, French P, Prince M, Bingham J S. Urethritis due to *Neisseria meningitidis* in a London genitourinary medicine clinic population. *Int J STD AIDS* 1992; 3: 423-25. doi: 10.1177/095646249200300604.
- 9.- Faigel H C. Meningococcal urethritis. *J Adolesc Health Care* 1990; 11: 355-57. doi: 10.1016/0197-0070(90)90048-7
- 10.- García S D, Sorhuet-Pereira C, Perazzi B E, Losada M E, Cabellos G, Casco R H, et al. *Neisseria meningitidis* aislada de muestras de hombres que tienen sexo con hombres. *Rev Argent Microbiol* 2020; 52: 101-6. doi: 10.1016/j.ram.2019.03.009.
- 11.- Judson F N, Ehret J M, Eickhoff T C. Anogenital infection with *Neisseria meningitidis* in homosexual men. *J Infect Dis* 1978; 137: 458-63. doi: 10.1093/infdis/137.4.458.
- 12.- McKenna J G, Fallon R J, Moyes A, Young H. Anogenital non-gonococcal neisseriae: prevalence and clinical significance. *Int J STD AIDS* 1993; 4: 8-12. doi: 10.1177/095646249300400103.
- 13.- Ladhani S N, Lucidarme J, Parikh S R, Campbell H, Borrow R, Ramsay M E. Meningococcal disease and sexual transmission: urogenital and anorectal infections and invasive disease due to *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2020; 395 (10240): 1865-77. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30913-2. PMID: 32534649.
- 14.- William D C, Schapiro C M, Felman Y M. Pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* and anogenital gonorrhoea: evidence for their relationship. *Sex Transm Dis* 1980; 7: 175-77. doi: 10.1097/00007435-198010000-00006.
- 15.- Tsang R S W, Kiefer L, Law D K S, Stoltz J, Shahin R, Brown S, et al. Outbreak of serogroup C meningococcal disease caused by a variant of *Neisseria meningitidis* serotype 2a ET-15 in a community of men who have sex with men. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4411-14. doi: 10.1128/JCM.41.9.4411-4414.2003.
- 16.- Kratz M M, Weiss D, Ridpath A, Zucker J R, Geevarughese A, Rakeman J, et al. Community-based outbreak of *Neisseria meningitidis* serogroup C infection in men who have sex with men, New York City, New York, USA, 2010-2013. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1379-86. doi: 10.3201/eid2108.141837.
- 17.- Weiss D, Varma J K. Control of recent community-based outbreaks of invasive meningococcal disease in men who have sex with men in Europe and the United States. *Euro Surveill* 2013; 18: 20522. doi: 10.2807/1560-7917.ES2013.18.28.20522.
- 18.- Kamiya H, MacNeil J, Blain A, Patel M, Martin S, Weiss D, et al. Meningococcal disease among men who have sex with men - United States, January 2012-June 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 1256-57. doi: 10.15585/mmwr.mm6444a6.
- 19.- Nanduri S, Foo C, Ngo V, Jarashow C, Civen R, Schwartz B, et al. Outbreak of serogroup C meningococcal disease primarily affecting men who have sex with men - Southern California, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 939-40. doi: 10.15585/mmwr.mm6535e1.
- 20.- Hellenbrand W, Claus H, Schink S, Marcus U, Wichmann O, Vogel U. Risk of invasive meningococcal disease in men who have sex with men: lessons learned from an outbreak in Germany, 2012-2013. *PLoS One* 2016; 11: e0160126. doi: 10.1371/journal.pone.0160126.
- 21.- Marcus U, Vogel U, Schubert A, Claus H, Baetizing-Feigenbaum J, Hellenbrand W, et al. A cluster of invasive meningococcal disease in young men who have sex with men in Berlin, October 2012 to May 2013. *Euro Surveill* 2013; 18: 20523. doi: 10.2807/1560-7917.es2013.18.28.20523.
- 22.- Miglietta A, Fazio C, Neri A, Pezzotti P, Innocenti F, Azzari C, et al. Interconnected clusters of invasive meningococcal disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup C ST-11 (cc11), involving bisexuals and men who have sex with men, with discos and gay-venues hotspots of transmission, Tuscany, Italy, 2015 to 2016. *Euro Surveill* 2018; 23: 1700636. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.34.1700636.
- 23.- Civen R, Ngo V, Schwartz B, Mascola L. Increase of invasive meningococcal disease among men who have sex with men. Los Angeles County, California, 2012-2014. *Open Forum Infectious Diseases* 2015; 2 (suppl 1): 1966. doi: 10.1093/ofid/ofv131.171.
- 24.- Ridpath A, Greene S K, Robinson B F, Weiss D, and the Meningococcal Investigation Team. Risk factors for serogroup C meningococcal disease during outbreak among men who have sex with men, New York City, New York, USA. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1458-61. doi: 10.3201/eid2108.141932.
- 25.- Ladhani A N, Lucidarme J, Parikh S R, Campbell H, Borrow R, Ramsay M E. Meningococcal disease and sexual transmission: urogenital and anorectal infections and invasive disease due to *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2020; 395: 1865-77. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30913-2.
- 26.- Taha M K, Claus H, Lappann M, Veyrier F J, Otto A, Becher D, et al. Evolutionary events associated with an outbreak of meningococcal disease in men who have sex with men. *PLoS One* 2016; 11: e0154047. doi: 10.1371/journal.pone.0154047.
- 27.- Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 148-49. doi: 10.3201/eid1701.100397.
- 28.- Bazan J A, Turner A N, Kirkcaldy R D, Retchless A C, Kretz C B, Briere E, et al. Large cluster of *Neisseria meningitidis* urethritis in Columbus, Ohio, 2015. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 92-99. doi: 10.1093/cid/cix215.