

**CAPÍTOL II. HIPÒTESI,
JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS.**

1. HIPÒTESI DE TREBALL.

A partir dels coneixements sobre els polimorfismes dels receptors dels leucòcits polimorfonuclears, que han estat exposats a l'apartat de bases immunològiques, i de llur diferent efectivitat per a fagocitat bacteris encapsulats, es planteja la possibilitat que aquestes diferències tinguin una importància clínica fonamental en els pacients amb malaltia meningocòccica. És per això que es va portar a terme la determinació de la freqüència relativa de la distribució del fenotip del receptor FcγRIIA en pacients amb malaltia meningocòccica, en comparació amb la població general sense infecció meningocòccica. Igualment, a partir del coneixement que existeixen polimorfismes als gens del TNF i PAI-1, i d'alguns treballs que els orienten cap a una implicació funcional i clínica, es planteja la hipòtesi que aquestes diferències puguin influenciar en l'evolució de la malaltia d'aquests pacients. És per això que també s'han estudiat els polimorfismes dels receptors del factor de necrosi tumoral (TNF) i de l'activador de l'inhibidor del plasminogen (PAI) d'aquests pacients, i s'ha intentat de correlacionar-los amb l'evolució de la malaltia.

La hipòtesi de treball es pot concretar en les preguntes següents:

- 1. En el nostre entorn, és més prevalent el fenotip FcγRIIA-R131 entre els pacients amb malaltia meningocòccica?**
- 2. A partir del coneixement d'aquest polimorfisme, es pot establir una població de risc elevat per a patir MM?**
- 3. Hi ha relació entre la presència del fenotip FcγRIIA-R131 i l'adquisició de formes més greus d'MM?**
- 4. Hi ha relació entre la distribució dels al·lotips FcγRIIA i l'evolució clínica de l'MM?**

5. La possessió d'un determinat fenotip del FcγRIIA (el FcγRIIA- R131/R131) permet de predir un pronòstic pitjor en l'evolució de l'MM?

De manera secundària també es pot concretar una hipòtesi de treball per a l'estudi dels polimorfismes del TNF i del PAI:

- 1. La presència d'un determinat al·lel (TNF2) es correlaciona amb una evolució i pronòstic pitjors en la malaltia meningocòccica?**
- 2. Els pacients amb el fenotip 4G/4G del gen del PAI-1 tenen un risc més elevat de patir xoc sèptic i coagulopatia de consum i, per tant, una evolució clínica pitjor de la malaltia meningocòccica?**

2. OBJECTIUS DE L'ESTUDI.

Per tal de poder donar resposta a aquestes preguntes que es plantegen a la hipòtesi de treball es proposen uns objectius principals i uns objectius secundaris.

Els objectius principals són:

1. Determinar la distribució del polimorfisme del receptor Fc γ RIIa en pacients amb malaltia meningocòccica.
2. Determinar la prevalença dels dèficit de factors de complement i d'immunoglobulines en pacients amb malaltia meningocòccica.
3. Determinar la distribució del polimorfisme del receptor Fc γ RIIa a la població que no té antecedents d'infecció per bacteris encapsulats.
4. Determinar la prevalença dels dèficit de factors de complement i d'immunoglobulines a la població que no té antecedents d'infecció per bacteris encapsulats.
5. Determinar la distribució del polimorfisme del TNF i del PAI en els pacients amb malaltia meningocòccica.
6. Determinar la distribució del polimorfisme del TNF i del PAI a la població sense antecedents d'infecció per bacteris encapsulats.

Els objectius secundaris són:

1. Correlacionar les troballes de les determinacions anteriors i veure si existeixen diferències de distribució entre la població amb MM i la població sana.
2. Correlacionar les troballes de les determinacions anteriors amb les formes clíniques de la malaltia meningocòccica.
3. Correlacionar les troballes de les determinacions anteriors amb l'evolució i el pronòstic de l'MM.

3. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI.

La malaltia meningocòccica continua essent, actualment, una causa important de mortalitat entre les malalties infeccioses, especialment en nens. A més, un percentatge significatiu dels supervivents presenta seqüeles neurològiques i locomotores que generen discapacitats importants en la vida de relació de l'individu, i que influeixen el seu desenvolupament psico-social. Malgrat els avenços notables, tant en l'àmbit de l'antibioteràpia com en la disponibilitat de mesures de tractament sofisticades per al suport vital dels pacients, les taxes de mortalitat per MM gairebé no s'han modificat en els darrers 30 anys, tal i com s'ha esmentat a l'apartat d'Epidemiologia. És per això que la recerca de factors predisposants intrínsecs a l'hoste esdevé una baula essencial de la cadena per a establir mecanismes preventius que arribin a evitar la malaltia.

La realització d'aquest estudi adquireix més importància en tant que intenta d'establir:

- La prevalença dels diferents al·lotips del receptor FcγRIIa a la població general i, per tant, definir un subgrup de pacients amb una predisposició més gran a presentar infecció per bacteris encapsulats, incloent *N. meningitidis*.
- Una presència més gran d'individus amb el fenotip FcγRIIa-R/R131 entre els pacients amb MM present o passada. L'associació de l'al·lotip que té una baixa afinitat per a la IgG2 amb una freqüència més elevada d'MM permetrà de definir un nou factor de risc intrínsec a l'hoste per a l'adquisició d'MM.
- Una evolució més desfavorable entre els individus que presenten les combinacions al·lèliques d'"alt risc" respecte dels polimorfismes del TNF i del PAI (TNF2 i 4G/4G respectivament).

La definició d'una població especialment susceptible a una (-es) determinada (-es) infecció (-ons) ha de permetre d'establir mesures com el tractament precoç davant de la sospita més minsa de la malaltia, o de tipus preventiu, com la quimioprofilaxi i, d'una manera ideal, la vacunació. Tanmateix, abans d'adoptar polítiques de vacunació en aquests col·lectius poblacionals que tenen un risc més gran, fóra imprescindible de conèixer l'eficàcia de la immunoprofilaxi, donat que la resposta a les vacunes que es fabriquen a partir de polisacàrids capsulars és fonamentalment del tipus IgG2. Per tant, s'hauria de tenir en compte que existeix la possibilitat que la vacunació sigui ineficaç,

no per incapacitat de generar resposta d'anticossos, sinó perquè els receptors dels neutròfils no tenen apetència per aquests.

Així mateix, l'establiment d'un subgrup de pacients amb una susceptibilitat més elevada de desenvolupar formes greus de malaltia (per una producció incrementada de TNF) o de trastorns greus de la coagulació (per sobreproducció de PAI-1) hauria de permetre d'iniciar teràpies específiques de manera precoç, que puguin amortir el desenvolupament d'un estat de xoc o de coagulació intravascular disseminada (tractaments de suport vital, fàrmacs vasoactius, derivats plasmàtics) o, en el cas ideal, neutralitzar l'efecte d'aquestes substàncies (anticossos monoclonals específics, en fase d'estudi).

Actualment hi ha pocs estudis en què es determina la freqüència de presentació de l'al·lotip FcγRIIa-R/R131 en pacients amb malaltia meningocòccica greu^{196,197,502}, per la qual cosa aquest estudi permetrà d'ampliar més aquests coneixements i, sobretot, centrar-los en una població amb una elevada endemicitat per a malaltia meningocòccica. Per altra banda, la determinació dels genotips del TNF i del PAI i llur correlació amb l'evolució clínica pretén esdevenir una aportació més que ajudi a confirmar o desmentir els resultats dels estudis precedents^{195,534,547}.

CAPÍTOL III. PACIENTS, MATERIALS I MÈTODES.

A. CARACTERÍSTIQUES I ÀMBIT
DE L'ESTUDI.

En aquest treball s'estudien pacients amb malaltia meningocòccica diagnosticats des del 1984 fins al 1995 a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) i a diferents hospitals de Barcelona i la seva àrea metropolitana, així com tots els casos de malaltia meningocòccica atesos al l'HSCSP des de 1996 fins a l'actualitat. Gairebé dos terços d'aquests pacients (n = 91, 63%) foren seleccionats a partir de la cohort de supervivents d'MM que havia servit de base d'altres treballs publicats pel Grup de Vigilància de Malaltia Meningocòccica de Barcelona^{151,269}. La resta (n = 54, 37%) són casos nous diagnosticats des de l'1 de gener del 1996 al 31 de maig del 2001 a l'HSCSP, o procedents d'altres centres hospitalaris de nivell assistencial I d'arreu de Catalunya i que són derivats per a un tractament intensiu. Tots els pacients són d'ètnia caucàsica, i la major part d'ells viuen a l'àrea metropolitana de Barcelona. Es van excloure els immigrants, incloent els procedents de països del continent europeu. Així mateix es van excloure els que tenien un factor de risc conegut per a malaltia meningocòccica, com els que tenien un dèficit de complement o esplenectomia, i també els que havien estat immunitzats prèviament (majoritàriament durant la campanya antimeningocòccica del 1997).

D'acord amb els objectius d'aquest treball, l'estudi s'encamina a dues poblacions:

1) Població amb malaltia meningocòccica. Estructurada en dues fases:

- Fase retrospectiva: des del 1984 fins al 1995. Obtenció de dades clíniques de manera retrospectiva, a partir d'informes clínics i de l'anamnesi dels pacients.
- Fase prospectiva: des del gener de 1996 fins al 31 de maig de 2001. Obtenció de dades clíniques a partir de l'observació i seguiment directe dels pacients.

2) Població control sana. El grup control està integrat per mostres de donants voluntaris de sang que acudeixen al Banc de Sang de l'HSCSP, i que estan seleccionats per edat i per sexe per tal de ser comparables a la població amb MM que s'ha d'estudiar, en proporció de 2:1 (dos controls per a cada pacient). L'establiment d'un grup control totalment comparable topa amb una limitació metodològica important i és que la legislació espanyola no permet que els menors de 16 anys siguin donants de sang. Així, no hi ha un

grup control específic d'edat per al grup de pacients joves (0 a 14 anys) sinó que els controls d'aquest grup, també en proporció 2:1 i homogenis quant a sexe, s'integren en el subgrup d'edat de 15 a 59 anys.

1. CRITERIS D'INCLUSIÓ A L'ESTUDI.

Per tal que un pacient pogués ésser inclòs en el grup de població amb malaltia meningocòccica es va considerar que tenia MM si complia els criteris del Meningococcal Disease Surveillance Group³⁴⁴ o havia patit, en un passat recent (des del 1984), un episodi d'MM, segons els mateixos criteris. El Meningococcal Disease Surveillance Group defineix un cas d'MM si compleix, com a mínim, un dels criteris següents:

1. Aïllament de *Neisseria meningitidis* a líquid cèfalo-raquidi (LCR), a la sang o detecció d'antígens microbians positius.
2. Manifestacions clíniques compatibles amb MM i perfil cito-bioquímic de l'LCR compatible amb meningitis purulenta. S'entén per meningitis purulenta la presència d'hiperproteïnorràquia (>0.45 g/l), hipoglicorràquia (ratio glucorràquia/glicèmia < 0.50) o pleocitosi neutrofílica (> 5 leucòcits polimorfonuclears /mm³)^{620,621}.
3. Pacient amb febre i erupció cutània compatible amb MM (petèquies) que és diagnosticat com a malaltia meningocòccica per part del metge a càrrec seu, malgrat que no s'aïlli *N. meningitidis* ni a l'hemocultiu ni al cultiu de l'LCR, tot plegat acompanyat d'una resposta correcta al tractament antimicrobià eficaç enfront *N. meningitidis*.

2. CRITERIS D'EXCLUSIÓ.

Els criteris d'exclusió que es van considerar per al grup amb MM foren els següents:

- l'absència de trets característics d'MM (petèquies, afectació greu de l'estat general,...) quan no havia estat possible aïllar *N. meningitidis* de l'LCR o de l'hemocultiu, i la detecció d'antígens fou negativa, encara que el perfil cito-bioquímic de l'LCR fos compatible amb meningitis purulenta.

- Com s'ha esmentat anteriorment, es van excloure els pacients que tenien factors de risc coneguts per a patir MM (esplenectomia, dèficit de factors de complement o immunoglobulines) i els immigrants.

Per al grup control es van establir els següents criteris d'exclusió:

- Antecedents certs o probables de malaltia meningocòccica.
- Antecedents d'infeccions per bacteris encapsulats (p. ex: malaltia pneumocòccica invasiva o malaltia invasiva per *Haemophilus influenzae* serotip b).
- Dèficit congènits o adquirits de factors del complement o immunoglobulines.

3. RECOLLIDA DE DADES.

a) POBLACIÓ AMB MALALTIA MENINGOCÒCCICA.

La recollida de dades clíniques es va portar a terme mitjançant un protocol estandaritzat d'estudi, constituït per 111 variables. D'una manera resumida, el protocol contenia els apartats següents:

- a) Dades de filiació.
- b) Dades epidemiològiques.
- c) Dades d'anamnesi, fent èmfasi d'una manera especial en les malalties subjacents del pacient i en les manifestacions de la malaltia actual.
- d) Dades d'exploració física durant l'ingrés hospitalari, fent èmfasi d'una manera especial en la constatació de la síndrome meningia, dels signes de malaltia meningocòccica i en l'exclusió de processos que poguessin contraindicar la pràctica d'una punció lumbar.
- e) Dades de laboratori de l'LCR.
- f) Dades de laboratori de la sang perifèrica, incloent la bioquímica i l'hemostàsia.
- g) Dades microbiològiques a sang i/o a altres líquids o teixits, incloent la susceptibilitat de *N. meningitidis* als antimicrobians.
- h) Dades hemodinàmiques, en aquells pacients que van presentar xoc i als quals se'ls va practicar monitorització hemodinàmica.

- i) Dades d'evolució, fent una atenció especial a l'aparició de complicacions neurològiques o extraneurològiques, llur evolució i durada.
- j) Dades terapèutiques.
- k) Dades de mortalitat i seqüeles.
- l) Dades immunològiques.
- m) Classificació clínica i microbiològica de l'episodi.

En els pacients de la fase prospectiva la recollida de dades clíniques es va practicar en el moment d'ingrés del mateix pacient. Cal remarcar que aquesta recollida fou immediata a l'ingrés del pacient, ja que en els casos de malaltia meningocòccica fulminant l'interval entre l'ingrés i l'exitus pot ésser extraordinàriament curt i es corria el risc de no detectar el pacient.

En els pacients de la fase retrospectiva la recollida de dades es va practicar durant una visita mèdica. En aquesta es realitzava una anamnesi dirigida amb l'ajut, sempre que fou possible, de documentació clínica preexistent (informe clínic de l'episodi), exploració física i, seguidament, extracció sanguínia i enviament immediat de les mostres als laboratoris corresponents. Posteriorment es va practicar una visita de seguiment a aquests pacients, en la qual se'ls informava dels resultats de l'estudi i se'ls recomanava les mesures preventives escaients.

En tant que un dels objectius de l'estudi era el coneixement del sistema del complement d'aquests pacients, l'extracció sanguínia per a practicar aquesta anàlisi es va realitzar, sempre que fou possible, durant el període de convalescència, per tal d'evitar la detecció de falses hipocomplementèmies durant la fase aguda de la malaltia a causa del consum de factors de complement.

L'extracció analítica constava de les determinacions següents:

- Anàlisi general, incloent hemograma, ionograma, proteïnograma, lípids, urea, creatinina, AST, ALT, GGT, FA i LDH.
- Determinació de l'al·lotip per al receptor Fc γ RIIA.
- Determinació dels al·lotips del TNF i del PAI.
- Determinació del CH50 i, si aquest era baix, determinació individualitzada de C3 i C4.
- Determinació de subclasses d'immunoglobulines, especialment la IgG2.

b) POBLACIÓ CONTROL SANA.

Al grup control se li va practicar:

- Una entrevista clínica, fent un èmfasi especial en descartar els criteris d'exclusió esmentats anteriorment.
- Extracció sanguínia, inclosa en el mateix acte de donació sanguínia.

A la mostra de sang extreta del grup control es practicaven les següents determinacions:

- Anàlisi general, incloent hemograma, ionograma, proteïnograma, colesterol, triglicèrids, urea, creatinina, AST, ALT, GGT, FA i LDH.
- Determinació de l'al·lotip per al receptor Fc γ RIIA.
- Determinació dels al·lotips del receptor del TNF i del PAI.
- Determinació del CH50 i, si era baix, determinació individualitzada dels factors de complement C3 i C4.
- Determinació de subclasses d'immunoglobulines (IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4).

B. DEFINICIÓ OPERATIVA
DELS TERMES.

Per tal d'establir criteris homogenis i aplicables a tots els pacients inclosos en l'estudi es va establir una definició operativa de les situacions i diagnòstics fisiopatològics, basades en paràmetres objectius acceptats de forma generalitzada, que s'exposa a continuació.

Grups d'edat. L'edat fou dividida en tres grups: de 0 a 14 anys (joves), de 15 a 59 anys (adults) i de 60 anys o més grans (ancians). Per analitzar algunes variables es va crear un subgrup en el grup dels joves, que incloïa els menors de 5 anys (nens).

Malaltia subjacent. En aquest paràmetre s'hi va incloure qualsevol malaltia o malalties cròniques que l'individu ja patia prèviament al desenvolupament de l'episodi d'MM, que podia predisposar-lo o no a l'adquisició de l'MM però la seva presència podia influir en l'evolució de l'MM, o que es pogués veure afectada per l'MM intercorrent.

Antibioteràpia pre-diagnòstica. Sota aquest concepte es va incloure la ingesta d'antimicrobians pel mateix episodi d'MM que va originar l'ingrés, a dosis considerades terapèutiques, i durant un mínim de 24 hores⁶²². Si la ingesta d'antimicrobians havia estat a dosis subterapèutiques i /o durant menys de 24 hores, es va considerar que el pacient no havia pres antimicrobians abans d'ingressar a l'hospital.

Intèrval clínica-tractament (ICT). Intèrval de temps, mesurat en hores, que va transcórrer entre el primer símptoma o signe atribuïble a l'MM i la primera dosi intrahospitalària d'antimicrobià. Si es desconeixia exactament l'inici dels símptomes es va assumir com a inici de la malaltia l'intèrval mitjà entre la darrera vegada en què el pacient estava totalment asimptomàtic a casa seva i el moment en què fou vist com a pacient.

Xoc. Per a diagnosticar-lo es va exigir l'existència de manifestacions clíniques de mala perfusió tissular, com l'alteració del nivell de consciència, livideses, cianosi perifèrica, fredor acra i reompliment capil·lar deficient, conjuntament amb dos o més criteris següents: tensió arterial sistòlica inferior a dues desviacions estàndard a la corresponent per edat i sexe, o un descens superior a 30 mmHg en un pacient conegut prèviament com a hipertens; oligúria, definida per una diüresi inferior a 20 ml/h, en un

context d'hidratació correcta; acidosi metabòlica, definida per un excés de base inferior a -5 mmol/l ^{623,624}. Per a una subclassificació posterior es van utilitzar els paràmetres hemodinàmics.

Forma clínica. Atenent la durada de l'ICT i la presència o no de xoc es va classificar la malaltia meningocòccica en tres formes clíniques: **MM fulminant**, quan l'ICT era menor de 7 hores i amb xoc; **MM aguda**, quan l'ICT era menor de set hores i sense xoc, quan l'ICT era superior a 24 hores i apareixia xoc o bé quan l'ICT era entre 7 i 24 hores, amb o sense xoc; finalment, es va definir com a **MM subaguda** si l'ICT era superior a 24 hores i no hi havia xoc.

Forma microbiològica. Es van definir 4 subgrups de malaltia meningocòccica segons els resultats microbiològics: **meningitis meningocòccica**, si es produïa l'aïllament de *N. meningitidis* a l'LCR i hemocultiu negatiu; **meningitis amb meningococcèmia**, si hi havia aïllament del meningococ tant a l'LCR com a l'hemocultiu; **meningococcèmia o septicèmia aïllada**, si el meningococ només s'havia aïllat a la sang i no a l'LCR; i finalment **malaltia meningocòccica sense aïllament microbiològic**, si les troballes clíniques eren totalment compatibles amb infecció meningocòccica però no es va poder aïllar el meningococ ni a l'LCR ni a la sang (tractament antimicrobià previ).

Nivell de consciència. Per a avaluar el nivell de consciència del pacient es va utilitzar una escala de graus com la que van descriure Adams i Plum^{625,626} amb quatre graus:

0 (normal): el pacient responia totalment als estímuls i demostrava tant per conducta com per la parla, tenir la mateixa percepció d'ell mateix i de l'entorn que l'observador.

1 (obnubilació): el pacient mostrava inatenció i no s'adonava del que succeïa al seu entorn, el seu pensament era lent i incoherent, i un estímul mínim el distreïa, hi havia desorientació tèmporo-espacial i s'alternaven els períodes d'irritació i excitació amb altres d'ensopiment.

2 (estupor): el pacient havia reduït la seva activitat física i mental al mínim, i només responia a estímuls repetits o vigorosos. La resposta a les ordres verbals era absent, o lenta i inadequada.

3 (coma): el pacient estava inconscient i era incapaç de sentir i respondre als estímuls externs i a les seves necessitats internes.

Coagulopatia de consum. Per a diagnosticar-la es va exigir l'existència de quatre o més dels següents criteris: recompte plaquetar a sang total inferior a 100.000 / mm³, fibrinogen en plasma inferior a 2 g/l, taxa de protrombina en plasma inferior al 50%, ratio de cefal.lina o del temps de tromboplastina parcial activada a plasma pacient/control superior a 1.5, temps de trombina a plasma superior a 32 segons, productes de degradació del fibrinogen superiors a 10 µg/ml, detecció de dímers de fibrina o de monòmers de fibrina detectats per la positivitat de la prova de l'etanol o del sulfat de protamina. Aquests criteris s'havien de complir sempre en absència de tractament amb heparina. En els pacients amb una hepatopatia es va exigir que la taxa de protrombina fos inferior al 25%, i que el quocient pacient/control del temps parcial de tromboplastina activada fos superior a 28 segons o a 15 segons en relació al control^{259,627}. En alguns casos en què no es disposava de dades de laboratori, el diagnòstic de coagulopatia de consum es va establir per criteris clínics: hemorràgies cutànio-mucoses extenses, sense traumatisme previ (sagnat de genives, sagnat digestiu, pulmonar, oto-rino-laringològic), hemorràgia als llocs de venopunció o punts d'inserció de catèters o, si era més avançada, acrocianosi, trombosi o lesions pre-gangrenoses a zones amb un reg sanguini escàs per vasospasme, com els dits, els genitals o el nas⁶²⁸.

Miocarditis. Per al diagnòstic de sospita de miocarditis es va considerar el desenvolupament sobtat d'insuficiència cardíaca, en absència d'una cardiopatia prèvia coneguda i / o l'existència de dos o més alteracions següents: alteracions electrocardiogràfiques compatibles amb miocarditis, alteracions electrocardiogràfiques suggestives d'afectació miocàrdica i augment en plasma dels enzims marcadors de necrosi miocàrdica (CK-MB, troponina T). Per al diagnòstic definitiu de miocarditis es va requerir el compliment dels criteris histopatològics de Dallas en l'estudi anatómopatològic⁶²⁹.

Insuficiència respiratòria aguda. Per tal de diagnosticar-la es va exigir que la PaO₂ fos inferior a 60 mmHg respirant aire ambiental, en absència de *shunt* intracardíac dreta-esquerra, o bé que la PaCO₂ fos superior a 50 mmHg, i que aquest valor no fos conseqüència de la compensació d'una alcalosi metabòlica. Aquesta definició fou

aplicada a pacients que no tenien una alteració prèviament coneguda de l'intercanvi gasós. Si els pacients tenien una obstrucció crònica al flux aeri i retenció crònica de CO₂, el diagnòstic d'insuficiència respiratòria aguda es va establir quan hi hagué un augment progressiu de la PaCO₂ superior a 10 mmHg / h^{630,631}.

Insuficiència renal aguda. Per a diagnosticar-la es va exigir una concentració de creatinina plasmàtica a l'ingrés hospitalari superior a dues desviacions estàndard del valor que correspon segons l'edat i sexe, o que en les hores següents a l'ingrés aparegués un augment progressiu de la creatinina plasmàtica superior a 0.5 mg/100 ml (44.2 mmol/l) en 24 hores i del nitrogen ureic en plasma (BUN) superior a 10 mg/100 ml (1.66 mmol/l) en 24 hores. Si hi havia un antecedent previ de traumatisme recent o en presència de rhabdomiòlisi es va exigir que l'increment progressiu de les concentracions plasmàtiques de creatinina i de nitrogen ureic fossin superiors a 2 (176.8 mmol/l) i a 40 mg/100 ml (6.64 mmol/l) en 24 hores, respectivament. Si en aquests criteris esmentats s'hi associava una diüresi inferior a 20 ml/h o < 400 ml/dia, en un context d'hidratació correcta, es va considerar que la insuficiència renal aguda era oligúrica, mentre que si la diüresi era igual o superior a 20 ml/h es va acceptar que la insuficiència renal aguda era no oligúrica^{632,633}.

Hipotèrmia. Per a diagnosticar una hipotèrmia es va exigir una temperatura corporal central inferior a 35°C, mesurada a nivell rectal o a nivell d'aurícula dreta (en els pacients portadors de catèter de Swan-Ganz)⁶³⁴.

Rhabdomiòlisi. Per a diagnosticar-la es va exigir un increment de la creatinina sèrica cinc vegades superior al valor màxim de referència del centre hospitalari, en un context de funció renal normal, i en absència d'infart agut de miocardi, ictus cerebral o traumatisme recent⁶³⁵.

Idoneïtat del tractament antimicrobià empíric. Es va considerar que el tractament antimicrobià empíric hospitalari havia estat adequat quan les proves posteriors de sensibilitat antimicrobiana van demostrar que els gèrmens aïllats eren sensibles a l'antibiòtic adequat, i que aquest s'havia administrat a una dosi eficaç i per una via correcta per al tractament de l'MM. Si no es complien aquests requeriments es va considerar que el tractament empíric havia estat inadequat.

Complicacions neurològiques. La troballa de coma, convulsions o signes neurològics focals detectats a l'ingrés o en els dies següents es va considerar complicacions neurològiques de la malaltia meningocòccica.

Complicacions extra-neurològiques. El desenvolupament de xoc, insuficiència respiratòria aguda, insuficiència renal aguda o coagulopatia de consum es van considerar com a complicacions extra-neurològiques si estaven relacionades amb l'MM i eren evidents en el moment d'ingrés o apareixien de manera precoç durant l'estada hospitalària¹⁵¹.

Mortalitat. Es va considerar que l'MM era causa de mort si el pacient moria durant els primers 7 dies d'haver iniciat la teràpia antimicrobiana, amb un curs clínic que suggeria infecció persistent, o si s'esdevenia durant la fase d'infecció aguda. En aquest context només es van identificar dos casos de mort atribuïble a malaltia meningocòccica.

Seqüeles. Es va considerar seqüela de la malaltia meningocòccica qualsevol discapacitat, alteració o lesió demostrada durant l'estada hospitalària o en el moment de l'alta, que no havia estat present abans de l'episodi de malaltia meningocòccica, i que persistia com a mínim durant un any després de l'alta hospitalària¹⁵¹. Es va definir com a seqüela neuropsicològica moderada aquella que no impedia al pacient de realitzar les activitats de la vida diària de manera autònoma, i es va considerar una seqüela neuropsicològica greu quan aquesta alteració limitava l'autonomia de les activitats de la vida diària¹⁵¹.

Classificació pronòstica. Per a conèixer la gravetat de la malaltia meningocòccica es va utilitzar l'escala pronòstica dissenyada pel Grup de Vigilància de Malaltia Meningocòccica de Barcelona²⁶⁹. Segons aquesta escala de valors, la diàtesi hemorràgica puntuava 2 punts, la presència de signes neurològics focals puntuava 1 punt, l'edat igual o superior a 60 anys puntuava 1 punt i l'antibioteràpia pre-ingrés en puntuava -1. El punt de tall per a considerar un episodi d'MM com a greu o no greu fou de ≥ 1 punt²⁶⁹.

C. MÈTODES BIOQUÍMICS.

1. ESTUDIS BIOQUÍMICS.

L'estudi de l'LCR dels pacients inclosos en la fase prospectiva es va practicar seguint els mètodes descrits a continuació.

1. Determinació de la proteïnorràquia. El contingut de proteïnes de l'LCR es va determinar mitjançant el mètode de precipitació amb àcid sulfosalicílic, segons la tècnica descrita per Schriever i Gambino⁶³⁶.

2. Determinació de la glucorràquia i de la ratio glucorràquia/glicèmia (RGG). Per a determinar la glucosa en les mostres d'LCR es va utilitzar el mètode de la glucosa-oxidasa, segons la tècnica de Knoll *et al*⁶³⁷. La determinació de la glicèmia es va realitzar també mitjançant la tècnica de la glucosa-oxidasa, i la RGG es va calcular dividint ambdós valors en mostres que fossin extretes de forma simultània.

3. Determinació de la clorurorràquia. L'estudi del contingut de clor a les mostres d'LCR es va realitzar mitjançant colorimetria, segons la tècnica descrita per Dietz i Bond⁶³⁸.

4. Recompte cel.lular de l'LCR. El recompte cel.lular total de l'LCR es va realitzar mitjançant microscopia en càmera de Fuchs-Rosenthal. Es va examinar directament l'LCR i es va practicar el recompte de leucòcits en fresc. Posteriorment es va centrifugar la mostra d'LCR en un tub cònic a 2000 x g durant 15 minuts, i es va tenyir el sediment mitjançant hematoxilina-eosina. Finalment es va practicar el comptatge clínic de la fórmula leucocitària resultant⁶³⁹.

L'estudi dels paràmetres bioquímics de la sang (ionograma, urea, creatinina, AST, CK,) es va portar a terme mitjançant un autoanalitzador de bioquímica automàtic. Les mostres de sang, obtingudes per venopunció o a través d'un catèter central o una via perifèrica (rebutjant 5 ml per a evitar la interferència amb l'heparina), es col.loquen en un tub de sèrum sense anticoagulant. Tot seguit es col.loca el tub a l'autoanalitzador i, de manera automàtica, s'analitzen els diferents paràmetres.

De la mateixa manera, els paràmetres hematològics de la sang també foren analitzats mitjançant un comptador hematològic automàtic. És necessari que les mostres de sang que cal analitzar des del punt de vista hematològic estigui contingudes en un tub amb una substància anticoagulant tipus EDTA K3. Quan fou necessari es va practicar el recompte manual de la fórmula leucocitària mitjançant un microscopi de contrast de fases.

Les mesures gasomètriques es van realitzar immediatament després d'extraure la mostra de sang, bé a partir dels catèters intravasculars o bé a partir d'una punció arterial, amb xeringues de plàstic prèviament heparinitzades. Es va determinar el pH, pO₂, pCO₂, bicarbonat estàndard, excés de base, saturació d'oxigen de l'hemoglobina i valor d'hemoglobina en un aparell autoanalitzador de gasos i pH .

2. ESTUDIS D'HEMOSTÀSIA.

Recompte de plaquetes. Es va realitzar mitjançant un comptador automàtic Coulter-Counter S-Plus[®] (Counter Electronics, Hialeah, Florida, USA), i recompte de l'extensió mitjançant un microscopi de contrast de fases quan es va considerar indicat.

Activitat de la protrombina. Es va determinar mitjançant el temps de Quick, utilitzant tromboplastina tissular comercial M+D Thromboplastin-FS[®] (MerztDade, Düringen, Suïssa).

INR (*International Normalized Ratio*). És una correcció matemàtica del temps de protrombina expressada en *ratio* o proporció, segons la fórmula següent:

$$\text{INR} = (\text{Temps de protrombina del pacient} / \text{Temps de protrombina del calibrador})^{\text{ISI}}.$$

El temps de protrombina, tant del pacient com del calibrador, s'expressa en segons, i és el temps que triga a coagular un plasma citratat quan se li afegeix el reactiu de tromboplastina càlcica. Sempre es fa aquesta valoració amb un plasma control o calibrador. El valor ISI (*International sensitivity index*) el dona el fabricant de cada reactiu, canvia segons la marca i el lot, i serveix per a comparar amb el reactiu estàndard de l'OMS, que seria el reactiu ideal⁶⁴⁰.

Temps parcial de tromboplastina activada (test de cefalina-caolí). Es va determinar utilitzant Platelin[®] (General Diagnostics, Morris Plains, New Jersey, Irlanda). La prova es va realitzar amb plasma desproveït de plaquetes, per duplicat i en paral·lel amb plasma control, mesurant el temps en segons respecte del control⁶⁴¹.

Dosificació de fibrinogen. Es va realitzar utilitzant el kit Fibromat[®] (Bio-Mérieux, Charbonnières, Les Bains, França).

Temps de trombina. Es va determinar utilitzant el preparat comercial Fibrindex[®] (Ortho Diagnostics Systems Inc., Raritan, New Jersey, USA).

Productes de degradació del fibrinogen (PDF). Per a llur determinació es va utilitzar com a reactiu Latex Thrombo-Wellcotest[®] (Wellcome Diagnostics, Dartford, UK), i es va determinar segons la metodologia descrita prèviament⁶⁴².

Determinació d'antitrombina III, proves de l'etanol, del sulfat de protamina i determinació del dímer D. Aquestes proves es van portar a terme segons la metodologia descrita prèviament⁶⁴³.

D. MÈTODES MICROBIOLÒGICS.

1. EXAMEN DE L'LCR.

En arribar al laboratori de Microbiologia, l'LCR fou centrifugat a 3000 x g durant 15 minuts. Posteriorment es va distribuir el sediment per a la tinció de Gram i els cultius i el sobrenedant per a les tècniques de detecció d'antígens.

a) CULTIUS.

El sediment és sembrat en plaques d'àgar-xocolata (GC Agar Base[®], Oxoid, Gran Bretanya, enriquit amb hemina, Difco, EEUU i Isovitalex[®], Becton Dickinson, EEUU), i en àgar-sang (Agar-Trypticase de soja[®] Oxoid, Gran Bretanya amb 5% de sang de moltó, Biomedics), així com en brou tioglicolat (BBL, EEUU). Els cultius s'incuben a 35°C en una atmosfera enriquida amb un 5 – 10% de CO₂ durant 48 hores. Les soques de meningococ que es van aïllar es van identificar segons els mètodes de laboratori convencionals⁶⁴⁴. Les soques foren enviades al Laboratorio de Referencia de Meningococos, del Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias (Majadahonda, Madrid) per a llur serogrupatge, serotipatge i subtipatge. Els diferents serotips i subtipos es van determinar mitjançant ELISA de cèl.lules totals, i els antígens es van preparar segons la tècnica descrita per Abdillahi i Poolman⁶⁴⁵. Es va analitzar la sensibilitat de totes les soques de meningococ aïllades enfront els diferents agents antimicrobians mitjançant dos mètodes simultanis: el mètode de difusió en disc en àgar de Müeller-Hinton i el mètode de la determinació de la concentració mínima inhibidora (CIM), segons les recomanacions del *National Committee for Clinical Laboratory Standards*⁶⁴⁶. Es va considerar que una soca de meningococ era moderadament resistent a la penicil.lina si la CIM era ≥ 0.1 mg/l⁶⁴⁷.

b) DETECCIÓ D'ANTÍGENS.

Les mostres d'LCR es van escalfar a 100°C durant 5 minuts per a minimitzar les reaccions inespecífiques.

Proves de làtex. Per a detectar antígens capsulars per aglutinació de partícules de làtex es va utilitzar el preparat comercial Slide méningite kit[®] (Bio-Mérieux, Marcy

l'Étoile, França), que inclou antisèrums específics de meningococs dels serogrup A i C. En el cas del meningococ del serogrup B s'utilitza làtex sensibilitzat amb antisèrum (Bactigen®, Wampole, EEUU), així com dos preparats comercials de làtex sensibilitzats amb anticossos monoclonals (Directigen *Neisseria meningitidis* group B test®, BBL, EEUU, i Wellcogen *N. meningitidis* B / *E. Coli* K1®, Wellcome, Gran Bretanya). Les proves de làtex es realitzen seguint les recomanacions del fabricant. Els resultats es semiquantifiquen seguint l'esquema següent: 0 = no aglutinació; 1+ = microaglutinació fina, visible difícilment; 2+ = aglutinació petita contra un fons lletós; 3+ = aglutinació petita contra un fons clar; 4+ = aglutinació gran contra un fons clar. Només es consideren positius els resultats a partir de 2+.

ELISA sobre membrana (*Dot immunobinding*). Algunes mostres es van estudiar per tècnica de Dot per a detectar la presència de meningococ del serogrup B, segons la tècnica de Coll *et al*⁶⁴⁸. Per a fer-ho es va dibuixar amb un llapis una quadrícula sobre una membrana de nitrocel.lulosa (Schleicher and Schuell BA 85). El filtre es va equilibrar durant 5 minuts en aigua destil.lada i, quan encara estava humit, s'hi aplicava 1.5 µl d'LCR a cada quadrat. Es deixava assecar totalment i es guardava a -20°C. Per al bloqueig, la nitrocel.lulosa es va incubar en agitació durant 60 minuts en ovoalbúmina al 65% en tampó Tris salí (TBS; 20 mM Tris, 120 mM NaCl, pH 7.6). A continuació el filtre es va incubar 30 minuts a temperatura ambient amb anticòs monoclonal antimeningococ del serogrup B (Wellcome), diluït a l'1/20 en un tampó de bloqueig (segons la titolació prèvia). Es van realitzar 5 rentats de 5 minuts amb TBS, amb 0.25% de gelatina (TBS-G), i a continuació es va incubar amb un conjugat marcat amb fosfatasa alcalina (Antimouse Polyvalent Immunoglobulins®, Sigma, EEUU), diluït a l'1/1000 en TBS-G. Després de rentar-ho com anteriorment, es va incubar la membrana en un substracte de fosfatasa alcalina (Naphtol AS-MX®, Fast Red TR). La reacció positiva apareixia com una taca de color rosat, que contrastava amb el fons blanc de la nitrocel.lulosa. A cada LCR es va controlar l'especificitat de la reacció (activitat fosfatasa endògena) estudiant un duplicat sense l'anticòs monoclonal antimeningocòccic.

2. EXAMEN DELS HEMOCULTIUS.

L'obtenció de sang per a hemocultius en els pacients febrils es va realitzar segons les tècniques convencionals per a hemocultius⁶⁴⁹. Immediatament després de l'extracció per punció percutània, la sang fou innoculada als flascons amb brou per a cultiu aerobi i anaerobi. (BacTAlert[®], Organon Teknika Corp., Durham, North Carolina). Les mostres es van incubar a 35°C en estufa durant set dies. Un sistema automàtic permet la lectura de les mostres cada 10 minuts durant aquests set dies. La major part de meningococs creixen entre les 12 i 48 primeres hores. La identificació dels meningococs es va realitzar seguint les tècniques convencionals.

E. MÈTODES IMMUNOLÒGICS.

1. TIPIFICACIÓ MOLECULAR DE L'ALLOTIP Fc γ RIIa-R131/H131.

La tipificació molecular es va dur a terme mitjançant una tècnica de PCR. El DNA genòmic es va extraure de leucòcits de sang perifèrica utilitzant el procediment estandaritzat d'extracció amb fenol-cloroform. La tècnica de PCR va anar evolucionant des de les primeres determinacions (any 1996) a les darreres (any 2001).

A les primeres mostres, l'amplificació inicial del gen Fc γ RIIa es va dur a terme seguint el protocol dissenyat per Osborne *et al.*⁶⁵⁰, que permet l'obtenció d'un producte de 800 pb. El polimorfisme genòmic Fc γ RIIA 494 -G/A no permet per ell mateix l'aparició o pèrdua d'un lloc de restricció, per la qual cosa es necessiten dues PCR *nested* que generin llocs de restricció a les bases A o G de la posició 494. A la primera PCR es van utilitzar els següents encebadors: sentit 5'- AAA ATC CCA GAA ATT CTC GC-3' i antisentit 5'- AGT GAT GGT CAC AGG CTT GG-3'. Aquests encebadors permeten d'obtenir un producte de 134 pb. L'enzim BstI introdueix un lloc de restricció quan troba una G a la posició 494. La digestió subsegüent genera dos fragments de 115 pb i 19 pb, respectivament. La segona PCR consisteix en un mètode basat en PCR-ASRA, segons la tècnica descrita per de Haas *et al.*⁶⁵¹, que utilitza l'enzim de restricció Ndi (New England Biolabs), el qual talla completament el producte de PCR (77 bp) dels individus homozigots IIA-H131, i genera dos fragments de 59 pb i 18 pb, respectivament. Els encebadors (*primers*) utilitzats foren: sentit 5'- CAA GCC TCT GGT CAA GGT C-3' i antisentit 5'-TGG AGA TGG GAT CCA TA-3'. La llargada dels fragments esperats era la següent: producte de PCR no-tallat/no-digerit = 77 bp (homozigots R/R131); homozigots H/H131 = 59 bp i 18 bp; heterozigots R/H131 = 77 bp, 59 bp i 18 bp. El DNA d'individus IIA-R/R131, IIA-R/H131 i IIA-H/H131 fou inclòs com a control a cada experiment. Els productes finals de la digestió foren analitzades en un gel d'acrilamida al 10%, tenyits amb bromid d'etidi i visualitzats sota llum UV.

Finalment, a partir de finals del 1998 el genotip Fc γ RIIA es va determinar mitjançant un nou mètode basat en PCR-ASPA segons la tècnica descrita per Flesch *et*

*al.*⁶⁵². Amb aquest nou mètode es van analitzar les noves mostres que s'anaven introduint en l'estudi però també es van reanalitzar les mostres incloses fins aleshores, des de l'inici de l'estudi, per tal que la fiabilitat dels resultats fou màxima. Segons aquesta nova tècnica es va portar a terme una PCR de 25 µl que contenia 2.5µl de DNA genòmic (aproximadament 100 ng), 2.5 µl de tampó de PCR o *PCR buffer* (que contenia 15 mM de MgCl₂, 200 µM de cada dNTP i 0.5 U de Taq polimerasa). Es va utilitzar 0.5 µM del *primer* específic de H131 sentit 5'- ATC CCA GAA ATT CTC CCC A - 3' del segon domini extracel.lular o 0.5 µM del *primer* específic de R131 sentit 5'- ATC CCA GAA ATT CTC CCG - 3', i 0.5 µM de *primer* comú antisentit d'una àrea de l'intró situat més avall (5' - CAA TTT TGC TGC TAT GGG C - 3'). Es va portar a terme una PCR en calent seguint les següents fases: 5 minuts a 95°C, 10 cicles d'1 minut a 95°C, 2 minuts a 57°C, i 1 minut a 72°C. Posteriorment, per a incrementar la sensibilitat, es van utilitzar 22 cicles d'1 minut a 95°C, 2 minuts a 54°C, i 1 minut a 72°C, i un pas final de 5 minuts a 72°C. Els productes finals de l'amplificació del PCR es van separar en 1.5% d'agarosa i visualitzar mitjançant bromid d'etidi (**figura 41**).

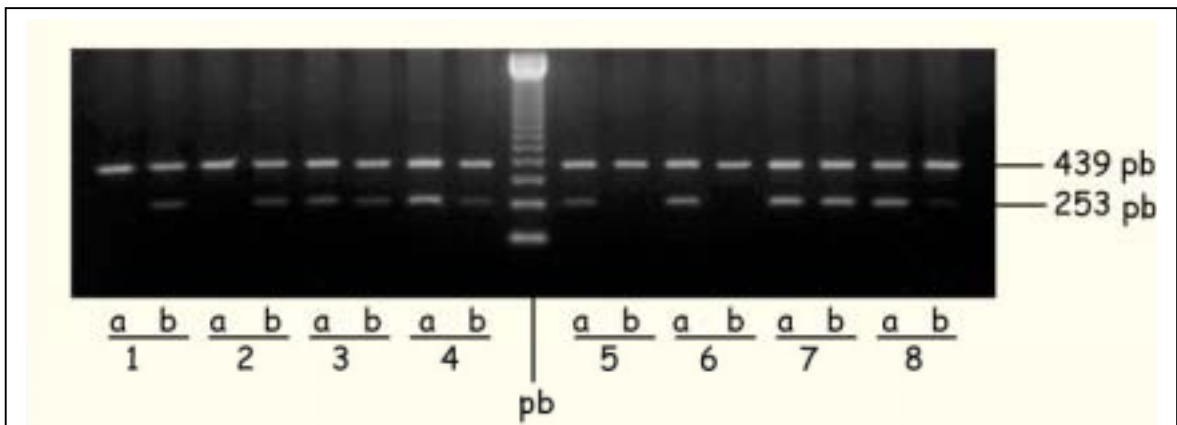


Fig. 41. Determinació del genotip FcγRIIA mitjançant PCR-ASPA. El fragment específic medeix 253 pb. El fragment corresponent al control intern medeix 439 pb. a: reacciona si hi ha H; b: reacciona si hi ha R. Els genotips corresponents als 8 individus estudiats són els següents: 1 i 2 = RR; 3 i 4 = HR; 5 i 6 = HH; 7 i 8 = HR.

2. DETERMINACIÓ DEL GENOTIP DEL TNF ALFA.

El genotip del TNF α es va determinar mitjançant un mètode basat en PCR-ASRA tal i com va descriure Wilson *et al* ⁶⁵³. Es van amplificar 100 ng de DNA genòmic utilitzant concentracions de 0.2 μ M de primers A1 (5'- AGG CAA TAG GTT TTG AGG GCC AT - 3') i A2 (5'- TCC TCC CTG CTC CGA TTC CG - 3') en un volum total de 50 μ l que contenia 1.25 unitats de Taq DNA polimerasa, 200 μ M de cada dNTP, i un *buffer* de PCR de reacció amb una concentració final de 10 mM Tris-HCl, 1.5 mM MgCl₂, 50 mM de KCl i 0.1% de Triton X-100. Ciclatge: 94°C durant 3 minuts, 60°C durant 1 minut i 72°C durant 1 minut, seguit de 35 cicles de 94°C durant 1 minut, 60°C durant 1 minut i 72°C durant 1 minut, amb un cicle final de 94°C durant 1 minut, 60°C durant 1 minut i 72°C durant 5 minuts. El producte amplificat fou digerit per NcoI i analitzat en un gel de poliacrilamida al 9% (**figura 42**).

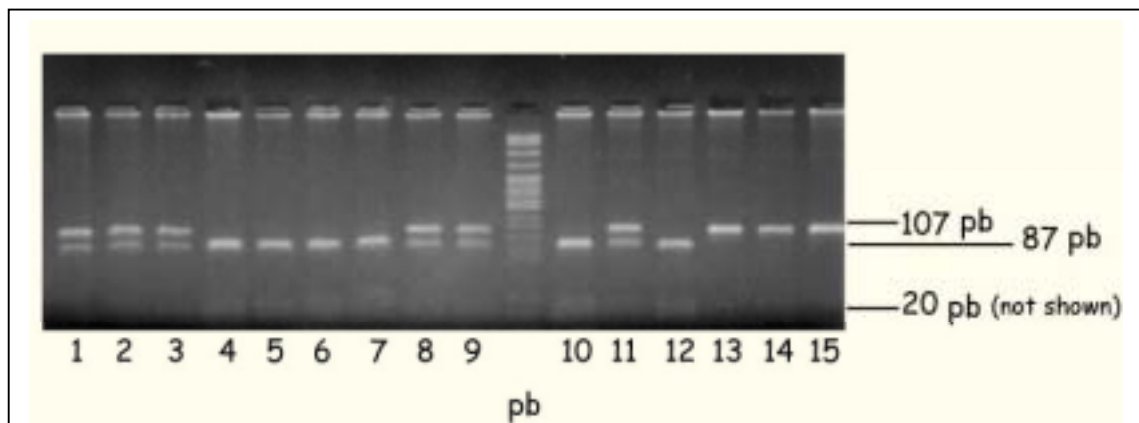


Fig. 42. Determinació del genotip del TNF α . La digestió confirma dos al·lels: l'al·lel 1 (T1) està format per dos fragments de 87 pb i 20 pb, respectivament, mentre que l'al·lel 2 (T2) està compost per un sol fragment de 107 pb. Els genotips dels 15 individus estudiats foren els següents: 1, 2 i 3 = T1T2; 4, 5, 6 i 7 = T1T1; 8, 9 = T1T2; 10 = T1T1; 11 = T1T2; 12 = T1T1; 13, 14 i 15 = T2T2.

3. DETERMINACIÓ DEL GENOTIP DEL PAI-1.

El genotip del PAI-1 es va determinar mitjançant un mètode basat en PCR-ASRA segons la tècnica de Margaglione *et al* ⁶⁵⁴. La PCR es va portar a mostres de 50 µl de volum, en un ciclador termal de Perkin-Elmer-Cetus. Cada mostra contenia 0.5 µg de DNA genòmic, 15 picomols de cada *primer* (sentit 5'-CAC AGA GAG AGT CTG GCC ACG T-3' i antisentit: 5'-CCA ACA GAG GAC TCT TGG TCT-3'), 100 µM de dNTP, 10 mM de TrisHCl pH 8.3, 50 mM KCL, 1.5 mM MgCl₂, 0.001% gelatina (W/v), i 1 U termostable de Taq polimerasa. La solució es va cobrir amb 50 µl d'oli mineral. Els 30 cicles van consistir en passes d'1 minut a 95°C, 1 minut a 60°C, i 2 minuts a 72°C. Posteriorment, 20 µl de volum dels productes de l'amplificació es van digerir durant 150 minuts a 55°C amb l'enzim de restricció Bsi I i els fragments es van fraccionar mitjançant una electroforesi en gel-agarosa al 4.5%, en 40 mM d'un *buffer* de TRIS-borat que contenia 2mM d'EDTA, i visualització mitjançant llum UV (**figura 43**).

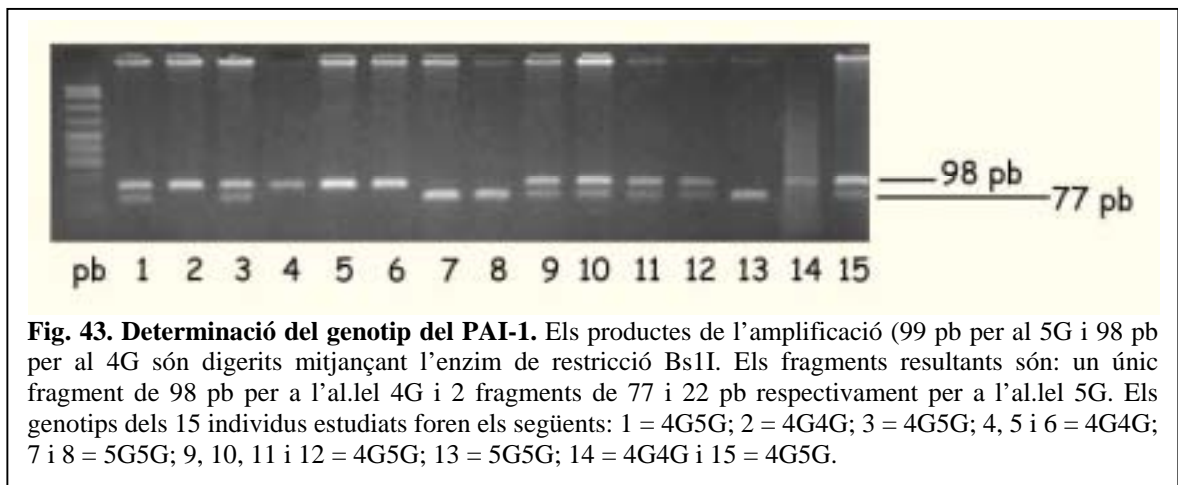


Fig. 43. Determinació del genotip del PAI-1. Els productes de l'amplificació (99 pb per al 5G i 98 pb per al 4G són digerits mitjançant l'enzim de restricció BsiI. Els fragments resultants són: un únic fragment de 98 pb per a l'al.lel 4G i 2 fragments de 77 i 22 pb respectivament per a l'al.lel 5G. Els genotips dels 15 individus estudiats foren els següents: 1 = 4G5G; 2 = 4G4G; 3 = 4G5G; 4, 5 i 6 = 4G4G; 7 i 8 = 5G5G; 9, 10, 11 i 12 = 4G5G; 13 = 5G5G; 14 = 4G4G i 15 = 4G5G.

4. DETERMINACIÓ DEL COMPLEMENT I IMMUNOGLOBULINES.

Determinació del complement. La determinació del complement i els seus factors es va realitzar durant la fase de convallescència del pacient, sempre que això era possible. L'activitat hemolítica del complement (CH50) fou mesurada en sèrum

mitjançant el mètode de Mayer⁶⁵⁵, consistent en l'hemòlisi d'eritròcits de moltó prèviament sensibilitzats amb hemolisina de conill. Els valors de referència del nostre laboratori oscil·len entre 25 i 65 unitats hemolítiques CH50. La determinació de les concentracions de factors de complement es va realitzar mitjançant tècniques d'immunodifusió radial.

Determinació d'immunoglobulines. La determinació dels nivells sèrics d'immunoglobulina G, A, M i immunoglobulina G2 fou practicada mitjançant immunodifusió radial, utilitzant els *kits* comercials disponibles (The Binding Site®, Birmingham, U.K.).

F. MÈTODES ESTADÍSTICS I FONTS
DE DOCUMENTACIÓ.

1. MÈTODES ESTADÍSTICS.

Les anàlisis estadístiques es van practicar mitjançant el paquet estadístic Statview 4.5 (Abacus Concepts Inc., Berkeley, CA 94704, U.S.A.).

Per a comparar la distribució fenotípica dels al·lotips del Fc γ RIIA, del TNF i del PAI-1 entre pacients i controls, i entre els diferents subgrups de pacients amb malaltia meningocòccica es va utilitzar el test de la xi al quadrat (χ^2). Per a taules de dos per dos es va aplicar la prova exacta de Fisher.

Quan es va voler conèixer l'associació entre una variable categòrica amb dues o més categories i una variable contínua es va aplicar l'anàlisi de la variança com a prova de contrast d'hipòtesis.

Per a quantificar el risc relatiu es va aplicar el càlcul de l'Odds Ratio. L'interval de confiança al 95% del risc relatiu es va calcular mitjançant el sistema basat en la χ^2 .

Les variables numèriques es van comparar utilitzant el test de la U de Mann-Whitney per a dades no paramètriques. Es va considerar una valor estadísticament significatiu si la $p < 0.05$ ⁶⁵⁶.

2. FONTS DE DOCUMENTACIÓ.

Per tal d'accedir a la informació sobre malaltia meningocòccica que fos d'interès per als objectius d'aquest estudi es va planificar una recerca bibliogràfica utilitzant diferents fonts d'informació.

La informació que es necessitava es troba en revistes biomèdiques, llibres i altres. A les revistes biomèdiques s'hi pot trobar en forma d'articles originals, articles de revisió, articles especials, casos clínics, cartes al director, articles d'opinió i editorials. Als llibres aquesta informació es pot trobar de manera monogràfica o com a integrant d'una temàtica general o especialitzada. A l'apartat d'altres s'hi inclouen

llibres d'actes, conferències, tesis doctorals i informes interns d'organismes oficials. Els articles de periòdics i revistes no biomèdiques, malgrat que continguin informació relacionada amb l'MM, no es van considerar d'interès per a les finalitats del present estudi.

La major part d'aquesta informació s'ha aconseguit mitjançant la consulta de bases de dades, en Serveis de Teledocumentació. En els darrers anys, un cop creada la Fundació Biblioteca Josep Laporte l'any 1999, amb seu a l'edifici de la Casa de Convalescència, dins del recinte de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, l'accés informàtic a les bases de dades s'ha vist molt facilitada. En concret, a través del sistema de recerca OVID[®] (Ovid Technologies, Inc. 2000 – 2001; versió rel4.3.0, SourceID: 1.5031.1.381), s'aconsegueix accedir fàcilment a diferents bases de dades d'àmbit biomèdic la més important de les quals és Medline.

La MEDLINE (productor: *US National Library of Medicine*, Bethesda) és la principal base de dades utilitzada. Permet d'accedir a uns 11000000 de cites i resums (*abstracts*) procedents de gairebé 4500 revistes biomèdiques publicades als Estats Units i a més de 70 països. Des del 1971 està disponible en versió informatitzada (esdevé la versió informatitzada de l'*Index Medicus*[®]), i inclou referències d'articles indexats des del 1966 fins a l'actualitat.

Les cites i resums de MEDLINE són un component primari de PubMed[®], un portal informàtic de la National Library of Medicine, a la qual s'hi pot accedir fàcilment a través d'Internet. PubMed[®] inclou també lligams (*links*) a través dels quals es pot accedir al text complert dels articles, a altres articles de temàtica relacionada amb la recerca que es practica, o a les versions electròniques de les revistes que en disposen. A més de l'accés a MEDLINE, PubMed[®] permet l'accés d'altres bases de dades d'interès biomèdic especial: de seqüències de nucleòtids, de seqüències proteïques, d'estructures macromoleculares, de taxonomia o de genomes sencers.

Per a ampliar més la informació es va portar a terme un estudi acurat de l'apartat de Bibliografia dels articles revisats obtinguts a través de MEDLINE. Aquesta anàlisi va constituir una nova font per a accedir a nous articles i treballs d'interès sobre la malaltia meningocòccica i els polimorfismes genètics estudiats.

CAPÍTOL IV. RESULTATS.

A. RESULTATS GENERALS
DELS EPISODIS DE MALALTIA
MIENINGOCÒCCICA.

1. INTRODUCCIÓ: COMPARACIÓ DE DADES.

En aquest apartat de resultats generals la comparació de dades i llur significació estadística s'analitza seguint un model genèric, adaptat a cada ítem o circumstància particular, segons aquest esquema:

- Dades genèriques: total de malalts afectats, comparacions segons forma clínica de la malaltia meningocòccica (meningitis, septicèmia o formes mixtes), comparacions segons els diferents serogrupos, comparacions segons edat i grups d'edat, el sexe, els antecedents patològics, la malaltia subjacent, la presa d'antibioteràpia prèvia i segons interval de clínica-tractament (ICT).
- Dades clíniques: comparacions segons la presència o no de cefalea, febre, nàusees/vòmits, signes meningis, signes neurològics focals, lesions cutànies, hipotensió i presència de diàtesi/CID. Comparacions segons l'estat del nivell de consciència i la presència de convulsions.
- Dades analítiques de l'LCR: valors mitjans de proteïnorràquia, ratio glucorràquia/glucèmia (RGG), recompte leucocitari en LCR. Anàlisi de la positivitat de la tinció de Gram i del cultiu de l'LCR.
- Dades analítiques en sang: valors mitjans de leucòcits en sang, estudi d'hemostàsia. Anàlisi de la positivitat de l'hemocultiu.
- Dades d'evolució: anàlisi de l'aparició de complicacions neurològiques (convulsions, coma) i extraneurològiques (xoc). Comparacions segons si l'antibioteràpia empírica havia estat adequada o inadequada. Comparacions segons l'aparició de seqüeles.
- Dades de pronòstic: comparació del pronòstic global dels pacients, segons l'escala pronòstica del Grup de Vigilància de la Malaltia Meningocòccica de Barcelona²⁶⁹.

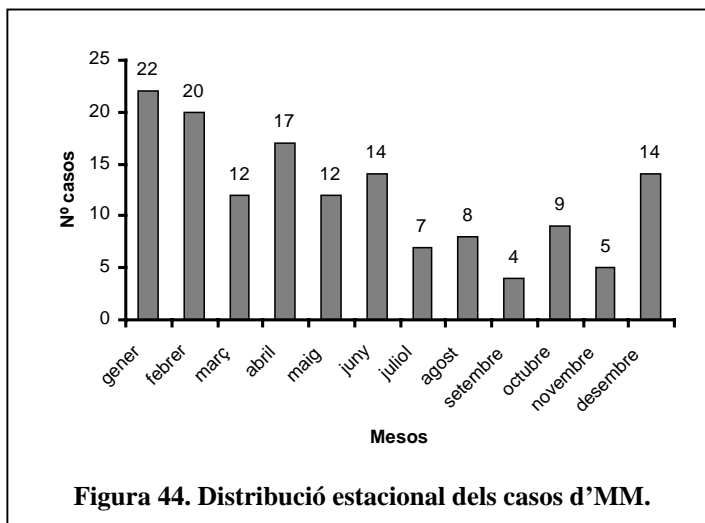
2. RESULTATS GLOBALS.

- a) GRUP DE PACIENTS.
- b) GRUP DE CONTROL.

a) GRUP DE PACIENTS.

Es van estudiar 145 pacients afectats de malaltia meningocòccica, i diagnosticats a diferents hospitals de Barcelona des de l'any 1984 al 2001. Per sexes, 64 pacients foren homes (44%) i 81 eren dones (56%), amb una *ratio* home/dona de 1/1.26. La mitjana d'edat de la població estudiada fou de 17.74 anys, amb un rang que oscil·la des dels 2 mesos fins a 83 anys. Per grups d'edat, 77 pacients (53%) tenien menys de 15 anys, 41 dels quals (28%) eren menors de 5 anys, 59 pacients (41%) formaven el grup de 15 a 59 anys i 9 pacients (6%) tenien més de 60 anys. Per tal de simplificar la nomenclatura, el primer constitueix el grup dels joves, el segon és el grup d'adults i el tercer és el grup dels pacients ancians.

Atenent la distribució estacional, a la **figura 44** es pot comprovar que la incidència més elevada correspon al període hivernal, del desembre a l'abril, sobretot des de la setmana 1 a la 25. Durant la fase retrospectiva (1984 – 1995) es van estudiar 91 pacients (63%) i a la fase prospectiva (1996 – 2001) se n'han estudiat 54 (37%).



La forma clínica predominant fou la meningitis. Quaranta-set pacients (32.4%) van patir una meningitis meningocòccica, 50 pacients (34.5%) van presentar meningitis amb septicèmia, 47 pacients (32.4%) van patir septicèmia aïllada i 1 pacient (0.7%) va presentar malaltia meningocòccica sense

confirmació microbiològica. Quant a la forma de presentació, en 98 casos (69%) l'MM es va presentar de forma aguda, 32 casos (22%) foren de forma subaguda i 15 casos (10%) es van presentar de forma fulminant (evolució de menys de 7 hores des del primer símptoma o signe i estat de xoc). La mortalitat global de la fase prospectiva ha estat del 5.4% (2 pacients).

Es disposa de dades clíniques directes o a través d'informe clínic de 116 pacients (80%). En els 29 restants (20%) les dades procedeixen de l'anamnesi dels individus.

b) GRUP DE CONTROL.

Per a portar a terme aquest estudi es va definir un grup control compost per 290 individus. Les mostres que es van utilitzar per a establir el grup control es van obtenir a partir de donants voluntaris del Banc de Sang de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. En la distribució d'aquest grup control es va tenir cura de respectar sempre la proporció de dos controls per a cada pacient, tant en relació amb el grup d'edat com en relació amb el sexe. En total, els 290 pacients es distribueixen en 128 homes (44%) i 162 dones (56%). Es van establir dos grups d'edat: majors de 60 anys i donants entre 15 i 59 anys. Òbviament, tal i com s'ha comentat a l'apartat de Característiques de l'estudi, l'absència de donants de sang menors de 15 anys ha impedit la definició d'un grup control exacte per a aquest grup d'edat, per la qual cosa s'assumeix que els controls d'aquest grup estan inclosos en el grup d'edat de 15 a 59 anys. La mitjana global d'edat dels controls fou de 39.9 anys, amb un rang que oscil.lava des dels 19 als 69. Dos-cents setanta-dos controls pertanyien al grup de 15 a 59 anys i 18 pacients eren majors de 60 anys.

3. RESULTATS D'ETIOLOGIA.

Cent quaranta-quatre casos varen poder ésser confirmats microbiològicament, i només 1 cas es va confirmar per la clínica totalment compatible i dades de laboratori suggestives de malaltia meningocòccica. Per serogrup, el serogrup predominant fou del

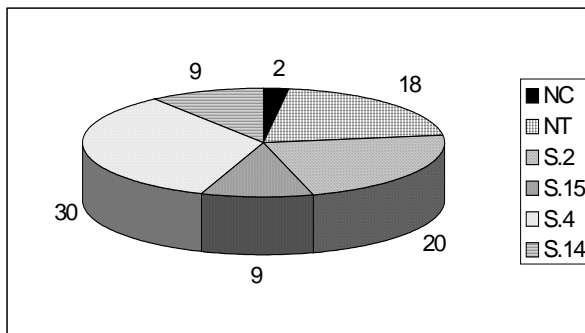


Fig.45. Serotips dels meningococs aïllats.

B, amb un 72% dels casos (104 pacients). El meningococ del serogrup C va representar un 24% dels casos (34 pacients) i 6 aïllaments (4%) van correspondre a meningococs no agrupables / autoaglutinables. La distribució per serotips es mostra a la **figura 45**.

Es van trobar diferències estadísticament significatives en la distribució dels serogrup en els diferents grups d'edat, de manera que en la gent de més edat (majors de 60 anys) hi hagué un predomini clar del serogrup C (89% dels aïllaments, enfront l'11% del serogrup B), $p = 0.0001$. El risc relatiu de patir infecció meningocòccica per serogrup C entre els majors de 60 anys fou de 33.54 ($p < 0.001$; IC: 4.07 – 1501.07). Entre els més joves (menors de 15 anys) el serogrup predominant fou el B (79% dels aïllaments, enfront el 21% de serogrup C), tot i que no hi hagué un risc significativament més gran de partir infecció per meningococ B (OR: 1.77; $p = 0.178$; IC:0.80-3.98).

4. RESULTATS DELS FACTORS INTRÍNSECS A L'HOSTE, ANTECEDENTS PATOLÒGICS I PRÒDROMS DE LA MALALTIA.

- 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).

a) EDAT.

L'edat mitjana dels pacients fou de 20 anys. L'edat mitjana de les meningitis fou de 20 anys i la de les septicèmies discretament menor, 14 anys, però no hi havia diferències estadísticament significatives ($p = 0.07$). La distribució per serogrupos sí que va mostrar diferències quant a mitjana d'edat: la mitjana d'edat dels pacients del serogrup C fou de 26.6 anys i la dels pacients del serogrup B fou significativament

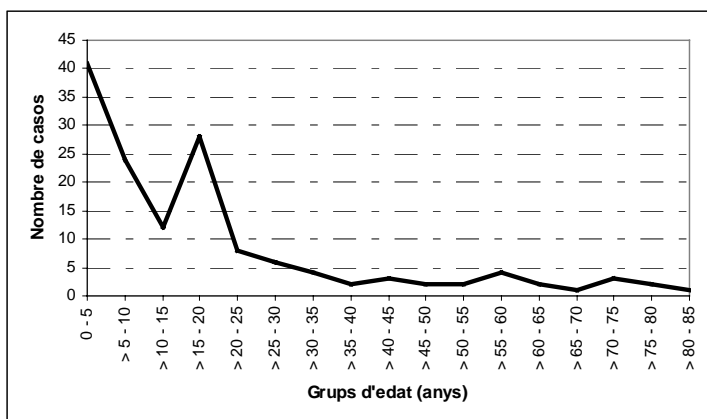


Fig 46. Distribució dels pacients segons l'edat de 5 en 5 anys.

menor, de 14.2 anys ($p = 0.0009$). Com s'ha comentat anteriorment, entre el grup de joves predomina el meningococ B i entre el grup d'ancians el serogrup C. A la **figura 46** es pot veure la distribució per grups d'edat de 5 en 5 anys.

El grup de majors de 60 anys van presentar una tendència superior a l'aparició de complicacions vitals que la resta de grups: 56% van presentar alguna complicació,

enfront del 36 % del grup de 15 a 59 anys i del 39% del grup de menors de 15 anys, però aquestes diferències no foren estadísticament significatives.

b) SEXE.

La distribució global per sexes fou, com ja s'ha comentat, un 44% d'homes i un 56% de dones. Per grups d'edat només hi va haver un predomini masculí en el grup dels joves (53% enfront 47% de dones). La malaltia meningocòccica afectava significativament més el sexe femení com més avançada era l'edat: el grup de joves tenia un 47% de dones, que contrastava amb el d'ancians, amb un 89% de dones ($p = 0.0167$). No es van trobar diferències significatives entre sexes en l'anàlisi de les complicacions ni de les seqüeles ni del pronòstic.

c) INFECCIÓ DOCUMENTADA PER BACTERIS ENCAPSULATS.

En 12 pacients (8%) hi havia sospita d'infecció prèvia per bacteris encapsulats. Les infeccions se situaven al tracte respiratori i a l'àrea oto-rino-laringològica: 5 casos d'amigdalitis de repetició, 4 casos d'otitis, 1 cas d'otitis i amigdalitis, 1 flegmó bucal i 1 de pneumònia. Només es va poder aïllar el germen de la pneumònia, que fou *S. pneumoniae*. La mitjana de temps transcorregut des de la infecció prèvia a l'episodi de malaltia meningocòccica fou de 18 mesos.

d) ANTECEDENT DE MENINGITIS BACTERIANA.

En dos pacients (1.4%) existia l'antecedent de meningitis bacteriana prèvia. El primer cas correspon a una senyora de 50 anys, l'interval transcorregut fou de 336 mesos (28 anys) i el germen implicat fou *S. aureus*. El segon cas correspon a una senyora de 60 anys, amb antecedents d'otitis purulenta, que va patir dos episodis de meningitis per *H. influenzae*, el darrer dels quals va tenir lloc 48 mesos abans de l'episodi d'MM.

e) ANTECEDENT DE VACUNACIÓ PRÈVIA.

Cap dels pacients inclosos en l'estudi no havia rebut cap tipus de vacuna antimeningocòccica prèviament a l'episodi de malaltia meningocòccica.

f) CONTACTES.

En 12 pacients (8%) es va poder identificar un contacte previ amb un malalt de malaltia meningocòccica i, per tant, es van poder definir com a casos secundaris. L'interval mitjà d'aparició dels casos secundaris fou de 10 dies (rang 1 – 20 dies). En cinc casos la malaltia meningocòccica va aparèixer durant els primers 7 dies de contacte.

g) ANTECEDENT DE QUIMIOPROFILAXI.

Cap dels pacients, ni els 12 contactes previs, no havia rebut quimioprofilaxi primària preventiva. La principal raó està en el fet que els contactes no formaven part d'una institució tancada (escola, llar d'infants) sinó d'un àmbit més obert (convivents d'un càmping, companys de barri) i, per tant, no va existir un coneixement del risc epidemiològic que hi havia.

h) ANTECEDENT D'INTERVENCIÓ QUIRÚRGICA O DE TRAUMATISME CRÀNIO-ENCEFÀLIC GREU.

Dos pacients tenien antecedents d'intervenció quirúrgica sobre el sistema nerviós central (SNC): col·locació d'una vàlvula de derivació ventrículo-peritoneal en un cas, i correcció d'una otitis en l'altre. L'interval transcorregut fou de 60 mesos i de 48 mesos, respectivament. Quatre pacients (3%) havien patit un traumatisme crànio-encefàlic previ. L'interval transcorregut fou de 167 dies de mitjana (rang 0.21 - 660).

i) **MALALTIES SUBJACENTS.**

Un total de 52 pacients (36%) referien a l'anamnesi una o més malalties subjacents o antecedents patològics. D'aquestes, les més freqüents foren les malalties respiratòries cròniques: gairebé el 18% dels pacients van presentar algun antecedent de

Taula 36. Principals malalties subjacents trobades en els pacients amb MM^a.	
Tipus de malaltia o antecedent patològic	Nombre de casos (%)
Diabetes Mellitus	6 (4.1)
Enolisme crònic (> 40 gr/d)	10 (6.9)
Hepatopatia crònica (VHC) ^b	1 (0.8)
Neoplàsia	3 (2.1)
N. de mama	2
N. de còlon	1
Immunodepressió farmacològica	2 (1.4)
Corticoids	2
Immunodepressió no farmacològica	2 (1.4)
Esplenectomia	1
Varicel.la prèvia	1
Malaltia cardíoc-vascular crònica	8 (5.2)
HTA ^c	7
Fibril.lació auricular crònica	1
Malaltia respiratòria crònica	26 (17.9)
Tabaquisme crònic	10
Asma bronquial extrínsec	3
Tabaquisme + asma	2
Tabaquisme + bronquitis crònica	4
Bronquitis crònica	5
SAOS ^d	1
Pneumopatia mixta	1
Malaltia renal crònica	1 (0.8)
Miscel.lània ^e	17 (13.1)

a: Un mateix pacient pot tenir més d'un antecedent patològic; b: virus hepatitis C; c: hipertensió arterial; d: síndrome d'apnea obstructiva del son; e: inclou altres processos detallats a la taula 37.

vies altes. Tanmateix, en no poder constatar fiablement aquestes dades, s'ha preferit obviar-les.

pneumopatia amb un interval mitjà d'aparició de 10 anys (rang 0.3 – 50) previ a l'episodi de malaltia meningocòccica. A les **taules 36 i 37** es detallen les principals malalties subjacents trobades. No hi havia diferències estadístiques, respecte de l'aparició de complicacions ni de seqüeles, entre els pacients amb antecedent de malalties subjacents i els que no en tenien.

Cal esmentar que en l'anamnesi dirigida de manera específica, molts pacients referien una simptomatologia prodròmica compatible amb una infecció viràsica o refredat de

Taula 37. Altres malalties subjacents constatades en els pacients amb MM	
Malaltia	Nº casos
Hipercolesterolèmia familiar	1
Psicosi maníac-depressiva	1
Febre reumàtica	1
Depressió + demència	1
Llavi leporí	1
Atòpia (rinitis, conjuntivitis, hiperreactiv. bronquial)	3
Psoriasi	1
Anèmia ferropènica crònica	2
Epilèpsia	1
Eritema nodós	1
Talassèmia minor	1
Neurolues	1
Malaltia de Von Recklinghausen	1

j) RESULTATS DE L'INTÈRVAL CLÍNICA-TRACTAMENT (ICT).

L'interval mitjà entre l'inici dels símptomes clínics i l'inici del tractament hospitalari fou de 20 hores, amb un rang que oscil.lava entre 1 i 96 hores. Més d'un terç dels casos (34%) van consultar entre les 12 i les 24 primeres hores d'inici dels símptomes. Durant les primeres 24 hores van consultar en conjunt el 60% de casos. L'ICT no fou significativament superior per a les meningitis que per a les sèpsies (21 h. versus 18 h., $p = 0.246$). Respecte dels grups d'edat, l'ICT fou significativament més prolongat en el grup d'adults ($p = 0.0018$), on la mitjana fou de 25 hores, que contrastava amb les 16 hores del grup de joves i les 23 hores del grup d'ancians. Per sexes, l'ICT fou més llarg en les dones (22 h) que en els homes (17 h), diferència que s'acostava a la significació estadística ($p = 0.055$). Les diferències també es feien significatives ($p = 0.05$) si s'analitzava l'ICT dels pacients que havien pres antibioteràpia prèvia (26h), respecte dels que no n'havien pres (19h). No hi va haver diferències estadísticament significativa en haver tingut malalties subjacents, la febre, les petèquies, la presència de coma o signes neurològics focals, el serogrup de meningococ, l'aparició de complicacions o seqüeles, i el pronòstic.

5. RESULTATS DE LES MANIFESTACIONS CLÍNiques A L'INGRÉS.

- 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)

a) **FEBRE.**

Cent quaranta pacients (96%) tenien febre en el moment d'ingrés o s'havia constatat febre al seu domicili, definida com a T^a axil.lar superior a 37.5°C. No hi havia diferències significatives entre els dos sexes, entre la forma clínica d'MM, entre la presència o no de malaltia subjacent ni tampoc en el serogrup causant. No hi hagué diferències entre la mitjana d'edat del grup dels febrils i els apirètics, ni tampoc entre els diferents grups d'edat, tot i que el 100% dels pacients ancians tenia o havia tingut febre, mentre que en el grup dels adults aquest percentatge era del 94%.

b) **CEFALEA.**

La cefalea es va poder constatar en 89 pacients (62%), i fou prevalent en la forma clínica de meningitis (72% de les meningitis tenien cefalea, en comparació al 38% de les sèpsies, $p = 0.0001$). Per sexes no hi havia diferències significatives. L'edat mitjana dels pacients amb cefalea fou superior (23 anys) que la dels que no en tenien (10 anys), $p = 0.0001$. Per grups d'edat també hi hagué diferències estadísticament significatives. El grup on la cefalea fou més prevalent fou el dels adults, amb un 93% d'afectats, mentre que entre els majors de 60 anys la cefalea fou present en un 56% de casos i només un 38% dels menors de 15 anys van presentar aquest símptoma ($p =$

0.0001). Els pacients amb cefalea van tenir un ICT més llarg (22h) que els que no en tenien (16), $p= 0.0308$. No hi havia, en canvi diferències significatives quant a serogrup meningocòccic, presència de febre, nàusees o vòmits, lesions cutànies, presa d'antibioteràpia prèvia, nivell de consciència i complicacions. Els pacients que havien tingut cefalea van presentar significativament més seqüeles neurològiques ($p = 0.022$). El pronòstic dels pacients que tenien cefalea no fou significativament diferent dels que no en tenien.

c) **NÀUSEES I VÒMITS.**

En 92 pacients (63%) es va recollir l'antecedent de nàusees i vòmits, o presentaven aquesta semiologia en ingressar. No hi havia diferències estadísticament significatives en la forma clínica, el serogrup, l'edat mitjana, els diferents grups d'edat ni en el sexe. Sí, en canvi, que les nàusees i vòmits s'associaven més freqüentment a pacients amb cefalea (67% enfront el 37% que no havien presentat aquest darrer símptoma, $p = 0.05$), i l'ICT dels afectats era més curt (16 hores enfront les 22 hores dels que no tenien nàusees, $p = 0.033$). No hi va haver diferències quant a la presència de febre o d'alteració del nivell de consciència. Els pacients amb nàusees i vòmits no tenien un risc superior de patir complicacions ($p = 0.07$). Les nàusees i els vòmits no van influir tampoc en el desenvolupament de seqüeles ni en el pronòstic de la malaltia.

d) **RIGIDESA DE NUCA. SIGNES MENINGIS.**

La rigidesa de nuca va afectar a un 62% dels pacients. Els signes meningis clàssics de Kernig i Brudzinski foren presents a un 42% de pacients, 86% dels quals tenien meningitis i el 14% van presentar sèpsia ($p = 0.0001$). Per edats, el grup més afectat fou el d'adults, el 63% dels quals tenien rigidesa de nuca i/o signes meningis, enfront del 28% dels menors de 15 anys i del 22% dels ancians ($p = 0.0002$). Només el 25% del subgrup de menors de 5 anys va presentar signes meningis. No hi havia diferències clíniques entre sexes ni serogrups. Sí que, en canvi, el nivell de consciència era diferent: només el 30% de pacients amb rigidesa de nuca tenia el nivell de consciència normal, mentre que presentaven rigidesa el 78% dels pacients obnubilats, el

73% dels pacients estuporosos i el 80% de pacients en coma ($p = 0.0003$). No es van trobar diferències entre la presència de rigidesa de nuca i/o signes meningis i l'aparició de complicacions totals i neurològiques, l'aparició de seqüeles ni en el pronòstic.

e) **LESIONS CUTÀNIES / PETÈQUIES.**

Les lesions cutànies petequials foren presents al 85% dels pacients en el moment d'ingrés. No hi hagué diferència entre la forma clínica i l'aparició de petèquies, el sexe ni tampoc amb el serogrup meningocòccic. Per grups d'edat, els més afectats foren els joves, amb un 92% de petèquies; el subgrup de menors de 5 anys van presentar petèquies en un 91% de casos. Els percentatges es van reduir a un 77% per als adults i un 78% per als majors de 60 anys ($p = 0.048$). Per a les meningitis d'aquest treball la sensibilitat de les petèquies fou del 84% i l'especificitat fou del 88%, mentre que per a les sèpsies la sensibilitat fou discretament superior, del 88% i l'especificitat lleugerament més baixa, del 83%. El 98% de pacients amb petèquies tenien o havien tingut també febre ($p = 0.041$). L'ICT dels pacients amb lesions cutànies fou significativament més curt (18 h. enfront 31 h. dels que no tenien petèquies, $p = 0.0003$). No hi va haver diferències en l'aparició de petèquies i la positivitat de l'LCR, però sí en la de l'hemocultiu: el 70% de pacients amb petèquies van presentar un hemocultiu positiu ($p = 0.023$). Les petèquies no es van relacionar significativament amb l'aparició de complicacions, de seqüeles extraneurològiques ni amb el pronòstic. La resta de lesions cutànies (màcules, equimosis, sufusions hemorràgiques) foren més pròpies de l'evolució de la malaltia que no pas del moment de l'ingrés.

f) **NIVELL DE CONSCIÈNCIA.**

En el moment d'ingressar, el 43% dels pacients tenien el nivell de consciència normal, el 40% dels pacients estaven obnubilats o agitats, el 9% estaven estuporosos i hi havia un 8% de pacients en estat de coma. En relació a la forma clínica, el nivell de consciència estava alterat al 65% de meningitis i al 44% de sèpsies, diferències amb significació estadística ($p = 0.026$). No hi havia diferències estadísticament significatives quant a nivell de consciència entre els diferents serogrupos

meningocòccics, ni entre els tres grups d'edat ni tampoc entre sexes. A la **taula 38** es reflecteix l'estat de nivell de consciència en relació a les diferents manifestacions

Taula 38. Relació entre el nivell de consciència i la resta de signes clínics, en els pacients amb MM.				
Nivell consciència	Semiologia clínica^a			
	Hipertèrmia	Cefalea	Nàusees / vòmits	Lesions cutànies
Normal	98%	61%	43%	81%
Obnubilació	96%	65%	44%	90%
Estupor	82%	64%	10%	82%
Coma	100%	80%	---	80%

^a: Percentatge de pacients amb el nivell de consciència que s'analitza i presenten un determinat signe clínic.

clíniques. Hi hagué una relació clara entre un pitjor nivell de consciència a l'ingrés i l'aparició de complicacions. Només el 30% dels pacients que van desenvolupar després complicacions tenia

el nivell de consciència normal en el moment d'ingressar. El 70% dels pacients en coma i el 27% dels que estaven estuporosos van desenvolupar complicacions neurològiques, xifres que contrasten amb el 9% de pacients amb nivell de consciència normal que van desenvolupar les complicacions esmentades ($p = 0.001$). Les complicacions extraneurològiques també foren més freqüents en els pacients amb un nivell de consciència pitjor: el 80% de malalts que havien ingressat en coma, el 54% dels que ho havien fet estuporosos i el 37% dels que havien ingressat amb obnubilació/agitació van presentar alguna complicació extraneurològica vital, mentre que aquestes només van aparèixer al 24% de malalts que havien ingressat amb un nivell de consciència normal ($p = 0.004$). D'una manera semblant també l'aparició de seqüeles va estar lligada amb el nivell de consciència a l'ingrés: el 50% dels malalts comatosos van desenvolupar seqüeles neurològiques, mentre que en els que presentaven estupor el percentatge fou d'un 18%, un 12% en els malalts obnubilats i només el 7% dels pacients amb nivell de consciència normal ($p = 0.0094$).

g) SIGNES NEUROLÒGICS FOCALS.

El 9% dels pacients van presentar signes neurològics focals en ingressar, que es resumeixen a la **taula 39**.

Taula 39. Signes neurològics focals trobats en els malalts amb malaltia meningocòccica^a.	
Signe neurològic focal	Nombre de casos
Hemiparèsia	2
Hemiparèsia D ^b + desv mirada D	1
Desviació mirada E ^c	1
Nistagmus + Hreflexia+ desv mirada	1
Babinski E + convulsió	1
Disàrtria	1
Desviació mirada D	1
Parèsia bilateral VIè parell	1
Babinski bilateral	2

^a: un mateix pacient pot tenir més d'un signe; ^b: dreta; ^c: esquerra.

Hi havia diferències quant a la forma clínica: el 13% de pacients amb meningitis van desenvolupar signes neurològics focals, mentre que cap (0%) de les sèpsies aïllades no va presentar aquests signes clínics ($p = 0.016$). L'edat mitjana dels pacients amb signes neurològics focals fou significativament més elevada (37 anys) que els que no en tenien (17 anys),

$p = 0.006$. Per grups d'edat, els signes neurològics focals foren una troballa del grup d'adults (17.5%) i dels ancians (11%), mentre que entre els joves només l'1.5% van presentar aquesta semiologia ($p = 0.0084$). No hi va haver diferències significatives respecte del sexe, haver tingut alguna malaltia subjacent, haver pres antibioteràpia prèvia ni en l'ICT. Sí que, en canvi, fou significativa la presència de cefalea, febre i rigidesa de nuca ($p = 0.0079$, 0.0142 i 0.030 , respectivament). També fou significativa l'alteració del nivell de consciència, ja que el 92% de pacients que presentaven algun signe neurològic focal tenia la consciència alterada ($p = 0.012$). El 50% de pacients amb signes neurològics focals van presentar complicacions neurològiques; l'*odds ratio* de patir complicacions neurològiques en aquests pacients fou de 6.06 ($p = 0.0065$, IC del 95%: 1.41 – 25.19). Una tercera part dels pacients amb signes neurològics focals van desenvolupar seqüeles neurològiques permanents, percentatge significativament superior als pacients sense signes neurològics (33% versus 10%, $p = 0.02$). La presència de signes neurològics focals en el moment d'ingressar és un dels factors de mal pronòstic (1 punt) de l'escala pronòstica del Grup de Vigilància de la Malaltia Meningocòccica de Barcelona.

h) CONVULSIONS.

Abans o immediatament en el moment d'ingressar, 12 pacients (8%) van presentar convulsions, amb una mitjana de temps de 1.7 hores abans d'ingressar (rang 0.5 – 8h). No hi havia diferències quant a la forma clínica ni en l'edat de presentació, tot i que foren més freqüents en el grup dels menors de 15 anys (un 42% de les convulsions es van presentar en aquest grup d'edat). No hi hagué diferències respecte de la presència de cefalea, febre, rigidesa de nuca ni en l'ICT. Sí, en canvi que les convulsions havien estat més freqüents en els pacients que van presentar signes neurològics focals, de manera que un 33% dels que van convulsionar van presentar després aquesta semiologia ($p = 0.0088$) i alteració del nivell de consciència: el 33% de pacients que van convulsionar van ingressar en coma, enfront del 22% de pacients que van ingressar amb nivell de consciència normal ($p = 0.029$). El 50% dels pacients que van convulsionar van presentar posteriorment complicacions neurològiques ($p = 0.0003$). Els pacients que van patir convulsions a l'ingrés tenien un risc gairebé vuit vegades superior a patir aquestes complicacions que els pacients que no havien convulsionat (OR 7.87; $p = 0.001$; IC: 1.81 – 33.01). Tot i això no hi va haver diferències estadístiques respecte de l'aparició de seqüeles. El pronòstic global dels pacients que havien convulsionat fou significativament pitjor, de manera que un 67% dels pacients van tenir una puntuació ≥ 1 a la classificació pronòstica utilitzada. L'OR d'obtenir un pronòstic pitjor (≥ 1) en aquests pacients fou de 4.65 ($p = 0.023$, IC 95 %: 1.45 – 22.08).

i) DIÀTESI HEMORRÀGICA.

Aquest signe es va presentar en 18 pacients (13%) en el moment d'ingrés, dels quals 9 tenien meningitis i 9 septicèmia ($p = 0.087$). Gairebé la meitat dels casos (47%) tenien hemorràgia en els llocs de venopunció. La resta presentaven hemorràgia de mucoses o altres òrgans (pulmó, ORL, gastro-intestinal, urogenital). Per serogrups no hi havia diferències significatives. La diàtesi hemorràgica fou més prevalent a edats més joves: el 15% dels menors de 15 anys en presentaven, mentre que cap dels majors de 60 anys no va presentar diàtesi, malgrat que aquestes diferències no foren estadísticament significatives. Tots els malalts (100%) que presentaven diàtesi hemorràgica tenien

també lesions a la pell ($p = 0.072$), la major part de les quals eren petèquies. No hi va haver diferències estadísticament significatives entre la presència de diàtesi hemorràgica i l'afectació neurològica (ni en el nivell de consciència, ni en la presència de signes focals ni en l'aparició de convulsions). Com era d'esperar, els pacients amb diàtesi hemorràgica van patir significativament més complicacions extraneurològiques que la resta de pacients (OR = 14.38; $p < 0.001$; IC: 3.65 – 80.68). La presència de diàtesi hemorràgica és un dels factors de mal pronòstic (2 punts) a l'escala pronòstica utilitzada.

j) **HIPOTENSIÓ ARTERIAL.**

La mitjana de TA sistòlica fou de 113.3 mmHg (rang 0 – 200) i la de TA diastòlica fou de 65.5 (0 – 110). Es va definir la presència d'hipotensió quan la TA sistòlica era < 75 mmHg i/o la TA diastòlica era < 40 mmHg. Segons aquests paràmetres, el 16% dels pacients presentaven hipotensió en el moment d'ingrés. Van presentar hipotensió el 17% dels pacients amb meningitis i el 10% dels pacients amb septicèmia ($p = 0.483$). Per grups d'edat no hi va haver diferències estadísticament significatives, tot i que no hi va haver cap pacient del grup dels ancians que presentés hipotensió. La hipotensió no es va relacionar estadísticament amb la febre, ni amb el nivell de consciència, ni amb la presència de lesions cutànies. Sí, en canvi, que els pacients amb hipotensió van presentar complicacions extraneurològiques amb més freqüència (el 92% de malalts hipotensos a l'ingrés van presentar complicacions extraneurològiques, fet que contrasta amb un 26% de complicacions entre els malalts no hipotensos, $p = 0.0001$), bàsicament xoc, i també van presentar una estada hospitalària més llarga (19 dies versus 12 dies, $p = 0.0024$). El pronòstic dels pacients hipotensos no fou significativament pitjor que els malalts no hipotensos.

6. RESULTATS ANALÍTICS I D'EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES.

- a) ESTUDI DE L'LCR.
 - a.1. Proteïnorràquia.
 - a.2. Quocient glucorràquia/glicèmia (RGG).
 - a.3. Recompte leucocitari a l'LCR.
- b) ESTUDI DE LA SANG.
 - b.1. Hemograma.
 - b.2. Estudi de l'hemostàsia.
- c) ALTRES EXÀMENS COMPLEMENTARIS.
 - c.1. Rx de tòrax.
 - c.2. ECG.
 - c.3. TC cranial.
 - c.4. Altres exploracions complementàries.

a) ESTUDI DE L'LCR.

a.1. Proteïnorràquia.

De 96 pacients amb malaltia meningocòccica es coneixen els paràmetres bioquímics a l'LCR. Aquest presentava un valor mitjà de proteïnorràquia de 2.9 g/l

(rang 0.06 – 16). A la **taula 40** es reflecteixen els valors de proteïnorràquia, agrupats de 0.5 g/l en 0.5 g/l i el nombre de pacients per a cada grup.

Taula 40. Valors de proteïnorràquia en els pacients amb MM.	
Proteïnorràquia (g/l)	Nombre de pacients (%)
0 – 0.4	28 (29.2)
0.5 – 0.9	8 (8.3)
1.0 – 1.4	8 (8.3)
1.5 – 1.9	10 (10.4)
2.0 – 2.4	6 (6.25)
2.5 – 2.9	6 (6.25)
3.0 – 3.4	3 (3.2)
3.5 – 3.9	4 (4.17)
> 4.0	23 (23.9)

Per grups d'edat, les proteïnes estaven significativament més elevades a l'LCR dels ancians (8.89g/l) que dels adults (3.38 g/l) i dels joves (1.6 g/l), $p = 0.0001$. No hi havia diferències quant a serogrup meningocòccic ni entre sexes. Quant a manifestacions clíniques, la proteïnorràquia fou més elevada als pacients que presentaven cefalea (3.4g/l versus 1.78, $p = 0.029$), rigidesa de nuca

(3.33 g/l versus 1.71, $p = 0.036$) i hipotensió ($p = 0.046$). En canvi, no hi havia diferències amb la presència de febre, convulsions, lesions cutànies o diàtesi

Taula 41. Valors mitjans de proteïnorràquia segons el nivell de consciència.		
Nivell de consciència	Nombre de pacients	Proteïnes (g/l)
Normal	41	1.51
Obnubilació / agitació	39	3.83
Estupor	10	5.20
Coma	6	2.38

hemorràgica/CID. El nivell de proteïnes a l'LCR fou significativament superior entre els pacients amb un nivell de consciència alterat que entre els pacients amb nivell de consciència normal a l'ingrés (3.92 g/l versus 1.45, $p = 0.0003$).

La **taula 41** mostra els valors mitjans de proteïnorràquia segons el nivell de consciència dels pacients. El nivell de proteïnes a l'LCR no va influir en l'aparició de complicacions ($p = 0.19$) però sí en el pronòstic dels pacients: els pacients amb una puntuació < 1 tenien significativament un valor de proteïnes en LCR més baix que els que van puntuar ≥ 1 (2.53 versus 3.99, $p = 0.024$).

a.2. Raó o quocient glucorràquia / glicèmia (RGG).

La mitjana de RGG fou de 0.420, amb un rang que va oscil·lar entre 0.01 i 1.77. A la **taula 42** es pot veure la distribució de la RGG en grups i el percentatge de pacients afectats per a cada grup.

Taula 42. Valors de RGG i percentatge de pacients.	
Valors de RGG	% de pacients
0 – 0.4	56.2
0.5 – 0.9	40.4
1.0 – 1.4	2.2
1.5 – 1.9	1.2

No hi havia diferències entre sexes ni segons el serogrup meningocòccic. Per grups d'edat, la RGG dels pacients joves fou significativament més alta que la dels adults i dels ancians (0.55 versus 0.33 i 0.21, respectivament; $p = 0.0026$). Segons les manifestacions clíniques, la RGG fou significativament inferior en els pacients que presentaven cefalea (0.36 versus 0.54, $p = 0.0095$), convulsions (0.2 versus 0.43, $p = 0.054$) i rigidesa de nuca (0.37 versus 0.53, $p = 0.034$). La RGG fou significativament superior en els pacients que presentaven hipotensió (0.59 versus 0.37, $p = 0.040$) i diàtesi hemorràgica / CID (0.64 versus 0.39, $p = 0.016$). No hi va haver diferències quant a la presència de febre, nàusees i vòmits, lesions cutànies o alteració del nivell de consciència. El valor de RGG no va influir en l'aparició de complicacions neurològiques ($p = 0.63$) però sí en el desenvolupament de complicacions extraneurològiques: la RGG dels que en van desenvolupar era de 0.53, mentre que els

que no en van desenvolupar tenien una RGG de 0.36 ($p = 0.018$). El valor de RGG no va influir ni en el desenvolupament de seqüeles ni tampoc significativament en el pronòstic dels pacients.

a.3. Recompte leucocitari a l'LCR.

De 99 pacients es coneixia la xifra de leucòcits a l'LCR. El valor mitjà d'aquests fou de 2979 / mm³, amb un rang que va oscil·lar entre 0 i 25000. A la **taula 43** es

Taula 43. Valors de leucòcits en LCR dels pacients amb MM.	
Leucòcits (/ mm³)	Nombre de pacients
0 – 499	41
500 – 999	10
1000 – 1499	7
1500 – 1999	3
2000 – 2499	5
2500 – 2999	5
> 3000	28

refleixen els valors de leucòcits, agrupats de 500 en 500, i el nombre de pacients per a cada grup. No hi va haver diferències estadístiques respecte del sexe ni el serogrup meningocòccic. Respecte de les manifestacions clíniques, no hi va haver diferències estadístiques en la presència de cefalea, febre, nàusees i vòmits, convulsions, lesions cutànies, hipotensió, diàtesi hemorràgica/CID ni en el nivell de consciència.

Només els pacients que presentaven rigidesa de nuca tenien una xifra mitjana significativament més elevada de leucòcits a l'LCR que els que no en tenien (3543 versus 1393, $p = 0.043$). El recompte leucocitari a l'LCR no va influir tampoc en el desenvolupament de complicacions ni en el pronòstic dels pacients.

b) ESTUDI DE LA SANG.

b.1. Hemograma.

La xifra mitjana d'hemoglobina (Hb) fou de 123 g/l (rang 83 – 160). El recompte de leucòcits en sang perifèrica tingué un valor mitjà de 17555 / mm³ (rang: 1400 – 47700), amb desviació esguerra (xifra mitjana de leucòcits en banda, 11%). A la **taula 44** es mostra la distribució de pacients segons el nombre

Taula 44. Valors de leucòcits en sang i valor pronòstic dels pacients amb malaltia meningocòccica.		
Leucòcits (/ mm³)	Nº pacients (%)	Pronòstic \geq 1 (% pacients)
< 4000	5 (4.5)	40%
4000 – 11000	30 (26.8)	53%
> 11000	77 (68.7)	26%

de leucòcits en sang perifèrica i la puntuació pronòstica de cada grup.

Els pacients amb un recompte leucocitari en sang perifèrica baix ($< 4000 /\text{mm}^3$) o normal (4000 – 11000) van tenir un pronòstic significativament pitjor (puntuació ≥ 1) que els que tenien una xifra de leucòcits elevada ($> 11000 /\text{mm}^3$), amb un risc relatiu de 3.02 ($p = 0.015$, 95% IC: 1.20 – 7.55).

b.2. Estudi de l'hemostàsia.

La xifra mitjana de plaquetes fou de 205581 / mm^3 (rang: 25000 – 565000). La resta de dades de coagulació es constaten a la **taula 45**. En conjunt, 60 (62.5%) dels 96

Prova	Nº pacients	Valor mitjà	Rang
Ratio APTT	66	1.21	0.12 – 3.56
INR	44	1.37	0.87 – 2.63
T Protrombina	49	60.8 %	20 – 100
Fibrinogen	46	4 g/l	0.28 - 10
PDF	20	15 positius i 5 negatius	
Dímer DD	20	< 500 (7 pac), > 1000 (13 pac)	

pacients dels quals es disposa dades analítiques d'hemostàsia van presentar algun tipus d'alteració en una o més proves de coagulació. Per formes clíniques, els pacients amb alteració de la coagulació foren un 64% de meningitis i un 36% de sèpsies, però en aquest darrer grup, gairebé la meitat (45%)

tenien algun tipus d'alteració de la coagulació. Quan l'hemostàsia està alterada, la prevalença de lesions cutànies és elevada: 88% dels que tenien alguna prova alterada de coagulació també tenien lesions cutànies, fet que contrasta amb el 78% dels pacients que no tenien cap alteració analítica. Malgrat tot, les diferències no foren significatives.

c) ALTRES EXÀMENS COMPLEMENTARIS.

c.1. Rx de tòrax.

Es coneixia el resultat de la Rx de tòrax en el 56% de casos (82 pacients). D'aquests, 69 la tenien normal, i els altres 13 presentaven alguna anomalia radiològica: 5 pacients tenien una imatge de condensació i entre llurs signes clínics destacaven la febre i la insuficiència respiratòria; 4 pacients tenien infiltrats bilaterals, i presentaven signes clínics d'edema agut de pulmó; 1 pacient presentava escoliosi severa i malaltia pulmonar restrictiva, que va cursar amb acidosi respiratòria greu; en els 3 pacients restants l'alteració radiològica no va tenir traducció clínica: 1 pacient tenia un

engruiximent apical bilateral, l'altre presentava una lesió nodosa a nivell de teixit mamari i el darrer presentava cardiomegàlia.

c.2. ECG.

El resultat de l'electrocardiograma (ECG) es va informar en 56 pacients (38%). D'aquests, el 84% (47) el tenien normal. Els 9 pacients amb l'ECG anormal tenien una meningitis, mentre que cap de les 12 sèpsies en les quals consta l'ECG no presentava alteracions d'aquesta prova complementària. Per grups d'edat no hi havia diferències significatives. Les troballes als ECG alterats s'exposen a la **taula 46**.

Taula 46. Alteracions de l'ECG trobades en pacients amb malaltia meningocòccica	
Alteració ECG	Nº pacients
Miopericarditis	2
Transtorn de repolarització	2
BBEFH ^a	1
Elevació del punt J	1
Bradicàrdia sinusal	2
Arítmia sinusal	1

^a: bloc de branca esquerra del Feix de His.

c.3. TC cranial.

Es va practicar una TC cranial a 26 pacients en el moment d'ingressar. D'ells, 24 tenien meningitis i 2 presentaven septicèmia. En aquests darrers el resultat fou normal i només va presentar alteracions en 3 pacients que tenien meningitis: en 1 mostrava edema cerebral, en 1 mostrava hidrocefàlia i en el darrer mostrava un abscess. El nivell de consciència estava alterat, tot i que no hi va haver diferències significatives: el pacient amb empiema presentava obnubilació i el pacient amb hidrocefàlia i el que tenia edema cerebral estaven estuporosos. Per altra banda, dels que tenien la TC normal, 10 presentaven un nivell de consciència normal, 8 tenien obnubilació, 3 estaven estuporosos i 2 estaven en coma.

c.4. Altres exploracions complementàries.

A la **taula 47** es presenten els resultats d'altres exàmens complementaris practicats a diferents pacients.

Taula 47. Altres exploracions complementàries en pacients amb malaltia meningocòccica		
Prova	Resultat	Nº pacients
Biòpsia de pell	Vasculitis sèptica	3
Fons d'ull	Hemorràgia retiniana bilateral	1
Transferrina a secreció nasal	Positiva (fístula LCR – nas)	1
Eco-càrdio	Líquid pericàrdic	1
EEG	Lentificació	2

7. RESULTATS MICROBIOLÒGICS.

- a) LCR.
- b) SANG.
- c) ALTRES MOSTRES.
- d) CLASSIFICACIÓ SEROLÒGICA.
- e) SENSIBILITAT ALS ANTIMICROBIANS.

a) LCR.

La tinció de Gram (TG) de l'LCR es va practicar en 137 pacients. Va permetre de detectar diplococs gramnegatius (DGN) en el 47% de casos (65) i fou negativa en el 53% restant (72). Dels que van mostrar la tinció de Gram positiva, 31 (48%) eren meningitis soles i 34 (52%) tenien meningitis associada a septicèmia. En 48 pacients amb tinció positiva el cultiu posterior va demostrar meningococ B (49% d'MM per aquest serogrup tenien la tinció positiva) i en 14 va créixer meningococ C (44% de pacients amb MM per aquest serogrup tenien la tinció positiva). La sensibilitat global de la tinció de Gram fou del 69%. Aquests percentatges variaven sensiblement si el pacient havia pres antibioteràpia prèvia. La sensibilitat de la TG en aquest supòsit fou de 37% i l'especificitat del 81%.

L'anàlisi comparativa amb les diferents variables no va demostrar diferències significatives respecte dels grups d'edat, sexe, presència de febre, de cefalea, de nàusees i vòmits, de convulsions, de rigidesa de nuca, de signes meningis, de lesions cutànies, d'hipotensió o de diàtesi hemorràgica. La TG de l'LCR va demostrar diplococs gramnegatius en 8 (36%) dels 22 pacients que havien pres antimicrobians prèviament a l'ingrés ($p = 0.25$). Tot i no haver-hi significació estadística, sí que hi havia una tendència a un major percentatge de positivitat del Gram com més dolent era el nivell de consciència a l'ingrés: el 85% de pacients que van ingressar en coma i el 90% de pacients que ho van fer amb estupor tenien la TG positiva, mentre que només el 67% dels que tenien el nivell de consciència normal van presentar una TG positiva.

La comparació amb la resta de paràmetres de l'LCR va demostrar diferències significatives amb la RGG (els pacients amb TG positiva tenien una RGG mitjana de

0.34, que contrastava amb el 0.49 dels pacients amb TG negativa, $p = 0.026$). Per als nivells de proteïnorràquia i de leucòcits no hi hagué diferències significatives.

La tinció de Gram va influir en l'aparició de complicacions neurològiques: el 23% dels pacients que tenien DGN van presentar complicacions neurològiques, mentre que només el 5% dels que van mostrar una tinció de Gram negativa van presentar-ne. En el primer grup, el risc de presentar complicacions neurològiques fou cinc vegades superior als que mostraren un resultat negatiu a la TG (OR: 5.10; $p = 0.006$; IC: 1.49 – 22.14). Aquesta relació, en canvi, no es va poder constatar en l'aparició de complicacions extraneurològiques ($p = 0.376$). La positivitat de la TG no va influir en el pronòstic.

El cultiu d'LCR fou positiu per a 90 pacients, dels quals 45 tenien meningitis sola i 45 tenien meningitis amb septicèmia. Seixanta-vuit cultius (75.5%) foren positius per a meningococ serogrup B, 18 (20%) ho foren per a meningococ serogrup C i 4 (4.5%) ho foren per a meningococs no serogrupables (NG); aquestes diferències entre grups tenien significació estadística: $p = 0.0001$. L'edat mitjana dels pacients amb cultiu positiu fou significativament superior (20 anys) que la dels que l'havien tingut negatiu (14 anys), $p = 0.048$. Per grups d'edat, el cultiu d'LCR fou significativament més positiu en el grup dels adults, amb un 83% de positivitat, enfront el 49% de cultius positius dels joves i del 44% dels majors de 60 anys ($p = 0.0002$). Entre sexes no hi havia diferències, ni tampoc si el pacient havia pres antibioteràpia prèvia ni el la mitjana de l'ICT. Quant a manifestacions clíniques, el cultiu de l'LCR va demostrar diferències significatives respecte de la presència de cefalea (74% de pacients amb cefalea van presentar posteriorment el cultiu positiu d'LCR, $p = 0.0003$), rigidesa de nuca (77% de pacients amb rigidesa de nuca van presentar el cultiu positiu, $p = 0.0001$), signes meningis (77% de pacients amb signes meningis van presentar el cultiu positiu, $p = 0.0069$), i signes neurològics focals (100% dels pacients amb signes neurològics focals van tenir el cultiu positiu, $p = 0.0069$). Les diferències no eren significatives, en canvi, respecte de la presència de febre, de nàusees i vòmits, convulsions, lesions cutànies, hipotensió i diàtesi hemorràgica. El nivell de consciència a l'ingrés va influir significativament en la positivitat del cultiu de l'LCR: només un 35% dels cultius positius tenien un nivell de consciència normal a l'ingrés; el 65% restant tenia la consciència alterada ($p = 0.0309$). La **taula 48** expressa el percentatge de cultius positius en relació al nivell de consciència dels pacients.

Taula 48. Positivitat del cultiu de l'LCR segons el nivell de consciència.

Nivell de consciència	% cultius positius
Normal	52
Obnubilació / Agitació	67
Estupor	82
Coma	70

Tots els paràmetres de l'LCR van mostrar diferències significatives en relació a la positivitat del cultiu: la mitjana de proteïnes fou més alta en els pacients amb cultiu positiu (3.57/l g versus 1.33 g/l, $p = 0.0025$), la RGG fou més baixa si el cultiu era positiu (0.37 versus 0.53, $p = 0.026$) i el recompte mitjà de leucòcits fou superior en els pacients amb cultiu positiu ($3654 / \text{mm}^3$ versus $1495 / \text{mm}^3$, $p = 0.0033$). La tinció de Gram també fou significativament superior en els pacients amb cultiu positiu ($p = 0.0001$). La sensibilitat global del cultiu de l'LCR fou del 97% i l'especificitat del 96%. No hi va haver diferències significatives en la positivitat del cultiu de l'LCR respecte de l'aparició de complicacions, ni de seqüeles ni de la puntuació pronòstica.

Es va practicar la detecció d'antígens bacterians a l'LCR mitjançant tècniques d'aglutinació (làtex), a 35 pacients, tant per a malaltia meningocòccica com per a altres gèrmens causants de meningitis. D'aquests, el resultat va concordar amb el cultiu microbiològic en 24 casos (68%). En 11 casos (32%) els resultats del làtex foren negatius, i el cultiu o tinció de Gram fou positiva. A la **taula 49** es descriuen més

Taula 49. Resultat de les proves de làtex a l'LCR i comparació amb el resultat del cultiu.		
Antigen meningococ serogrup B		
	Làtex positiu	Làtex negatiu
Cultiu positiu per a meningococ B	4 (33%)	8 (66%)
Cultiu positiu per a meningococ C	0	12 (100%)
Antigen meningococ serogrup C		
	Làtex positiu	Làtex negatiu
Cultiu positiu per a meningococ B	0	15 (100%)
Cultiu positiu per a meningococ C	5 (62%)	3 (37%)
Antigen meningococ serogrup A		
Negatiu en totes les determinacions		

detalladament els resultats de les proves de làtex. Com era d'esperar, totes les determinacions de làtex per a antigen meningocòccic serogrup A van donar resultat negatiu. En aquestes mostres, la sensibilitat de les tècniques de làtex per detectar antigen meningocòccic B fou del 24%, i per a l'antigen meningocòccic C la sensibilitat fou del 22%.

b) SANG.

En un total de 98 pacients (68%) un o més hemocultius es van fer positius per a *N. meningitidis*. D'aquests, el 74% (73) ho foren per a meningococ B, el 24% (23) ho foren per a meningococ C i 2 (2%) foren no tipables. Quaranta-set pacients presentaven septicèmia aïllada (hemocultiu positiu amb LCR negatiu) i els altres 51 tenien la bacterièmia associada a meningitis. No hi havia diferències significatives en la mitjana d'edat entre els pacients amb hemocultiu positiu i els que el tenien negatiu. Per grups d'edat sí que hi havia diferències significatives: els majors de 60 anys van presentar un 89% d'hemocultius positius (8 pacients), entre els adults aquest percentatge fou del 49% (29 pacients) i en els menors de 15 anys l'hemocultiu es va fer positiu en 61 pacients, el 79% ($p = 0.0004$). No hi hagué diferències entre sexes ni segons la malaltia subjacent. En canvi, l'hemocultiu es va veure influït per l'ICT, de manera que l'ICT dels que posteriorment van presentar l'hemocultiu positiu fou estadísticament més curt (17 h) que els que el van tenir negatiu (25 h, $p = 0.009$). Quant a les manifestacions clíniques, es van constatar diferències estadísticament significatives en comparar la positivitat de l'hemocultiu i la presència de cefalea (55% dels que tenien cefalea van presentar l'hemocultiu positiu, $p = 0.0001$), de lesions cutànies (71% dels que tenien lesions cutànies van desenvolupar un cultiu positiu, $p = 0.023$) i la presència de diàtesi (el 89% de pacients amb diàtesi tenien l'hemocultiu positiu, $p = 0.038$). No hi va haver significació estadística entre la positivitat de l'hemocultiu i la presència de febre, nàusees i vòmits, o convulsions prèvies.

Tant la tinció del Gram com el cultiu de l'LCR foren significativament més positius en els pacients amb hemocultiu positiu: 35 pacients (54%) amb la tinció de Gram de l'LCR positiva van tenir també l'hemocultiu positiu ($p = 0.005$) i 47 (52%) dels pacients amb cultiu d'LCR positiu van tenir també l'hemocultiu positiu ($p = 0.001$).

La positivitat de l'hemocultiu es va relacionar significativament amb un major nombre de complicacions extraneurològiques vitals: el 81% dels pacients que van presentar alguna complicació extraneurològica havien tingut l'hemocultiu positiu ($p = 0.018$). Entre els pacients amb hemocultiu positiu el risc relatiu de presentar complicacions extraneurològiques fou de 2.67 ($p = 0.03$, 95% d'IC: 1.10 – 6.97). Entre aquestes, les que s'associaren estadísticament foren el xoc i la coagulació intravascular disseminada. En canvi, la positivitat de l'hemocultiu no va influir ni en l'aparició de seqüeles ni en el pronòstic dels pacients.

c) **ALTRES MOSTRES.**

Es va aïllar meningococ en 6 frotis faringis, dels quals 3 eren del serogrup B i 3 del serogrup C, i es va aïllar meningococ a una mostra de biòpsia de pell.

Es van aïllar 2 gèrmens urinaris: *Candida albicans* en 1 pacient sondat ingressat a la Unitat de Cures Intensives, i *Escherichia coli* en un altre pacient.

No es va aïllar el meningococ en cap altra mostra (orina, líquid sinovial, líquid pleural, líquid pericàrdic, líquid ascític), ni antígens bacterians específics a orina, sang o altres líquids orgànics.

d) **CLASSIFICACIÓ SEROLÒGICA.**

Es va practicar l'estudi del serogrup a 144 mostres, de les quals 104 (72%) eren del serogrup B, 34 (24%) eren del serogrup C i 6 (4%) eren no serogrupables. Es van estudiar els serotips de 88 mostres, tal i com es reflecteix a la **taula 50**. Un meningococ

Taula 50. Serogrups i serotips dels meningococs aïllats.						
Serogrup	Serotips					
	NC	NT	S.2	S.15	S.4	S.14
B	2	13	6	9	29*	9
C	0	4	14*	0	1	0
NG	0	1	0	0	0	0

*: el més prevalent de cada serogrup.

no serogrupable fou també no serotipable. Tal i com es pot veure en aquesta taula, el serotip més freqüent del serogrup B fou l' S.4 (43% dels meningococs B tenien aquest serotip) i el del serogrup C fou l' S.2 (el tenien el 74% dels meningococs C).

e) **SENSIBILITAT ALS ANTIMICROBIANS.**

Cent disset (81%) de les 144 soques de *N. meningitidis* aïllades a partir de cultius d'LCR o hemocultius foren sensibles a la penicil.lina, amb una concentració mínima inhibidora (CMI) compresa entre ≤ 0.003 mg/L i ≤ 0.06 mg/L, i només 27 (19%) es van mostrar moderadament resistents a la penicil.lina, amb una CMI entre

0.12 mg/L i 0.25 mg/L. No es va aïllar cap meningococ totalment resistent a la penicil.lina. Per serogrup, les soques moderadament resistents es dividien en un 52% del serogrup B (14 soques) i 48% del serogrup C (13 soques). El fenomen de la resistència a la penicil.lina (resistència moderada, en aquest cas), va afectar d'una manera més important el serogrup C: el 39% d'aïllaments de serogrup C foren moderadament resistents, mentre que només un 13% de meningococs B es van mostrar

moderadament resistents a la penicil.lina ($p = 0.0016$). Totes les soques van presentar una sensibilitat total a les cefalosporines de 3^a generació, i la CMI per a la cefotaxima es va situar entre ≤ 0.03 i ≤ 0.12 mg/L. Es va analitzar també la sensibilitat als antimicrobians considerats com a alternativa en el tractament i els que s'utilitzen en la quimioprofilaxi (rifampicina, cloramfenicol i ciprofloxacina) i tots els aïllaments foren sensibles a aquests antimicrobians. La **taula 51** resumeix les CMI dels aïllaments de meningococ per als diferents antimicrobians.

Taula 51. Concentració mínima inhibidora (CMI) dels meningococs aïllats per als diferents antimicrobians.	
Antimicrobià	CMI
Penicil.lina (sensibles) n = 127	$\leq 0.03 - \leq 0.06$
Penicil.lina (resistents) n = 27	0.12 - 0.25
Oxacil.lina	≤ 0.25
Ampicil.lina	$\leq 0.03 - 0.5$
Imipenem	$\leq 0.12 - \leq 0.25$
Vancomicina (resistents) n = 13	$\geq 32 - \geq 128$
Cefotaxima	$\leq 0.03 - < 2$
Gentamicina (resistents)	> 8
Eritromicina (sensibles) n = 2	< 0.12
Eritromicina (resistents) n = 1	> 1
Clindamicina (resistents)	> 8
Rifampicina	$\leq 0.05 - \leq 4$
Cloramfenicol	$\leq 0.5 - \leq 4$
Tetraciclina	< 2
Ciprofloxacina	$\leq 0.06 - \leq 1$
Co-trimoxazol (sensibles) n = 5	$\leq 1/19$
Co-trimoxazol (resistents) n = 6	$> 4/76$

8. MENINGITIS MENINGOCÒCCICA AMB LCR NORMAL.

Dos pacients van presentar meningitis meningocòccica amb els paràmetres bioquímics i citològics de l' LCR estrictament normals (proteïnes ≤ 0.45 g/l, RGG ≥ 0.4 i recompte cel.lular inferior a 5 leucòcits per mm^3). L'única manera d'establir el

Taula 52. Valors cito-bioquímics dels pacients amb meningitis meningocòccica amb LCR normal.		
	Pacient A	Pacient B
LCR		
Leucòcits (/ mm^3)	0	0
RGG	0.573	0.621
Proteïnes (g / l)	0.32	0.32
Cultiu LCR	Meningococ B	Meningococ C
Sang		
Hemoglobina (g /l)	133	137
Leucòcits (/ mm^3)	14500	14100
Coagulació	Normal	Normal
Hemocultiu	Meningococ B	Negatiu

diagnòstic en aquests pacients fou mitjançant el cultiu de l'LCR (un d'ells positiu per a meningococ del grup B i l'altre per a meningococ C). L'ICT va ser curt en tots dos casos (0.8 i 3 hores, respectivament). Els dos presentaven alguna dada clínica inespecífica de malaltia meningia: cefalea, nàusees i vòmits, febre, i 1 d'ells tenia rigidesa de nuca. El nivell de

consciència era normal en tots dos pacients i 1 presentava lesions cutànies que suggerien infecció meningocòccica. En un d'ells la meningitis va ser l'única forma clínica i l'altre va presentar simultàniament meningococcèmia (meningococ B). La **taula 52** resumeix les principals dades cito-bioquímiques d'aquests dos pacients, tant de l'LCR com de la sang. La bioquímica en sang era estrictament normal. Un d'ells va presentar complicacions extraneurològiques tardanes sense risc vital (pleuritis i poliartritis). Cap dels dos no va tenir seqüeles i la puntuació pronòstica fou bona (< 1) en tots dos casos.

9. RESULTATS DE L'ANTIBIOTERÀPIA PRÈVIA.

El 16% dels pacients (23 en total) havia rebut antibioteràpia prèvia al diagnòstic de malaltia meningocòccica. Segons la forma clínica, 14 eren meningitis (un 14% de totes les meningitis) i 9 eren sèpsies (19% de totes les sèpsies). No hi havia diferències significatives quant a la mitjana d'edat, ni en el sexe, ni en la presència de malaltia subjacent. L'antibioteràpia prèvia va influir en l'ICT, de manera que l'ICT dels pacients que havien pres antimicrobians fou significativament més llarg (26 h.) que els que no n'havien rebut (19 h., $p = 0.05$). Quant a manifestacions clíniques, no hi va haver diferències significatives respecte de la presència de cefalea, febre, nàusees/vòmits, lesions cutànies, convulsions prèvies, signes meningis, nivell de consciència, diàtesi hemorràgica o hipotensió. En canvi, els pacients que havien rebut antimicrobians prèviament al seu ingrés tenien una predisposició incrementada significativament a patir més rigidesa de nuca: 81% d'ells tenia rigidesa de nuca, enfront el 19% de rigidesa que presentaven els que no havien rebut antimicrobians ($p = 0.048$). Ni el cultiu de l'LCR ni la positivitat de l'hemocultiu no es van veure influenciats significativament pel fet d'haver pres antimicrobians abans de l'ingrés. No hi va haver tampoc diferències significatives entre haver pres antimicrobians prèviament i la presència o absència de complicacions evolutives (xoc, CID) i seqüeles. L'antibioteràpia prèvia és un dels paràmetres de l'escala pronòstica que actua com a factor de bon pronòstic (puntuació: – 1).

10. RESULTATS DE L'ANTIBIOTERÀPIA HOSPITALÀRIA.

Tots els pacients van rebre tractament antimicrobià en arribar a l'hospital. Els fàrmacs més utilitzats foren la penicil.lina (87 pacients, 61%) sola o en combinació amb altres fàrmacs, com aminoglicòsids (gentamicina) o cefalosporines de 3^a generació; les cefalosporines de tercera generació (53 pacients, 38%), principalment la cefotaxima (44 pacients en monoteràpia) i la ceftriaxona (6 pacients en monoteràpia) i 3 combinades amb clindamicina, vancomicina i levofloxacina; finalment, el cloramfenicol es va utilitzar en 2 pacients (1% de casos).

El tractament antimicrobià va ser adequat en el 97% de pacients, i inadequat en el 3% (4 pacients, 2 meningitis i 2 sèpsies). No hi havia diferències entre l'edat i els grups d'edat dels que van rebre el tractament idoni i els que no el van rebre, ni tampoc en el sexe. La malaltia subjacent sí que va influir en el fet de rebre un tractament empíric adequat: el 92% dels pacients que tenien una malaltia subjacent van rebre un tractament correcte ($p = 0.0067$). La idoneïtat del tractament empíric no es va veure influenciada significativament per la durada de l'ICT, per l'antibioteràpia prèvia, per la presència de cefalea, febre, nàusees/vòmits, lesions cutànies, convulsions prèvies, alteració del nivell de consciència, signes neurològics focals, diàtesi a l'ingrés o hipotensió. L'antibioteràpia adequada tampoc no va influir en l'aparició de complicacions, ni en la durada de l'estada hospitalària, ni en l'aparició de seqüeles ni en el pronòstic global dels pacients. Els pacients que no havien rebut tractament empíric adequat havien estat tractats tots ells amb penicil.lina, sola (2 casos) o en combinació amb cefotaxima en un cas i amb cefuroxima en un altre. Tots ells van assolir un guariment absolut, sense seqüeles. Només un d'ells va presentar complicacions neurològiques (coma i síndrome confusional) i extraneurològiques menors (monoartritis), i fou també el que tenia una puntuació pronòstica dolenta (≥ 1); la resta no van presentar complicacions i van obtenir una puntuació pronòstica de 0.

11. RESULTATS DE COMPLICACIONS NEUROLÒGIQUES.

- a) COMA.
- b) CONVULSIONS.
- c) FOCALITAT NEUROLÒGICA TARDANA.
- d) AFECTACIÓ DE PARELLS CRANIALS.

Vint-i-un pacients (14%) van patir complicacions neurològiques una vegada instaurat el tractament antimicrobià. D'aquests, 17 pacients (81%) tenien meningitis, i 4 pacients (19%) tenien septicèmia sola. No hi havia diferències segons el serogrup meningocòccic ni tampoc segons l'ICT. A la **taula 53** es resumeixen els principals tipus de complicacions neurològiques que van presentar els pacients amb malaltia meningocòccica.

Taula 53. Principals tipus de complicacions neurològiques^a		
Grup de complicacions	Nº de pacients	Tipus
Complicacions focals	3	Mioclònies, hiperreflèxia, desviació de la mirada
		Hemiparèsia braç dret
		Tetraparèsia i desviació mirada
Convulsions	7	Tònico-clòniques (6 pacients)
		Descerebració (1 pacient)
Coma	12	
Alt. de parells cranials	2	Alteració del VIè.
		Alteració del VIIIè.
Altres	4	Síndrome confusional
		Status epilèptic
		Afàsia global
		Herpes zòster Vè parell

^a: un mateix pacient pot tenir >1 tipus de complicació.

a) COMA.

El coma, de nova aparició o per persistència de l'estat de coma de l'ingrés, va esdevenir la complicació neurològica més freqüent. Va aparèixer en el 8% dels pacients (12), dels quals 8 casos eren meningitis i 4 eren septicèmies. Tot i no haver-hi diferències significatives, el coma es va presentar amb més freqüència percentual en l'MM per serogrup C (12% del total d'aquest serogrup, 4 pacients) que en l'MM causada per serogrup B (8% d'aquest serogrup, 8 pacients). La tomografia computeritzada (TC) cranial va mostrar signes d'edema cerebral en 1 pacient, un empiema en un altre i ictus llacunars múltiples en un tercer, mentre que la resta tenien la TC normal. L'aparició de coma es va relacionar amb l'alteració del nivell de consciència en el moment d'ingressar, de manera que el 15% dels pacients amb nivell de consciència alterat van desenvolupar coma, mentre que aquesta complicació només es va constatar en el 4% dels pacients que tenien el nivell de consciència normal en el moment d'ingressar ($p = 0.04$). A l'ingrés, 4 dels pacients ja presentaven coma, 1 estava estuporós, 5 presentaven obnubilació i els dos restants havien ingressat amb un nivell de consciència normal. No hi havia diferències significatives entre la presència de coma i l'edat mitjana, ni en els grups d'edat, ni en el sexe, ni en haver pres antimicrobians prèviament. No hi va haver diferències tampoc en les següents manifestacions clíniques: cefalea, febre, nàusees/vòmits, lesions cutànies, rigidesa de nuca, signes neurològics focals, diàtesi hemorràgica o hipotensió. Únicament la presència de convulsions prèvies a l'ingrés es correlacionava significativament amb el desenvolupament posterior de coma ($p = 0.0005$), i l'OR de desenvolupar coma en els pacients que havien tingut convulsions prèvies fou de 9.04 ($p = 0.0034$, 95% IC: 1.54 – 45.72).

Ni les dades bioquímiques de l'LCR, ni la tinció de Gram, ni el cultiu d'LCR, ni la positivitat de l'hemocultiu, ni la idoneïtat del tractament empíric no van influir significativament en el desenvolupament de coma.

En els malalts que van presentar coma hi va haver una incidència significativament superior d'altres complicacions neurològiques, com les convulsions: el 25% dels que van presentar coma van patir també convulsions, mentre que aquestes van aparèixer només en el 4% dels que no van presentar coma ($p = 0.03$). Els malalts que van desenvolupar coma també van patir una incidència significativament més gran de complicacions extraneurològiques: el 85% de pacients que van presentar coma van

patir també simultàniament alguna/-es d'aquestes complicacions ($p = 0.0001$), i les diferències són significatives per a totes les complicacions extraneurològiques vitals: xoc, insuficiència respiratòria aguda, insuficiència renal aguda, miocarditis i CID. Els malalts que havien presentat coma van tenir també un percentatge significativament superior de seqüeles, tant neurològiques com extraneurològiques: el 54% de pacients va desenvolupar algun tipus de seqüela ($p = 0.0123$). El risc relatiu de patir seqüeles en els malalts que havien tingut coma fou $OR = 7.80$ ($p = 0.004$, IC: 1.62 – 48.79). El pronòstic global d'aquests pacients també fou pitjor: 11 dels 12 pacients que van desenvolupar coma van puntuar ≥ 1 . El risc relatiu de tenir un pronòstic pitjor en els pacients amb coma fou $OR = 29.76$ ($p < 0.0001$, 95% IC: 3.96 – 1294.51). Els dos pacients que van morir havien desenvolupat coma durant la seva evolució.

b) CONVULSIONS.

La segona complicació neurològica més freqüent fou l'aparició de convulsions, constatades en 8 pacients (6%). D'aquests, 2 ja n'havien tingut abans d'ingressar. Les crisis comicials es van presentar en forma tònico-clònica generalitzada en 7 pacients i en el 8è es van presentar en forma de moviments de descerebració. Els 8 pacients tenien meningitis ($p = 0.043$). Els vuit pacients tenien una malaltia meningocòccica per serogrup B, tot i que aquest valor no assoleix significació estadística. L'anàlisi comparativa dels diferents paràmetres no va mostrar diferències significatives per a cap de les variables clíniques estudiades: edat mitjana, grups d'edat, sexe, malaltia subjacent, antibioteràpia prèvia, presència de cefalea, de febre, de nàusees / vòmits, de lesions cutànies, d'alteració del nivell de consciència, de signes neurològics focals, de diàtesi o d'hipotensió.

Es van establir diferències significatives en la positivitat del cultiu de l'LCR i la presència posterior de convulsions: tots els pacients que van presentar convulsions tenien el cultiu d'LCR positiu ($p = 0.025$), i en el 75% d'ells també era positiu l'hemocultiu, tot i que aquest segon resultat no té significació estadística.

L'aparició de convulsions va influir el desenvolupament d'altres complicacions neurològiques, com els signes neurològics focals ($p = 0.033$) i el coma ($p = 0.002$). Les convulsions també van condicionar l'aparició d'un major nombre de complicacions

extraneurològiques: el 75% dels pacients que van presentar convulsions van presentar també altres complicacions extraneurològiques vitals ($p = 0.008$, significatiu per a la insuficiència respiratòria aguda i la rabdomiòlisi, no significatiu per al xoc, la insuficiència renal aguda ni la CID). Les convulsions van influir decisivament en el desenvolupament de seqüeles globals: el risc relatiu de tenir seqüeles entre els pacients que havien presentat convulsions fou de 11.56 ($p = 0.002$, IC: 1.89 – 120.4). En canvi, el pronòstic global dels pacients que havien tingut convulsions no fou diferent dels que no n'havien tingut.

c) **FOCALITAT NEUROLÒGICA TARDANA.**

Tres pacients (2%) amb malaltia meningocòccica van patir signes neurològics focals persistents o de nova aparició. Tots 3 ja els tenien en el moment del diagnòstic i presentaven meningitis. Per serogrupos, 1 era meningococ B i 2 tenien infecció per meningococ C. L'estudi per TC no va poder establir un diagnòstic de lesió primària en cap cas (resultat normal). L'anàlisi comparativa de dades no va demostrar diferències significatives amb les següents variables clíniques estudiades: mitjana d'edat, grups d'edat, sexe, malaltia subjacent, antibioteràpia prèvia, presència de cefalea, de febre, de nàusees i vòmits, de signes meningis, de diàtesi hemorràgica o d'hipotensió. Tots els pacients que van desenvolupar una focalitat neurològica tardana havien ingressat en coma ($p = 0.001$). No hi va haver diferències significatives en els paràmetres citobioquímics i microbiològics de la sang i de l'LCR. L'aparició de complicacions neurològiques tardanes va influir en l'aparició d'altres complicacions neurològiques, com les convulsions ($p = 0.03$), però no en la de complicacions extraneurològiques. Els pacients que havien presentat focalitat neurològica van presentar un increment significatiu del nombre de seqüeles neurològiques: 2 dels 3 pacients van presentar algun tipus de seqüela neurològica. El risc relatiu de patir aquestes seqüeles en aquest grup de pacients fou de 18.0 ($p = 0.03$, IC: 0.85 – 1069.7). La focalitat neurològica no va influir en el desenvolupament de seqüeles extraneurològiques ni tampoc en el pronòstic global dels pacients.

d) AFECTACIÓ DE PARELLS CRANIALS.

Només 2 pacients van presentar afectació aïllada de parells cranials. Tots dos tenien meningitis, eren dues dones i les seves edats foren de 7 i 43 anys respectivament. La pacient jove, afectada de meningitis meningocòccica per serogrup C, va presentar afectació del VIè parell cranial i la més gran, amb meningitis per meningococ del serogrup B, va presentar afectació del VIIIè parell vestibular. L'interval d'aparició, en tots dos casos, fou de 72 hores després d'haver-se declarat la malaltia. Cap de les dues no va desenvolupar coma, ni convulsions, ni focalitat neurològica tardana, i la puntuació pronòstica fou, en tots dos casos, de 0.

12. RESULTATS DE COMPLICACIONS EXTRANEUROLÒGIQUES.

- a) XOC.
- b) INSUFICIÈNCIA RESPIRATÒRIA AGUDA.
- c) COAGULOPATIA DE CONSUM.
- d) INSUFICIÈNCIA RENAL AGUDA.
- e) ALTRES COMPLICACIONS EXTRANEUROLÒGIQUES.
- f) COMPLICACIONS EXTRANEUROLÒGIQUES TARDANES: ARTRITIS, SEROSITIS.

Un 32% de pacients (47) van presentar una o més d'una complicació extraneurològica vital (CEN). Per formes clíniques, les CEN foren més prevalents en el grup de meningitis amb bacterièmia associada (42%, 20 pacients), mentre que en els

que presentaven septicèmia aïllada el percentatge fou del 38% (18 pacients) i en els que tenien meningitis sola era del 17% (8 pacients, $p = 0.016$). Trenta-tres casos eren MM per meningococ del serogrup B, 12 ho eren pel serogrup C i 1 era no serogrupable. El pacient amb MM sense aïllament microbiològic també va presentar complicacions extraneurològiques. No hi va haver diferències significatives en l'ICT dels pacients que posteriorment van presentar CEN ($p = 0.166$), ni tampoc en els pacients que havien pres antimicrobians prèviament. A la **taula 54** es constaten les principals complicacions extra-neurològiques, tant les de risc vital com les que no en tenen, amb el nombre total de casos.

Taula 54. Complicacions extraneurològiques en els pacients amb malaltia meningocòccica^a.	
Complicació	Nº pacients (%)
Xoc	36 (25)
Insuficiència respiratòria aguda	23 (16)
Miocarditis	2 (1.4)
Insuficiència renal aguda	8 (5)
Rabdomiòlisi	8 (5)
SIADH ^b	1 (0.7)
CID ^c	26 (18)
Hipotèrmia	3 (2)
HDA / HDB ^d	6 (4)
Insuficiència suprarenal aguda	2 (1.4)
Serositis	
Pleuritis	2 (1.4)
Pericarditis	5 (3.5)
Artritis	13 (9)
Altres ^e	24 (16.5)

^a: un mateix pacient pot presentar més d'una complicació; ^b: síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiurètica; ^c: coagulació intravascular disseminada; ^d: hemorràgia digestiva alta/baixa; ^e: es detallen més endavant, a la Taula 55 (pàg. 274)

a) XOC.

Trenta-sis pacients (25%) van presentar xoc durant la seva evolució, que fou sèptic a la major part de casos (91%, 33 pacients) però en 3 casos fou mixt. El xoc predominava en les formes clíniques amb meningococèmia: es va presentar en 5 casos de meningitis sola, en 17 de meningitis associada a meningococèmia i en 14 casos de septicèmia sola ($p = 0.018$). Per serogrupos, 74% (25 casos) eren meningococs B i 26% (10 casos) eren meningococs C ($p = 0.3$). El pacient amb MM sense aïllament microbiològic també va presentar xoc sèptic. Hi havia diferències significatives respecte de l'edat: els pacients que van presentar xoc eren més joves (11 anys de mitjana) que els que no en van presentar (20 anys, $p = 0.021$). Per grups d'edat també es van establir diferències: només 1 dels pacients ancians va presentar xoc, entre els adults el percentatge de xoc fou del 17% i en el dels menors de 15 anys fou del 32% ($p = 0.07$). Si es dividien els pacients en dos grups, menors de 15 anys i majors d'aquesta edat, els primers tenien un risc relatiu de patir xoc sèptic de 2.49 ($p = 0.038$, IC: 1.05 – 6.16). No hi va haver diferències significatives respecte de l'antibioteràpia prèvia. L'ICT, en canvi, fou més curt en els pacients que van presentar posteriorment xoc (15 h. versus 21 h., $p = 0.033$).

No hi va haver diferències significatives respecte de les següents manifestacions clíniques a l'ingrés: la febre, nàusees/vòmits, convulsions prèvies, signes meningis i signes neurològics focals. Els pacients que van presentar xoc havien tingut menys incidència de cefalea (46% versus 54%, $p = 0.016$), i havien tingut més incidència de lesions cutànies (97% versus 3% dels que no van tenir xoc, $p = 0.026$). Les diferències també foren significatives quant a la presència d'hipotensió a l'ingrés (75% dels hipotensos van desenvolupar xoc, $p = 0.0001$), i quant a la presència de diàtesi /CID (76% de pacients amb diàtesi van desenvolupar xoc, $p = 0.0001$). Per a aquests dos paràmetres es va calcular el risc relatiu de patir xoc: OR = 14.73 ($p = 0.0001$, IC: 2.92 – 93.45) per als hipotensos; OR = 11.13 ($p < 0.0001$, IC: 3.17 – 43.55) per als que tenien diàtesi a l'ingrés. Els pacients que van presentar xoc havien ingressat amb un nivell de consciència significativament pitjor: en el 76% d'ells el nivell de consciència estava alterat en el moment d'ingressar ($p = 0.01$).

Alguns dels paràmetres analítics també van mostrar diferències significatives: la proteïnorràquia fou inferior en els pacients amb xoc (1.39 g/l versus 3.31 g/l, $p = 0.021$), la RGG fou superior en els pacients amb xoc (0.59 versus 0.36, $p = 0.003$), hi havia una

major alteració de l'hemostàsia en els pacients amb xoc (35% de pacients tenien alguna alteració de les proves de coagulació versus 29% dels que no tenien xoc, $p = 0.0001$) i hi va haver una prevalença més elevada d'hemocultius positius en aquests pacients (83% versus 70%, $p = 0.026$). El recompte de leucòcits en sang fou significativament més baix en els pacients que posteriorment van presentar xoc ($11700 / \text{mm}^3$ versus 19400, $p = 0.0002$). El risc relatiu de patir xoc en els pacients que tenien un recompte leucocitari igual o inferior a 11000 fou $\text{OR} = 4.04$ ($p = 0.004$, IC: 1.48 – 11.14). En canvi, no hi va haver diferències significatives en el recompte cel.lular a l'LCR, ni en la tinció de Gram ni en el cultiu de l'LCR.

Els pacients que van presentar xoc van tenir una incidència major de complicacions neurològiques tardanes, especialment coma (19% versus 5% dels que no van presentar xoc, $p = 0.005$), així com també hi va haver una incidència superior d'altres CEN vitals (significació estadística per a la insuficiència respiratòria aguda, la insuficiència renal aguda, la rabdomiòlisi i la CID). La incidència de seqüeles extraneurològiques també fou significativament superior en els pacients que havien presentat xoc (53% versus 9%, $p = 0.0001$), i el risc relatiu de patir seqüeles extraneurològiques dels pacients amb xoc fou de 11.14 ($p < 0.001$, IC: 3.97 – 31.73). La presència de xoc va empitjorar significativament el pronòstic: el risc relatiu de tenir un pronòstic dolent (≥ 1) en els pacients amb xoc fou de 5.94 ($p < 0.001$, IC: 2.45 – 14.62).

b) INSUFICIÈNCIA RESPIRATÒRIA AGUDA.

La insuficiència respiratòria aguda (IRA) va aparèixer al 16% de pacients (23). D'aquests, 15 tenien meningitis i 8 tenien sèpsia. Dinou (86%) d'aquests pacients van precisar ventilació assistida durant una mitjana de 10 dies, i la FiO_2 màxima va oscil.lar entre 30 i 100%. No hi va haver diferències significatives respecte del serogrup meningocòccic, ni de l'edat mitjana, ni dels grups d'edat, ni del sexe, ni de la presència de malaltia subjacent, ni de l'ICT. Quant a manifestacions clíniques, no hi va haver tampoc diferències significatives respecte de la presència de cefalea, febre, nàusees/vòmits, lesions cutànies, signes meningis o signes neurològics focals. Sí que, en canvi, les diferències van esdevenir significatives respecte de la presència de diàtesi (33% dels que tenien diàtesi van presentar IRA versus el 14% dels que no tenien diàtesi,

$p = 0.034$), i de la presència d'hipotensió (42% dels pacients hipotensos van presentar IRA versus el 14% dels no hipotensos, $p = 0.021$). El nivell de consciència a l'ingrés va influir significativament en el desenvolupament d'IRA: només 4 pacients (18%) tenien el nivell de consciència normal ($p = 0.012$). Els pacients amb nivell de consciència alterada tenien un risc relatiu per a desenvolupar IRA de 4.01 ($p = 0.023$, IC: 1.20 – 17.23).

No hi va haver diferències significatives quant als paràmetres analítics de l'LCR, ni tampoc en la positivitat de l'hemocultiu. Els leucòcits en sang, en canvi, eren significativament més baixos en els pacients que van desenvolupar IRA (13390 / mm^3 versus 18350, $p = 0.048$).

Els pacients que van desenvolupar IRA també van desenvolupar un nombre significativament més elevat de complicacions neurològiques (48% versus 8%, $p = 0.0001$), amb diferències significatives per a les convulsions, el coma o els signes neurològics focals. Així mateix, també van presentar més incidència d'altres complicacions extraneurològiques de les quals destaca el xoc (74% versus 16%, $p = 0.0001$), però també la insuficiència renal, la rabdomiòlisi o la CID ($p < 0.05$ en tots tres casos). Aquests pacients també van tenir una incidència més gran de seqüeles (68% versus 18%, $p = 0.0001$). El risc relatiu de patir seqüeles en els pacients que van desenvolupar IRA fou de 9.51 ($p < 0.0001$, IC: 2.94 – 33.25). Finalment, la presència d'insuficiència respiratòria aguda durant l'evolució va empitjorar significativament el pronòstic d'aquests pacients: el 71% tenien una puntuació pronòstica ≥ 1 , amb un risc relatiu de tenir pitjor pronòstic de 8.32 ($p = 0.0001$, IC: 2.77 – 27.67).

c) **COAGULOPATIA DE CONSUM.**

Vint-i-sis pacients (18%) van desenvolupar una coagulopatia de consum o coagulació intravascular disseminada (CID), ja des del moment de l'ingrés o durant les primeres hores d'aquest. Segons la forma clínica, 7 pacients presentaven septicèmia aïllada, 15 tenien meningitis associada a meningococcèmia i només 4 tenien meningitis sola ($p = 0.003$). Per serogrup, 20 pacients tenien una MM per meningococ B i 5 tenien MM per meningococ C; el pacient amb MM sense aïllament microbiològic també va patir una CID. No hi va haver diferències significatives quant a l'edat mitjana, als grups

d'edat, el sexe, la malaltia subjacent, l'antibioteràpia prèvia ni l'ICT. Quant a manifestacions clíniques, no hi havia diferències significatives respecte de la presència de cefalea, febre, nàusees/vòmits, convulsions prèvies, rigidesa de nuca, signes meningis, nivell de consciència a l'ingrés, o signes neurològics focals. Tots els pacients que van desenvolupar CID havien presentat lesions cutànies a l'inici de la malaltia ($p = 0.019$). A més, les diferències eren significatives per a les lesions més greus: equimosi, porpra, cianosi i sufusió hemorràgica van associar-se estadísticament a una major incidència de CID ($p < 0.001$ per a cada tipus). La presència de petèquies, en canvi, no fou significativament diferent en els pacients que van desenvolupar CID que dels que no en van desenvolupar. Els pacients que van ingressar hipotensos també van desenvolupar més freqüentment CID (62% versus 3% d'hipotensos que no la van desenvolupar, $p = 0.0001$).

Els paràmetres bioquímics de l'LCR foren diferents en els pacients que van desenvolupar CID: la proteïnorràquia fou més baixa (1.55 g/l versus 3.18, $p = 0.07$, al límit de la significació estadística) i la RGG fou més alta (0.6 versus 0.38, $p = 0.008$). No hi havia diferències, en canvi, en el recompte cel·lular ni en la tinció de Gram ni en el cultiu de l'LCR. A nivell de sang perifèrica es van poder constatar diferències en la mitjana del recompte de plaquetes ($118000/\text{mm}^3$ en els pacients amb CID versus 227000 dels que no en tenien, $p = 0.0001$), i en la positivitat de l'hemocultiu (23% versus 9%, $p = 0.04$).

Els pacients que van desenvolupar CID van presentar simultàniament més incidència de complicacions neurològiques (35% en els que van desenvolupar CID versus 10% dels que no en van desenvolupar, $p = 0.0013$), i la incidència d'altres complicacions extraneurològiques com el xoc fou superior (81% dels que van desenvolupar CID van patir posteriorment xoc versus 12% dels que van desenvolupar xoc sense CID prèvia, $p = 0.0001$); per a la insuficiència respiratòria aguda i la insuficiència renal aguda també hi va haver diferències. Aquests pacients van desenvolupar seqüeles amb més freqüència que els que no presentaven CID (71% versus 9%, $p = 0.0001$). El risc relatiu de desenvolupar seqüeles que tenien els pacients amb coagulopatia de consum fou de 18.81 ($p < 0.0001$, IC: 5.97 – 64.25). El pronòstic global d'aquests pacients fou significativament pitjor en tant que la CID és un dels paràmetres que s'avalua a la puntuació pronòstica.

d) INSUFICIÈNCIA RENAL AGUDA.

La insuficiència renal aguda (IRenA) va aparèixer en el 5% dels pacients (8 en total). Sis d'ells tenien meningitis i 2 tenien septicèmia. Per serogrup, 7 casos es devien a meningococ B i 1 a meningococ C. Tres pacients van precisar hemodiàlisi, i només un estava rebent tractament amb fàrmacs nefrotòxics (vancomicina). No hi havia diferències respecte de l'edat mitjana ni en els grups d'edat: 6 casos es van produir al grup dels adults, mentre que entre els joves només hi va haver 2 cas d'IRenA i al grup dels ancians no se'n va produir cap cas ($p = 0.12$). No es van trobar diferències significatives respecte del sexe, la malaltia subjacent, l'antibioteràpia prèvia ni l'ICT. Quant a manifestacions clíniques, no hi havia tampoc diferències significatives respecte de la presència de cefalea, febre, lesions cutànies, convulsions prèvies, signes meningis o signes neurològics focals. Els pacients amb IRenA havien presentat en ingressar una incidència menor de nàusees i vòmits (25% versus 65%, $p = 0.0202$), i de rigidesa de nuca (només 2 dels 8 pacients l'havien presentat, $p = 0.05$). Ben al contrari, aquests pacients havien presentat una incidència més gran d'hipotensió (75%, $p = 0.0008$) i de diàtesi hemorràgica (7 dels 8 pacients havien presentat aquest signe clínic, $p = 0.0001$). En el moment d'ingressar, el nivell de consciència dels pacients que van desenvolupar posteriorment insuficiència renal era significativament pitjor ($p = 0.0204$): cap d'aquests malalts no tenia el nivell de consciència normal.

No hi va haver diferències significatives respecte dels paràmetres bioquímics ni microbiològics de sang i LCR. Els pacients que van desenvolupar IRenA van presentar també, simultàniament, una incidència més elevada de complicacions neurològiques, com el coma ($p = 0.0001$), extraneurològiques com el xoc (els 8 pacients van desenvolupar-ne, $p = 0.0007$), insuficiència respiratòria aguda (7 dels 8 en tenien, $p = 0.0001$), CID (tots 8 van presentar-ne, $p = 0.0001$) i rabdomiòlisi (4 dels 8 van presentar aquesta CEN, $p = 0.0001$). Els pacients amb insuficiència renal van presentar significativament més seqüeles extraneurològiques ($p = 0.0001$) i el pronòstic global d'aquests pacients també fou pitjor: tots ells tenien una puntuació ≥ 1 ($p = 0.0001$).

e) **ALTRES COMPLICACIONS EXTRANEUROLÒGIQUES.**

La presència d'altres complicacions extraneurològiques en els pacients amb malaltia meningocòccica fou molt més esporàdica, tal i com es resumeix a la **taula 55**. Destaquen, com a complicacions associades pròpiament a malaltia meningocòccica, la presència de miocarditis, rabdomiòlisi, SIADH, hemorràgia digestiva i insuficiència suprarenal. Vuit pacients (6%) van presentar rabdomiòlisi. Aquest fenomen es va

Taula 55. Altres complicacions extraneurològiques en els pacients amb MM^a	
Tipus de complicacions	Nº pacients
Erupció cutània i alteració de proves hepàtiques	1
Herpes labial i bucal	4
Condensació LIE ^b	1
Pneumònia aspirativa	1
Osteomielitis mà esquerra	1
Hipoacúcia transitòria	1
Vasculitis per immunocomplexos	2
Hemorràgia pulmonar	1
Miopatia	1
Infecció nosocomial + taponament cardíac	1
Queratitis	1
Estridor laringi	1
Alteració greu del ritme cardíac	1
Insuficiència cardíaca	1
Necrosi EEII ^c i herpes oftàlmic	2

a: Un mateix pacient pot tenir més d'una complicació. b: lòbul inferior esquerre; c: extremitats inferiors

relacionar significativament amb la presència simultània de xoc (7 d'ells en tenien, $p = 0.0001$), insuficiència respiratòria aguda (6 dels 8 presentaven aquesta CEN simultàniament, $p = 0.0001$), CID (els 8 pacients tenien coagulopatia de consum, $p = 0.0001$) i insuficiència renal aguda ($p = 0.0001$). Els pacients amb rabdomiòlisi van presentar també una incidència superior de complicaions neurològiques, especialment coma i

convulsions ($p < 0.05$), i el seu pronòstic global fou pitjor ($p = 0.0001$). El risc relatiu d'un pronòstic pitjor (≥ 1) en els pacients amb rabdomiòlisi fou de 17.34 ($p = 0.0002$, IC: 2.07 – 788.40).

La resta de complicacions es van presentar de manera molt aïllada, com es pot veure a la **taula 55**, per la qual cosa no es comenten detalladament.

f) **COMPLICACIONS EXTRANEUROLÒGIQUES TARDANES: ARTRITIS, SEROSITIS.**

Tretze pacients (9%) van presentar una artritis durant la seva evolució. Aquesta fou monoarticular en 3 casos i poliarticular a la resta. L'articulació més afectada fou el genoll. En cap cas no es va aconseguir aïllar el meningococ del líquid sinovial, la qual cosa confirma que l'artritis es va produir com a fenomen immunoreactiu. L'interval de presentació fou de 2.5 dies de mitjana després de l'inici del tractament. La mitjana d'edat dels pacients amb artritis fou significativament més alta que la dels que no van presentar aquesta CEN (30 anys versus 17, $p = 0.022$). Al límit de la significació estadística ($p = 0.06$), el grup d'edat més afectat fou el dels ancians: un 22% de majors de 60 anys van presentar artritis, en comparació amb el 14% dels adults i només el 4% dels menors de 15 anys.

A set pacients se'ls va diagnosticar pleuro-pericarditis durant la fase convalescent. Dos d'ells tenien pleuritis i 5 presentaven pericarditis. No es va aïllar meningococ de les dues toracocentesis practicades. Cap de les dues serositis no es va presentar en el grup de majors de 60 anys. El grup d'adults va comptabilitzar 4 de les 5 pericarditis, i hi va haver una pleuritis a cada grup (adults i joves).

13. RESULTATS DE SEQÜELES.

- a) SEQÜELES NEUROLÒGIQUES.
b) SEQÜELES EXTRANEUROLÒGIQUES.

Una quarta part dels 143 supervivents (36 pacients) van patir algun tipus de seqüela després de la malaltia meningocòccica. Hi hagué una predominància clara de les seqüeles en les formes meningítiques: el 31% de les meningitis van desenvolupar seqüeles, mentre que només el 13% de les sèpsies en van patir ($p = 0.02$). La forma clínica que va originar més seqüeles fou la meningitis amb meningococcèmia (41% d'aquests pacients van desenvolupar-ne), seguida de la meningitis sola (21%) i la septicèmia (13%), diferències que van esdevenir estadísticament significatives ($p = 0.013$). No hi va haver diferències, en canvi, amb el serogrup causant de l'MM. Vuit pacients (22%) van presentar únicament seqüeles neurològiques, vint pacients (56%) van tenir només seqüeles extraneurològiques i els 8 pacients restants (22%) van patir ambdós tipus de seqüeles. Les seqüeles neurològiques foren les predominants en el grup dels ancians (22%), enfront el 5% dels joves i del 17% en el grup d'adults ($p = 0.05$). No hi havia diferències per edat en les seqüeles extraneurològiques.

a) SEQÜELES NEUROLÒGIQUES.

Setze pacients van presentar algun tipus de seqüela neurològica (SN), tal i com es reflecteix a la **taula 56.** El 75% d'aquests (13) presentaven meningitis sola o

Taula 56. Seqüeles neurològiques en els pacients amb MM ^a		
Grup de seqüela	Nº pacients	Tipus
Afectació de parells cranials	3	VIIè perifèric (2 pac.), VIè bilateral (1 pac.)
Parèsies d'extremitats	4	
Afectació VIIIè parell	8	Audiometria: pèrdua del 10%-45% (7 pac.); alteració equilibri (1 pac.)
Deteriorament de FFSS ^b	7	Pèrdua de memòria (5 pac.), pèrdua de QI (1 pac.), demència (1 pac.)

^a: un mateix pacient podia presentar més d'una seqüela; ^b: funcions superiors.

associada a meningococcèmia, mentre que només 3 pacients tenia meningococcèmia sola. No hi va haver diferències quant a serogrup causant. La mitjana d'edat dels pacients que van desenvolupar SN fou significativament superior (31 anys) a la dels que no en van desenvolupar (16 anys, $p = 0.004$). Per grups d'edat, les seqüeles neurològiques foren més prevalents en els ancians, amb un 22% d'afectats, mentre que en els adults el percentatge fou del 17% i en els joves només un 5% ($p = 0.051$). No es van trobar diferències significatives respecte del sexe, la malaltia subjacent, l'antibioteràpia prèvia ni l'ICT. Quant a manifestacions clíniques, el desenvolupament de seqüeles neurològiques es va relacionar significativament amb una major presència de cefalea (88% dels pacients amb SN havia presentat cefalea a l'ingrés, $p = 0.023$), i amb una major presència de signes neurològics focals (25% versus 7% de pacients havien presentat signes neurològics focals a l'ingrés, $p = 0.02$). En canvi, no hi va haver diferències estadísticament significatives amb la presència de febre, nàusees/vòmits, lesions cutànies, convulsions prèvies, rigidesa de nuca, signes meningis, nivell de consciència a l'ingrés, diàtesi hemorràgica o hipotensió.

La proteïnorràquia dels pacients que van desenvolupar SN fou significativament superior (5.38 g/l versus 2.47, $p = 0.027$), així com el recompte cel·lular a l'LCR (6048/m³ versus 2514, $p = 0.0107$). La RGG no va mostrar diferències, així com la tinció de Gram o la positivitat del cultiu de l'LCR. A nivell de sang perifèrica ni l'hemoglobina, ni el recompte de leucòcits ni la positivitat de l'hemocultiu no van mostrar diferències; només la mitjana de plaquetes va resultar significativament inferior en els pacients que van desenvolupar seqüeles neurològiques (147000 / mm³ versus 219000, $p = 0.027$).

Els pacients amb seqüeles neurològiques havien presentat significativament una incidència més gran de complicacions, tant neurològiques (44% versus 9%, $p = 0.0001$), com extraneurològiques (56% versus 28%, $p = 0.023$). Entre les primeres destaca la presència de coma (4 pacients), focalitat neurològica tardana (3 pacients) i crisis comicials (3 pacients). El risc relatiu de patir seqüeles neurològiques en pacients que van presentar complicacions neurològiques fou 8.77 ($p = 0.0001$, IC: 2.37 – 31.45).

b) SEQÜELES EXTRANEUROLÒGIQUES.

Les seqüeles extra-neurològiques (SEN) es van presentar en 28 pacients, i es detallen a la **taula 57**. Les dermatològiques foren les més freqüents (21 en total). Hi havia una relació estadística clara entre la forma clínica de malaltia meningocòccica i

Taula 57. Seqüeles extraneurològiques en els pacients amb MM^a		
Grup de seqüeles	Tipus	Nº pacients
Cardíaques		0
Respiratòries		0
Renals	Insuficiència renal crònica	1
Aparell locomotor		7
	Isquèmia irreversible / amputació	3
	Artràlgies	1
	Artritis reactiva	2
	Sinovitis fèmur esquerre	1
Cutànies		21
	Màcules hiperpigmentades	1
	Cicatrius hipertròfiques	11
	Queloids	2
	Úlceres cutànies cròniques	6
	Alopècia areata	1
Altres		
	Hemorràgia retiniana	1

^a: un mateix pacient pot presentar més d'una seqüela.

l'aparició de SEN, de manera que aquestes van aparèixer al 33% de les formes mixtes (meningitis amb meningococcèmia), percentatge que contrasta amb el 13% de les septicèmies aïllades o el 13% de les meningitis soles ($p = 0.042$). La proporció entre serogrupos fou idèntica (21% dels B i 21% dels C van presentar SEN). No hi va haver diferències significatives quant a la mitjana d'edat, els grups d'edat, el sexe, la malaltia

subjacent, l'antibioteràpia prèvia i l'ICT. Quant a manifestacions clíniques de l'ingrés, no hi va haver diferències significatives en l'aparició de SEN respecte de la presència de cefalea, febre, nàusees/vòmits, lesions cutànies, convulsions prèvies, rigidesa de nuca o signes meningis. En canvi, les seqüeles extraneurològiques van aparèixer amb més freqüència d'una manera significativa en els pacients que havien presentat diàtesi ($p = 0.0009$) i hipotensió (72% versus 13%, $p = 0.0001$). També hi havia diferències significatives respecte del nivell de consciència a l'ingrés: el percentatge de SEN s'anava incrementant com més dolent era el nivell de consciència a l'ingrés ($p = 0.022$), tal i com es pot veure a la **taula 58** de la pàgina següent.

Les SEN no van influir en els paràmetres bioquímics i microbiològics de l'LCR. Sí que van incidir, en canvi, en la mitjana de recompte leucocitari a la sang: els pacients

que van desenvolupar SEN havien tingut un recompte significativament més baix que la resta ($13390/\text{mm}^3$ versus 18942, $p = 0.036$). Els pacients que tenien un recompte leucocitari en sang baix o normal tenien un risc relatiu de patir seqüeles extraneurològiques de 3.16 ($p = 0.035$, IC: 1.05 – 9.43). Així mateix, els pacients que

Taula 58. Nivell de consciència dels pacients que van desenvolupar seqüeles extraneurològiques	
Nivell de consciència	Nº pacient (% per a cada grup)
Normal (n = 54)	8 (15%)
Obnubilació / Agitació (n = 51)	9 (18%)
Estupor (n = 11)	5 (45%)
Coma (n = 8)	4 (50%)

van desenvolupar SEN havien tingut un recompte de plaquetes més baix ($159000/\text{mm}^3$ versus 241000, $p = 0.0001$), la *ratio* d'APTT més llarga (1.52 versus 1.05, $p = 0.0004$) i la INR també més llarga (1.5 versus 1.25, $p = 0.024$).

Els pacients que havien presentat complicacions durant la seva evolució també van presentar significativament més seqüeles extraneurològiques ($p = 0.0001$). Aquesta significació estadística fou vàlida tant per a complicacions neurològiques (coma i convulsions, $p = 0.0244$ i $p = 0.0016$, respectivament) com per a complicacions extraneurològiques, en concret el xoc ($p = 0.0001$), la insuficiència respiratòria aguda ($p = 0.0001$), la insuficiència renal aguda ($p = 0.0001$) i la CID ($p = 0.0001$). En el cas del xoc l'associació estadística fou molt potent: els pacients que van presentar aquesta complicació tenien un risc relatiu de desenvolupar seqüeles extraneurològiques de 11.14 ($p < 0.0001$, IC: 3.97 – 31.73).

14. RESULTATS DE PRONÒSTIC.

La distribució de puntuacions pronòstiques dels pacients amb malaltia meningocòccica segons l'escala pronòstica es reflecteix a la **taula 59**. Si s'analitzen

Valor	Nº pacients (%)
Menys U	14 (10)
Zero	83(57)
U	21 (15)
Dos	23 (16)
Tres	4 (3)

aquestes dades de manera global, 97 pacients (67%) tenien una puntuació de bon pronòstic (-1 o 0), i 48 pacients (33%) tenien una puntuació de mal pronòstic (≥ 1). No hi ha diferències significatives segons la forma clínica, tot i que hi ha una tendència clara de la meningococcèmia a esdevenir la forma amb un pronòstic pitjor, ja que un 40% de les septicèmies van puntuar ≥ 1 , fet que contrastava amb el 30% de meningitis que van assolir aquesta puntuació ($p =$

0.194). El serogrup meningocòccic també va influir decisivament en el pronòstic: el 50% d'MM causada per serogrup C va tenir una puntuació ≥ 1 , enfront del 27% d'MM causada per meningococ B ($p = 0.012$). Els pacients que van patir una malaltia meningocòccica per serogrup C tenien un risc relatiu de patir un pronòstic pitjor de 2.71 ($p = 0.022$, IC: 1.12 – 6.50). En aquest treball es van demostrar, a més, com a factors de mal pronòstic: la xifra de leucòcits normals o baixos en sang, el desenvolupament de coma i el desenvolupament de complicacions extraneurològiques principals (xoc, insuficiència respiratòria aguda, insuficiència

Variable estudiada	Valor P
Dades clíniques	
Convulsions a l'ingrés	0.023
Coma durant l'evolució	0.0001
Xoc durant l'evolució	0.00004
IRespA ^b durant l'evolució	0.0009
IRenA ^c durant l'evolució.	0.0003
Rabdomiòlisi durant l'evolució	0.0002
Dades analítiques	
Proteïnorràquia elevada (mitjana: 3.99 g/l)	0.024
Recompte leucocitari sang $\leq 11000/\text{mm}^3$	0.015
Serogrup C	0.022

a: A banda dels tres factors de mal pronòstic del Grup de Vigilància del Meningococ de Barcelona (edat superior a 60 anys, focalitat neurològica a l'ingrés i diàtesi hemorràgica) b: Insuficiència respiratòria aguda. c: Insuficiència renal aguda.

renal aguda, rabdomiòlisi). (**Taula 60**). A aquests cal afegir els tres factors independents de mal pronòstic descrits pel Grup de Vigilància del Meningococ de Barcelona: l'edat superior als 60 anys, la presència de focalitat neurològica a l'ingrés i la presència de

diàtesi hemorràgica. L'antibioteràpia prèvia és l'únic factor descrit com a indicador de bon pronòstic.

15. RESULTATS D'IMMUNOGLOBULINES I COMPLEMENT.

Els nivells de complement eren normals en tots els pacients amb malaltia meningocòccica, llevat de dos pacients que van morir, en els quals, aquests nivells s'havien hagut de mesurar durant la fase aguda de la malaltia i, per tant, tenien nivells més baixos.

Els nivells d'IgG, IgG2, IgA i IgM eren normals tant en els pacients com en els controls. No hi havia diferències estadísticament significatives entre els al·lotips FcγRIIA respecte dels nivells d'Igs, incloent la IgG2. Els nivells d'IgG2 tendien a ser més elevats amb l'increment d'edat ($r = 0.3$, $p = 0.0001$).

B. RESULTATS DEL
POLIMORFISME DEL FC γ R11A.

1. DISTRIBUCIÓ DELS AL.LOTIPS DEL FcγRIIA EN PACIENTS I CONTROLS.

A la **taula 61** s'hi reflecteixen les freqüències de distribució dels al.lotips del FcγRIIA entre pacients i controls. En ella s'hi pot veure que l'al.lotip més prevalent en els dos grups és l'heterozigot (FcγRIIA-R/H131), que abasta gairebé la meitat dels casos de cada grup (concretament, el 46% i el 52%, respectivament).

Taula 61. Distribució dels al.lotips FcγRIIA entre els pacients amb malaltia meningocòccica i els donants de sang sans.				
	Al.lotip FcγRIIA			Valor p
	IIA-R/R131	IIA-R/H131	IIA-H/H131	
Pacients (n = 145)	46 (32)	67 (46)	32 (22)	0.445
Homes (n = 64)	19 (30)	31 (48)	14 (22)	0.946
Dones (n = 81)	27 (33)	36 (45)	18 (22)	0.141
Edat mitjana (± DS), anys	20.45 (± 21.99)	17.3 (± 19.4)	14.7 (± 14.9)	-----
< 5 anys (n = 41)	12 (29)	20 (49)	9 (22)	-----
< 15 anys (n = 77)	24 (31)	36 (47)	17 (22)	-----
15 – 59 anys (n = 59)	17 (29)	27 (46)	15 (25)	0.535
≥ 60 anys (n = 9)	5 (56)	4 (44)	0 (0)	0.194
Controls (n = 290)	78 (27)	152 (52)	60 (21)	-----
Homes (n = 128)	41 (21)	60 (47)	27 (32)	
Dones (n = 162)	37 (23)	92 (57)	33 (20)	-----
15 – 59 anys (n = 272)	72 (27)	145 (53)	55 (20)	-----
≥ 60 anys (n = 18)	6 (33)	7 (39)	5 (28)	-----

NOTA: Les dades entre parèntesi són percentatges. P es refereix a la comparació entre pacients i controls per a cada subgrup.

No es van trobar diferències estadísticament significatives entre pacients i controls respecte de la prevalença relativa de l'al.lotip de baixa afinitat FcγRIIA-R/R131 (OR: 1.30, IC: 0.82 – 2.05, p = 0.227). No es van trobar tampoc diferències significatives en la distribució d'al.lotips entre els subgrups de pacients estratificats per edat (< 5 anys, < 15 anys, de 15 a 59 anys i majors de 60 anys) i els controls.

Tanmateix, en aquest darrer grup sí que hi havia una sobrerepresentació de l'al·lotip FcγRIIA-R/R131 entre els pacients (56%), en comparació amb els controls majors de 60 anys (33%), tot i que aquesta diferència no va esdevenir significativa (OR: 2.50, IC: 0.36 – 17.54, $p = 0.488$).

2. DISTRIBUCIÓ DELS AL.LOTIPS DEL Fc γ RIIA I TIPUS DE MALALTIA MENINGOCÒCCICA.

La major part de pacients (68%, 98 pacients) van presentar malaltia meningocòccica aguda. Quinze pacients (10%) van presentar una MM de presentació fulminant i 32 (22%) van patir la forma subaguda de malaltia meningocòccica. Atenent els criteris microbiològics, 47 pacients (32%) tenien meningitis meningocòccica, 50 (35%) tenien meningitis amb meningococcèmia i 47 (32%) tenia meningococcèmia sola; en un pacient no es va poder practicar cap aïllament microbiològic i el diagnòstic fou exclusivament clínic i per paràmetres de laboratori. Els pacients amb la forma fulminant de l'MM tenien predominantment meningococcèmia, amb o sense meningitis ($p = 0.027$).

La distribució dels al.lotips del Fc γ RIIA respecte de la forma clínica i microbiològica de la malaltia es mostra a la **taula 62**. El nostre treball va demostrar diferències significatives respecte de la distribució dels al.lotips i la forma clínica, de manera que hi havia una prevalença més gran de l'al.lotip de baixa afinitat, el Fc γ RIIA-

Taula 62. Distribució dels al.lotips del FcγRIIA entre els pacients respecte de les formes clíniques i microbiològiques de la malaltia meningocòccica.				
	Al.lotip FcγRIIA			
	IIA-R/R131 (n = 46)	IIA-R/H131 (n = 67)	IIA-H/H131 (n = 32)	Valor p
Forma clínica d'MM				0.02
Subaguda	7 (22)	13 (41)	12 (37)	
Aguda	30 (31)	49 (50)	19 (19)	
Fulminant	9 (60)	5 (33)	1 (7)	
Forma microbiològica d'MM				0.02
Meningitis meningocòccica	8 (17)	22 (47)	17 (36)	
Meningitis amb meningococcèmia	16 (32)	24 (48)	10 (20)	
Meningococcèmia	22 (47)	20 (42)	5 (11)	
MM sense Microbiologia	0 (0)	1 (100)	0 (0)	

MM: malaltia meningocòccica. Les dades entre parèntesi són percentatges. Valors de p de la distribució dels al.lotips Fc γ RIIA entre les diferents formes clíniques i microbiològiques.

R/R131, entre els pacients amb MM fulminant que en els pacients amb les altres dues formes de malaltia (OR: 3.77, IC: 1.10 – 13.70, $p = 0.03$). El 60% de pacients amb al·lotip R/R van patir una forma fulminant, mentre que només 1 pacient amb al·lotip H/H va patir aquesta forma més greu. De la mateixa manera es van trobar també diferències significatives respecte de la forma microbiològica. L'al·lotip FcγRIIA-R/R131 fou present al 47% de pacients a qui s'havia diagnosticat de meningococcèmia, al 32% dels que tenien meningococcèmia amb meningitis però només al 17% dels que tenien meningitis sola ($p = 0.02$). A més, l'al·lotip R/R era més freqüent en els pacients que havien desenvolupat sèpsia que els pacients amb meningitis, amb o sense meningococcèmia (OR: 2.71; IC: 1.22 – 6.02; $p = 0.012$).

3. DISTRIBUCIÓ DELS AL.LOTIPS DEL FcγRIIA I CARACTERÍSTIQUES MICROBIOLÒGIQUES DE LA SOCA MENINGOCÒCCICA.

No es van detectar diferències significatives entre la distribució dels serogrupos meningocòccics i serosubtipos, en relació a la distribució de l'al.lotip FcγRIIA, tal i com es mostra a la **taula 63**. El serogrup predominant fou el B (72% dels aïllaments). El 81% dels aïllaments eren sensibles a la penicil.lina, mentre que el 19% restant van mostrar una sensibilitat lleugerament disminuïda. En el grup d'aquests aïllaments moderadament resistents predominava el meningococ del serogrup C (38% versus 13%, OR: 4.24, IC: 1.57 – 11.29, $p = 0.002$). No hi havia diferències significatives en la distribució dels al.lotips de FcγRIIA entre els pacients amb MM causada per soques moderadament resistents a la penicil.lina i els que tenien l'MM causada per soques sensibles ($p = 0.802$).

Taula 63. Distribució dels al.lotips del FcγRIIA respecte de variables microbiològiques entre els pacients amb malaltia meningocòccica.				
	Al.lotip FcγRIIA			Valor p
	IIA-R/R131 (n = 46)	IIA-R/H131 (n = 67)	IIA-H/H131 (n = 32)	
Serogrupos de meningococ				0.750
B	30 (29)	49 (47)	25 (24)	
C	14 (41)	14 (41)	6 (18)	
No serogrupables	2 (33)	3 (50)	1 (17)	
Serotips de meningococ				0.911
Serotip 4	10 (33)	13 (44)	7 (23)	
Serotip 2	5 (25)	8 (40)	7 (35)	
Serotip 14	2 (22)	4 (45)	3 (33)	
Serotip 15	4 (45)	3 (33)	2 (22)	
No tipables	8 (40)	7 (35)	5 (25)	
Sensibilitat a la penicil.lina				0.802
Sensibles	36 (31)	54 (46)	27 (23)	
Moderadament resistents	10 (37)	12 (44)	5 (19)	

Les dades entre parèntesi corresponen a percentatges sobre el total de cada grup.

4. DISTRIBUCIÓ DELS ALLOTIPS DEL FcγRIIA I EVOLUCIÓ DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA.

A la **taula 64** es reflecteix la distribució dels al·lotips de FcγRIIA respecte de les variables de més importància a nivell d'evolució i pronòstic de l'MM. Els dos pacients que van morir tenien els al·lotips FcγRIIA-R/R131 i FcγRIIA-R/H131, respectivament. No hi va haver diferències significatives en la distribució dels al·lotips respecte de l'administració d'antibioteràpia pre-ingrés ni tampoc respecte de la idoneïtat del tractament empíric en ingressar a l'hospital.

Taula 64. Distribució dels al·lotips del FcγRIIA respecte de variables d'importància pronòstica en l'MM entre els pacients estudiats.				
	Al·lotip FcγRIIA			Valor P
	IIA-R/R131 (n = 46)	IIA-R/H131 (n = 67)	IIA-H/H131 (n = 32)	
Antibioteràpia pre-diagnòstic (n = 23)	4 (17)	16 (70)	3 (13)	0.102
Idoneïtat del tractament empíric (n = 141)	44 (31)	65 (46)	32 (23)	0.516
Complicacions (n = 54)				0.0104
Neurològiques	3 (43)	4 (57)	0 (0)	
Extraneurològiques	16 (49)	14 (42)	3 (9)	
Ambdues	5 (36)	6 (43)	3 (21)	
Score pronòstic d'MM				0.0001
< 1 punt	16 (16)	54 (56)	27 (28)	
≥ 1 punt	30 (63)	13 (27)	5 (10)	
Morts (n = 2)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0.722
Seqüeles post MM (n = 36)				0.498
Neurològiques	2 (25)	4 (50)	2 (25)	
Extraneurològiques	7 (35)	8 (40)	5 (25)	
Ambdues	5 (63)	2 (25)	1(12)	

MM: malaltia meningocòccica. Les dades entre parèntesi són percentatges.

Tal i com s'ha comentat a l'apartat de resultats generals, 54 pacients en total (37%) van presentar alguna complicació. Set pacients van tenir complicacions

neurològiques pures, 33 les van tenir extraneurològiques pures i 14 van presentar ambdós tipus de complicacions. Les formes agudes o fulminants van presentar més freqüentment complicacions extraneurològiques, amb un risc fins a 10 vegades superior de presentar aquest tipus de complicacions que les formes subagudes (OR: 10.3, IC: 2.38 – 92.13, $p = 0.0005$). A més, els pacients amb meningococcèmia amb o sense meningitis tenien més freqüentment complicacions extraneurològiques que els pacients amb meningitis meningocòccica sola (OR: 2.91, IC: 1.21 – 7.58, $p = 0.016$), mentre que aquests darrers, en canvi, no presentaven un major índex de complicacions neurològiques (OR: 2.26, IC: 0.67 – 9.75, $p = 0.244$).

La distribució dels al·lotips del FcγRIIA va determinar de manera significativa l'aparició de complicacions en l'evolució de l'MM. Les complicacions van aparèixer amb més freqüència en els pacients amb amb l'al·lotip FcγRIIA-R/R131 que en els pacients amb l'al·lotip –H/H131 (OR: 4.25; IC: 1.40 – 13.83, $p = 0.008$), o amb l'al·lotip –R/H131 (OR: 2.13, IC: 0.93 – 4.92, $p = 0.07$). Globalment, el risc de patir complicacions en els pacients R/R era 2.6 vegades superior que el risc dels altres al·lotips (OR: 2.61; IC: 1.20 – 5.71; $p = 0.013$).

Així mateix l'al·lotip R/R131 també va influenciar la puntuació pronòstica. Els pacients amb l'al·lotip R/R131 tenien significativament un pitjor pronòstic (≥ 1 punt) que els que tenien els altres al·lotips (OR: 8.44, IC: 3.56 – 20.16, $p < 0.0001$). Tanmateix, l'al·lotip FcγRIIA-R/R131 no es va demostrar associat a un increment del risc de desenvolupar seqüeles neurològiques o extraneurològiques, en comparació amb els altres dos al·lotips (OR: 1.56; IC: 0.65 – 3.66, $p = 0.367$).

C. RESULTATS DEL
POLIMORFISME DEL TNF.

1. DISTRIBUCIÓ DELS AL.LOTIPS DEL TNF EN PACIENTS I CONTROLS.

A la **taula 65** es resumeixen les freqüències dels al.lotips del TNF entre pacients i controls. L'al.lotip TNF1/TNF1 és el més prevalent en tots dos grups, mentre que l'al.lel TNF2 té una prevalença molt baixa, de només el 2% tant en pacients com en controls, en forma homozigòtica, i en un 23% i 22% respectivament, en forma heterozigòtica (TNF1/TNF2).

Taula 65. Distribució dels al.lotips TNF entre els pacients amb malaltia meningocòccica i els donants de sang sans				
	Al.lotip TNF			Valor p
	TNF1/TNF1	TNF1/TNF2	TNF2/TNF2	
Pacients (n = 145)	111 (77)	31 (21)	3 (2)	0.934
Homes (n = 64)	47 (73)	3 (22)	14 (5)	0.467
Dones (n = 81)	64 (79)	17 (21)	0 (0)	0.562
Edat mitjana (\pm DS), anys	18 (\pm 20)	16 (\pm 19)	7 (\pm 5)	-----
< 5 anys (n = 41)	29 (71)	10 (24)	2 (5)	-----
< 15 anys (n = 77)	58 (75)	16 (21)	3 (4)	-----
15 – 59 anys (n = 59)	45 (76)	14 (24)	0 (0)	0.480
\geq 60 anys (n = 9)	8 (89)	1 (11)	0 (0)	0.326
Controls (n = 290)	226 (78)	59 (20)	5 (2)	-----
Homes (n = 128)	103 (81)	22 (17)	3 (2)	-----
Dones (n = 162)	123 (76)	37 (23)	2 (1)	-----
15 – 59 anys (n = 272)	213 (78)	54 (20)	5 (2)	-----
\geq 60 anys (n = 18)	13 (72)	5 (28)	0 (0)	-----

Les dades entre parèntesi són percentatges. La P fa referència a la comparació entre pacients i controls per a cada subgrup.

No es van trobar diferències estadísticament significatives entre els pacients i els controls, respecte de la prevalença relativa de l'al·lel TNF2 (OR: 1.08, IC: 0.65 – 1.78, $p = 0.839$). No hi va haver tampoc diferències en l'anàlisi per subgrups d'edat dels pacients i els controls. La prevalença de l'al·lel del TNF2 fou de l'11% entre els pacients majors de 60 anys, i del 28% entre els controls del mateix grup d'edat, tot i que aquesta diferència no va esdevenir significativa (OR: 0.32, IC: 0.01 – 3.89, $p = 0.623$). Cal esmentar que en aquest grup d'edat no hi va haver cap pacient ni control que presentés l'al·lotip TNF2/TNF2. En el grup d'edat dels 15 als 59 anys tampoc no hi va haver diferències significatives.

2. DISTRIBUCIÓ DELS AL.LOTIPS DEL TNF SEGONS LA FORMA CLÍNICA, MICROBIOLÒGICA I EVOLUCIÓ DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA.

Les taules 66 i 67 mostren la distribució dels al.lotips del TNF respecte de les diferents variables clíniques, microbiològiques i evolutives de l'MM.

Taula 66. Distribució dels al.lotips del TNF entre els pacients respecte de les formes clíniques i microbiològiques de la malaltia meningocòccica.				
	Al.lotip TNF			
	TNF1/TNF1 (n = 111)	TNF1/TNF2 (n = 31)	TNF2/TNF2 (n = 3)	Valor P
Forma clínica d'MM				0.105
Subaguda	20 (63)	12 (37)	0 (0)	
Aguda	81 (83)	15 (15)	2 (2)	
Fulminant	10 (67)	4 (27)	1 (6)	
Forma microbiològica d'MM				0.498
Meningitis meningocòccica	39 (83)	7 (15)	1 (2)	
Meningitis amb meningococcèmia	38 (76)	11 (22)	1 (2)	
Meningococcèmia	34 (72)	12 (26)	1 (2)	
MM sense Microbiologia	0 (0)	1 (100)	0 (0)	

Els valors entre parèntesi corresponen a percentatges. Els valors de P indiquen la distribució dels al.lotips de TNF entre les formes clíniques i microbiològiques de malaltia meningocòccica.

En aquest treball no es van poder constatar diferències significatives respecte de l'al.lotip del TNF i la forma clínica d'MM. Els pacients amb formes fulminants no presentaven una major tendència a tenir l'al.lel TNF2 que els pacients amb formes agudes o subagudes (OR: 1.74, IC: 0.43 – 6.12, $p = 0.527$), ni hi havia tampoc diferències si es consideraven les formes fulminants i agudes conjuntament. Si s'analitzaven separatament les formes clíniques amb l'al.lotip homozigot TNF2/TNF2 tampoc no hi havia diferències significatives ($p = 0.716$). Els pacients que presentaven meningococcèmia, amb o sense meningitis, no tenien una major tendència a presentar l'al.lel TNF2 que els pacients amb meningitis sola (OR: 1.69, IC: 0.66 – 4.75, $p =$

0.336). Si es comparava la presència de meningococcèmia sola amb la meningitis amb o sense sèpsia, les diferències tampoc no eren significatives ($p = 0.464$).

Taula 67. Distribució dels al·lels del TNF respecte de variables d'importància pronòstica en l'MM entre els pacients estudiats				
	Al·lotip TNF			Valor P
	TNF1/TNF1 (n = 111)	TNF1/TNF2 (n = 31)	TNF2/TNF2 (n = 3)	
Complicacions				0.409
Neurològiques (n = 7)	5 (71)	2 (29)	0 (0)	
Extraneurològiques (n = 33)	27 (82)	4 (12)	2 (6)	
Ambdues (n = 14)	11 (79)	3 (21)	0 (0)	
Score pronòstic d'MM				0.414
< 1 punt (n = 97)	74 (76)	22 (23)	1 (1)	
≥ 1 punt (n = 48)	37 (77)	9 (19)	2 (4)	
Morts (n = 2)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0.486
Seqüeles post-episodi MM				0.856
Neurològiques (n = 8)	7 (88)	1 (12)	0 (0)	
Extraneurològiques (n = 20)	16 (80)	3 (15)	1 (5)	
Ambdues (n = 8)	6 (75)	2 (25)	0 (0)	

Les dades entre parèntesi són percentatges de cada subgrup. La P fa referència a la comparació entre els diferents subgrups.

La possessió de l'al·lel TNF2 no va influir en el desenvolupament de complicacions vitals (OR: 0.76, IC: 0.30 – 1.81, $p = 0.637$). No hi havia diferències significatives ni en l'aparició de complicacions neurològiques ni extraneurològiques. Els al·lotips dels dos pacients que van morir foren TNF1/TNF1 i TNF1/TNF2, respectivament. En l'apartat de complicacions hi havia un interès especial en conèixer la distribució dels al·lels respecte de l'aparició de xoc i de coagulopatia de consum (CID) ja que, com s'ha comentat a l'apartat introductori, alguns treballs relacionen la possessió de l'al·lel TNF2 amb l'increment de risc de patir xoc sèptic i CID. El nostre treball no va poder demostrar diferències significatives en la distribució dels al·lels del TNF respecte de l'aparició de xoc: el xoc fou present en el 23% de pacients que tenien l'al·lel TNF2 i en el 25% dels que no el tenien. El risc relatiu de presentar xoc sèptic dels que tenien l'al·lel TNF2 respecte dels que no el tenien fou de 0.91 (IC: 0.32 – 2.39; $p =$

0.978). Així mateix, no hi va haver diferències significatives en la distribució dels al·lels i la presència de CID: la coagulopatia de consum va presentar-se en un 12% dels pacients amb l'al·lel TNF2 i en un 20% dels que tenien el fenotip TNF1/TNF1 (OR: 0.70; IC: 0.19 – 2.13; $p = 0.65$).

El pronòstic dels pacients amb MM no es va veure tampoc influït per l'al·lotip del TNF: el TNF2 era present en un 23% dels pacients que puntuaven ≥ 1 i en un 24% dels que tenien una puntuació de 0 o menys 1. Si es consideraven per separat els tres tipus d'al·lotips no hi havia tampoc diferències significatives quant a pronòstic.

L'al·lel TNF2 no es va associar a un risc incrementat de desenvolupar seqüeles neurològiques ni extraneurològiques, en comparació amb els altres al·lels (OR: 0.65, IC: 0.20 – 1.84, $p = 0.530$).

D. RESULTATS DEL
POLIMORFISME DEL PAI-1.

1. DISTRIBUCIÓ DELS AL.LOTIPS DEL PAI-1 EN PACIENTS I CONTROLS.

Les freqüències dels al.lotips del PAI-1 entre pacients i controls es resumeixen a la **taula 68**. L'al.lotip més prevalent fou el 4G/5G, que va abastar la meitat dels casos de tots dos grups (49% i 51%, respectivament). No hi va haver diferències significatives entre els pacients i controls respecte de la prevalença relativa de l'al.lotip “de risc”, el 4G/4G, de manera que els pacients no presentaven una major incidència d'aquest al.lotip 4G/4G que els controls (OR: 1.44, IC: 0.89 – 2.32, $p = 0.144$). En la comparació per subgrups d'edat tampoc no hi va haver diferències significatives, tot i que en el grup

Taula 68. Distribució dels al.lotips PAI entre els pacients amb malaltia meningocòccica i els donants de sang sans				
	Al.lotip PAI			
	4G/4G	4G/5G	5G/5G	Valor p
Pacients (n = 145)	42 (29)	71 (49)	32 (22)	0.239
Homes (n = 64)	16 (25)	33 (52)	15 (23)	0.828
Dones (n = 81)	26 (32)	38 (47)	17 (21)	0.226
Edat mitjana (\pm DS), anys	42(\pm 20.65)	71 (\pm 16.48)	32 (\pm 16.73)	0.517
< 5 anys (n = 41)	11 (27)	18 (44)	12 (29)	-----
< 15 anys (n = 77)	21 (27)	38 (49)	18 (24)	-----
15 – 59 anys (n = 59)	18 (30)	30 (51)	11 (19)	0.196
\geq 60 anys (n = 9)	3 (33)	3 (33)	3 (33)	0.945
Controls (n = 290)	64 (22)	148 (51)	78 (27)	-----
Homes (n = 128)	27 (21)	69 (54)	32 (25)	-----
Dones (n = 162)	37 (23)	79 (49)	46 (28)	-----
15 – 59 anys (n = 272)	57 (21)	142 (52)	73 (27)	-----
\geq 60 anys (n = 18)	7 (39)	6 (33)	5 (28)	-----

NOTA: Els valors entre parèntesi són percentatges. La P fa referència a la comparació entre pacients i controls per a cada subgrup.

d'adults (15 a 59 anys) els percentatges foren del 31% (pacients) i el 21% (controls), $p = 0.115$.

2. DISTRIBUCIÓ DELS AL.LOTIPS DEL PAI-1 SEGONS LA FORMA CLÍNICA, MICROBIOLÒGICA I EVOLUCIÓ DE LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA.

A les **taules 69 i 70** es mostren detalladament la distribució dels al.lotips del PAI-1 respecte de les diferents formes clíniques, microbiològiques i dades evolutives de la malaltia meningocòccica.

Taula 69. Distribució dels al.lotips del PAI entre els pacients respecte de les formes clíniques i microbiològiques de la malaltia meningocòccica				
	Al.lotip PAI			
	4G/4G (n = 42)	4G/5G (n = 71)	5G/5G (n = 32)	Valor P
Forma clínica d'MM				0.722
Subaguda (n = 32)	10 (31)	14 (44)	8 (25)	
Aguda (n = 98)	29 (30)	50 (51)	19 (19)	
Fulminant (n = 15)	3 (20)	7 (47)	5 (33)	
Forma microbiològica d'MM				0.343
Meningitis meningocòccica	17 (36)	19 (41)	11 (23)	
Meningitis amb meningococcèmia	14 (28)	29 (58)	7 (14)	
Meningococcèmia	11 (23)	22 (47)	14 (30)	
MM sense Microbiologia	0 (0)	1 (100)	0 (0)	

Les dades entre parèntesi corresponen a percentatges. Els valors de P es refereixen a la distribució dels al.lotips respecte de les formes clíniques i microbiològiques de la malaltia meningocòccica.

El treball no va mostrar una associació estadística significativa entre la presència de l'al.lotip 4G/4G i les diferents formes clíniques d'MM. Concretament, amb la forma fulminant el risc relatiu fou OR: 0.58 (IC: 0.10 – 2.34, p = 0.611). No es van poder demostrar tampoc diferències si s'analitzaven conjuntament les formes fulminants i agudes respecte de les subagudes (OR: 0.87; p = 0.918; IC: 0.35 – 2.30). L'al.lotip del PAI-1 no va influir tampoc en la forma microbiològica de l'MM. L'al.lotip 4G/4G era present al 23% de pacients amb meningococcèmia aïllada, al 28% de pacients amb meningococcèmia amb meningitis i al 36% dels que tenien meningitis sola (p = 0.508).

No hi havia un percentatge més gran de presentació de l'al·lotip 4G/4G en pacients amb meningococcèmia que en els que tenien meningitis amb o sense sèpsia (OR: 0.65, IC: 0.26 – 1.53, $p = 0.387$).

Taula 70. Distribució dels al·lels del PAI-1 respecte de variables d'importància pronòstica en l'MM entre els pacients estudiats				
	Al·lotip PAI-1			
	4G/4G (n = 42)	4G/5G (n = 71)	5G/5G (n = 32)	Valor P
Complicacions				0.852
Neurològiques (n = 7)	2 (29)	4 (57)	1 (14)	
Extraneurològiques (n = 33)	9 (27)	17 (52)	7 (21)	
Ambdues (n = 14)	5 (36)	5 (36)	4 (28)	
Score pronòstic d'MM				0.938
< 1 punt	29 (30)	47 (48)	21 (22)	
≥ 1 punt	13 (27)	24 (50)	11 (23)	
Morts	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0.684
Seqüeles post-episodi MM				0.508
Neurològiques (n = 8)	2 (25)	5 (63)	1 (12)	
Extraneurològiques (n = 20)	6 (30)	11 (55)	3 (15)	
Ambdues (n = 8)	3 (37)	2 (26)	3 (37)	

Les dades entre parèntesi corresponen a percentatges de cada subgrup.

L'aparició de complicacions no es va veure influenciada per l'al·lotip del PAI-1. No hi va haver un percentatge significativament més elevat de complicacions entre els pacients amb el l'al·lotip 4G/4G que en els pacients dels altres dos al·lotips (OR: 1.05, IC: 0.46 – 2.34, $p = 0.957$). De la mateixa manera que amb l'estudi del polimorfisme del TNF, l'interès en l'aparició de complicacions es va centrar d'una manera especial en veure si el polimorfisme del PAI-1 influïa en l'aparició d'alteracions de la coagulació, xoc i coagulopatia de consum, tal i com demostraven els treballs previs^{534,547}. En el nostre treball no es van demostrar diferències significatives en l'aparició d'alteracions de la coagulació: aquestes van aparèixer al 30% dels pacients amb genotip 4G/4G i al 41% dels que no tenien aquest genotip ($p = 0.306$). Tampoc es va poder demostrar un risc incrementat de patir xoc sèptic: el 19% dels pacients amb genotip 4G/4G va presentar xoc mentre que la incidència en els altres genotips fou del 27%. ($p = 0.303$).

Finalment, tampoc no hi hagué un risc incrementat de presentar coagulopatia de consum: el 19% de pacients amb genotip 4G/4G van desenvolupar-ne, enfront el 17% dels pacients amb els altres genotips ($p = 0.822$).

L'al·lotip 4G/4G no va influenciar tampoc el pronòstic dels pacients. El 30% de pacients amb un pronòstic 0 o menys 1 tenien un genotip 4G/4G, mentre que aquest percentatge fou del 27% entre els pacients amb una puntuació pronòstica ≥ 1 (OR: 0.87, IC: 0.37 – 1.00, $p = 0.875$). No hi va haver associació entre l'al·lotip 4G/4G i un increment del risc de desenvolupar seqüeles neurològiques o extraneurològiques, en comparació amb els altres al·lotips (OR: 1.05, IC: 0.40 – 2.60, $p = 0.914$).

CAPÍTOL V. DISCUSSIÓ.

1. INTRODUCCIÓ.

La defensa enfront el meningococ exigeix una integritat de funcionament tant de les defenses innates (amb una activació i lisi del meningococ a través de la via alternativa del complement) com de la fagocitosi mediatitzada per anticossos. Els receptors Fc són, en aquest sentit, un element clau d'unió entre la immunitat humoral i cel·lular i esdevenen el mecanisme de defensa més important enfront del meningococ en cas de dèficit o mal funcionament del sistema del complement. Els al·lotips dels FcγR i, en concret, de l'FcγRII afecten d'una manera bàsica la susceptibilitat a la malaltia meningocòccica (MM).

En aquest treball es pretén de constatar la importància que té l'existència del polimorfisme de l'FcγRII com a factor de risc intrínsec a l'hoste en la malaltia meningocòccica, en situació de normalitat del complement. Hi ha pocs treballs a la literatura mèdica que analitzen el paper que juga el polimorfisme del FcγRII en la susceptibilitat i el pronòstic de l'MM. Els dos estudis més rellevants, els resultats dels quals es van prendre com a referència amb els del nostre estudi, són els publicats pels investigadors holandesos encapçalats per Bredius *et al.*¹⁹⁶ i pel grup rus liderat per Platonov *et al.*¹⁹⁷. Ambdós, però, presenten diferències importants en el disseny de la mostra respecte del nostre estudi. Al treball holandès s'analitzen retrospectivament els fenotips de 25 pacients supervivents de xoc sèptic meningocòccic i es comparen amb 123 controls sans aleatoris, dels quals se'n desconeix el grau de semblança, quant a sexe i edat, amb els pacients. Al treball de Platonov s'analitzen 98 pacients amb MM, 8 dels quals tenen un diagnòstic exclusivament clínic, i 107 controls sans, dels quals tampoc no es considera l'edat ni el sexe. El nostre treball, en canvi, és un estudi cas-control que utilitza unes mostres més grans: 145 pacients amb MM (comprovada microbiològicament en 144 casos), i 290 controls sans, que respecten la proporció 2:1 (2 controls per a cada pacient) tant en nombre com en sexe. Òbviament existeix l'obligada excepció del grup de menors de 15 anys, en tant que la legislació vigent impedeix d'establir un grup control d'aquesta edat.

Tot i la nostra voluntat de dissenyar un estudi amb les característiques metodològiques correctes no s'ha d'oblidar que també existeixen limitacions importants que poden influir en el resultat:

- En primer lloc, l'estudi es basa majoritàriament en supervivents d'MM (només inclou 2 pacients que van morir). Aquesta és una limitació important perquè els resultats dels estudis anteriors demostren una associació clara entre les formes més greus de la malaltia i els al·lotips de baixa afinitat, associació que el nostre treball també confirma. Si es consideren només pacients supervivents és raonable creure que s'origina una subestimació de l'al·lotip de baixa afinitat.

- En segon lloc, en el nostre treball es consideren només els casos d'MM comprovada microbiològicament. Aquest també esdevé un biaix important, pel fet que fins en un 30% dels pacients l'MM no es pot comprovar microbiològicament, i aquests són els que tenen un pronòstic millor¹⁵¹. En conseqüència seria esperable una prevalença més gran de l'al·lotip d'alta afinitat (FcγRII-H/H131) entre aquest grup.

- Finalment, es produeix un biaix raonable en la selecció del grup control, i és que tal i com s'ha comentat anteriorment, no pot existir un grup control comparable d'edat dels 0 als 14 anys. De tota manera, el fet que la distribució dels al·lotips entre els pacients sigui independent de l'edat, com es demostra en el nostre i en els altres treballs^{196,197} minimitza l'efecte d'aquesta diferència.

Molt recentment s'han conegut els resultats d'un nou estudi sobre la importància dels polimorfismes del FcγR i de la interleucina-10 en la malaltia meningocòccica. Aquest treball, portat a terme també per investigadors holandesos encapçalats per van der Pol *et al.*⁵⁰² analitza en conjunt la distribució dels genotips del FcγRIIa (R/H131), del FcγRIIIb (NA1/NA2), del FcγRIIIa (V/F158) i de la interleucina (IL)-10 en 50 pacients amb malaltia meningocòccica, 183 familiars de pacients de 1er. grau i 249 controls sans. Incloent l'estudi genètic de familiars de 1er. grau s'intenta de corregir el biaix que, com hem esmentat anteriorment, tenen els altres estudis realitzats únicament amb supervivents de malaltia meningocòccica. Tant els gens dels FcγR com el de la IL-10 es troben al braç llarg del cromosoma 1 i els resultats d'aquests investigadors demostren una associació clara entre els polimorfismes dels gens del cromosoma 1 i la malaltia meningocòccica. L'estudi detalla la distribució dels polimorfismes en els grups de

pacients i controls i respecte de la forma clínica, aspectes en els quals esdevindrà també un punt de referència per a comparar-lo amb el nostre treball.

2. PACIENTS I CONTROLS.

a) CARACTERÍSTIQUES GENERALS.

Es van incloure 145 pacients amb malaltia meningocòccica diagnosticada durant un període total de 18 anys. L'any 1996, en què es va iniciar l'estudi, marca el punt d'inflexió entre les fases retrospectiva (1984 – 1995) i prospectiva (1996 – 2001). Els 91 pacients de la fase retrospectiva formen part d'una cohort de supervivents de malaltia meningocòccica que ja havien format part d'altres treballs publicats pel Grup de Vigilància de la Malaltia Meningocòccica de Barcelona^{151,269}. A aquests pacients se'ls va convidar a participar a l'estudi a través d'una carta personalitzada. Els 54 casos de la fase prospectiva són pacients amb malaltia meningocòccica diagnosticada i /o tractada a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) en els darrers 5 anys.

El disseny d'un estudi en dues fases, retrospectiva i prospectiva, pot comportar una manca d'uniformitat de l'estudi, pel fet que sovint manquen dades dels casos analitzats en la fase retrospectiva o que hi hagi una valoració clínica diferent d'un mateix fenomen per part de dos observadors diferents. Aquestes mancances s'han intentat obviar mitjançant la recollida de variables idèntiques, de valor clínic o analític contrastat, i sempre que fos possible, constatades per més d'un observador.

Cal tenir en compte que la gran durada del període d'estudi, especialment en la seva fase retrospectiva, motivada per la voluntat d'aconseguir un nombre significatiu de pacients, comporta limitacions importants, en tant que durant un període tan llarg de temps es poden haver produït canvis diagnòstics i /o terapèutics que alterin de forma independent els resultats del propi estudi. És per això que s'ha intentat d'aplicar sempre criteris objectius, sòlids, que romanen inalterables malgrat el pas del temps. Tal i com es descriu a l'apartat de mètodes, les tècniques de diagnòstic microbiològic són les que han sofert més variacions durant el llarg període retrospectiu. Pel que fa a les tècniques de determinació del polimorfisme, aquestes també s'han modificat en els darrers 5 anys. En un intent d'aconseguir la màxima fiabilitat en la determinació dels polimorfismes, cada nova tècnica apareguda s'aplicava a totes les mostres analitzades prèviament.

El grup control es va establir a partir de 519 mostres sanguínies de donants voluntaris de sang del Banc de Sang de l'HSCSP. Per a formar part del grup control l'únic requisit demanat fou l'absència de malalties subjacents importants, especialment les que feien referència a alteracions del sistema immunitari (criteris que, per altra banda, ja limiten en gran part la donació de sang), i absència d'antecedents d'infecció documentada per bacteris encapsulats. D'aquest grup inicial de 513 mostres es va practicar un cribatge segons el grup d'edat i el sexe, per tal d'aconseguir un grup de 290 controls que respectés de manera homogènia la proporció 2:1 (2 controls per a cada pacient) per a aquests dos paràmetres.

b) EL POLIMORFISME DEL FcγRIIA EN ELS GRUPS DE PACIENTS I CONTROLS.

Una diferència important respecte dels treballs de Bredius i Platonov rau en la distribució dels al·lotips entre pacients i controls. Tot i que hi ha una prevalença superior de l'al·lotip de baixa afinitat (R/R131) entre els pacients que entre els controls (32% versus 27%) la diferència no és, tanmateix, significativa. Aquest resultat contrasta clarament amb els estudis anteriors, que troben una sobrerepresentació significativa de l'al·lotip R/R131 entre els pacients. Les diferències en el disseny de la mostra podrien explicar aquest contrast de resultats. En un cas, el fet d'utilitzar una mostra reduïda dels pacients que han desenvolupat la forma més greu (25 pacients amb xoc sèptic) esbiaixa considerablement l'estudi. A l'altre cas, la utilització d'un grup control limitat a 108 mostres i del qual se'n desconeix la comparabilitat pot influir en els resultats. En canvi, els nostres resultats s'acosten als de van der Pol, que no troba tampoc diferències significatives en la distribució dels genotips del FcγR en pacients i familiars, respecte dels controls⁵⁰².

La manca de diferències en la distribució dels al·lotips entre el grup de pacients i els controls en el nostre estudi es pot explicar també per l'elevada endemicitat de l'MM a l'Estat Espanyol. La població espanyola sana presenta un dels percentatges més elevats d'Europa dels al·lotips de baixa afinitat (27% entre els adults sans, igualat només per Holanda), que contrasta amb els percentatges baixos d'aquest al·lotip en altres ètnies on l'MM presenta incidències molt més baixes, com al Japó (3 casos

d'MM sobre 120 milions d'habitants l'any 1995 [Toshiro Hara, comunicació escrita, 17/12/1999], amb un 4% d'al·lotips R/R131 entre la població sana⁵⁰⁹. A la **taula 71** es detallen els resultats de la distribució dels al·lotips del FcγRIIA en diversos estudis poblacionals en la població sana i entre els pacients d'MM.

Taula 71. Prevalença dels al·lotips del FcγRIIA entre la població sana i els pacients amb malaltia meningocòccica a diferents països				
País (n) [Ref.]	Al·lotip FcγRII			Valor P
	IIA-R/R131	IIA-R/H131	IIA-H/H131	
Controls sans				
França (n = 218) [657]	46 (21)	98 (45)	74 (34)	0.0001
Holanda (n = 187) [521]	50 (27)	84 (45)	53 (28)	0.0001
Rússia (n = 107) [197]	19 (18)	58 (54)	30 (28)	0.0001
Gran Bretanya (n = 107) [514,658]	25 (23)	61 (57)	21 (20)	0.0001
Finlàndia (n = 93) [659]	13 (14)	55 (59)	25 (26)	0.0001
Grècia (n = 52) [514]	8 (15)	24 (46)	20 (39)	0.007
Japó (n = 105) [509]	4 (4)	38 (36)	63 (60)	-----
EEUU: japonesos (n = 18) [650]	1 (6)	6 (33)	11 (61)	0.93
EEUU: xinesos (n = 18) [650]	1 (5)	8 (45)	9 (50)	0.72
EEUU: indis asiàtics (n = 16) [650]	5 (31)	9 (56)	2 (13)	0.0001
EEUU: caucàsics (n = 35) [650]	8 (23)	19 (54)	8 (23)	0.0001
EEUU: caucàsics (n = 218) [600]	54 (25)	97 (44)	67 (31)	0.0001
Holanda (n = 239) [502]	47 (20)	134 (56)	58 (24)	0.0001
Espanya (n = 290) [PE]	78 (27)	152 (52)	60 (21)	0.0001
Pacients amb malaltia meningocòccica				
Rússia (n = 98) [197]	31 (32)	41 (42)	26 (26)	0.69
Holanda (n = 25) [196]	11 (44)	7 (28)	7 (28)	0.23
Holanda (n = 50) [502]	13(26)	21 (42)	16 (32)	0.36
Espanya (n = 145) [PE]	46 (32)	67 (46)	32 (22)	-----

Les dades entre parèntesi són percentatges. PE = present estudi. El valor de P fa referència a la comparació entre Japó i els altres països per als controls, i entre Espanya i Rússia i Espanya i Holanda per als pacients. Adaptat de Ref. 196, 197, 502, 509, 514, 521, 600, 650, 657– 659.

Si es fa una lectura ràpida dels resultats d'aquesta taula, de manera molt resumida es pot apreciar que la distribució dels al·lotips és clarament diferent entre les

diferents ètnies, de manera que les races orientals (xinesos i japonesos) tenen una prevalença molt més reduïda dels al·lotips de baixa afinitat que els individus de raça caucàsica. Òbviament, aquest patró genètic es manté malgrat les migracions, i la distribució no varia si es practiquen estudis en poblacions d'immigrants, com als Estats Units⁶⁵⁰. En canvi, la comparació d'al·lotips entre els pacients amb malaltia meningocòccica a diferents països no demostra diferències significatives, fet que els converteix en mostres totalment comparables. De ben segur que aquestes variacions geogràfiques en la distribució fenotípica dels al·lotips del FcγRIIA és un dels factors que contribueix a explicar les diferents incidències d'MM en diferents poblacions i ètnies.

c) **ETIOLOGIA I CLIMATOLOGIA.**

En tant que la major part de mostres corresponen al període anterior al 1996, el serogrup meningocòccic predominant de les mostres del nostre estudi fou del B, tal i com correspon a la distribució clàssica d'MM a l'Estat Espanyol fins aleshores. A partir del 1996, i de manera semblant a la resta de l'Estat Espanyol, hi hagué un increment d'aïllaments de meningococ del serogrup C. El serotip predominant per als meningococs del serogrup B fou el S.4, seguit del S.15. Entre els meningococs del serogrup C el serotip més prevalent fou el S.2 i concretament el S.2b, tal i com es reflecteix a la taula 50 (pàg. 258). Cal tenir en compte que la soca causant de l'increment d'incidència a Espanya a partir del 1996 tenia el fenotip C:2b:P1.2,5⁶⁶⁰. Amb tot, la implantació dels programes de vacunació massiva (A + C) l'any 1997 ha fet que el serogrup B s'hagi mantingut com a més prevalent també en els darrers anys del segle XX, i que s'hagi incrementat el diferencial de distribució dels serogrupos (55% del serogrup B i 41 % del serogrup C l'any 1997; 74% del serogrup B i 22% del serogrup C l'any 1999⁶⁶¹).

Es va trobar una diferència clara d'afectació de serogrupos segons l'edat. Els majors de 60 anys tenien un risc 33 vegades superior a patir infecció meningocòccica per serogrup C que pel serogrup B, dades que concorden amb les dades oficials del Centro Nacional de Epidemiología¹⁵⁷. Els menors de 15 anys, en canvi, tenien un predomini clar del serogrup B (4 de cada 5 aïllaments eren d'aquest serogrup). La major

incidència global de la malaltia en aquest grup d'edat i l'efecte de la campanya de vacunacions del 1997 són, sens dubte, l'origen d'aquestes diferències en la distribució de serogrups.

Respecte de la climatologia, la distribució dels pacients segons la figura 44 (pàg. 233) constata que l'MM és una malaltia de predomini hivernal, de desembre a abril. Com ja s'ha exposat prèviament al capítol d'Epidemiologia, en aquest període de l'any conflueixen diversos factors que poden ajudar a explicar l'estacionalitat de la malaltia, com són l'increment d'incidència d'infeccions virals respiratòries, la dessecació de la mucosa naso-faríngia i l'increment de les formes de relació social en ambients recollits i tancats¹⁷⁴.

3. FACTORS INTRÍNSECS A L'HOSTE: EDAT, SEXE, ANTECEDENTS PATOLÒGICS.

a) CARACTERÍSTIQUES GENERALS.

La distribució de la malaltia meningocòccica respecte de l'edat va presentar dos pics clars d'incidència, tal i com queda reflectit a la figura 45 (pàg. 235). Hi hagué un pic inicial al grup d'edat dels 0 als 5 anys. Posteriorment la tendència fou clarament negativa fins a formar una nova inflexió a partir dels 15 anys, en què tornà a ascendir fins a un pic màxim passats els 20 anys (grup d'adults joves). A partir d'aquí la incidència cau i es manté molt baixa ja a la resta de grups d'edat. Aquesta corba de distribució bimodal coincideix plenament amb les dades d'incidència publicades recentment en altres països, com als Estats Units¹⁴². El pic de màxima incidència inicial es pot explicar, en part, per l'interval de desprotecció que es produeix des de la desaparició dels anticossos materns (a partir dels 6 mesos d'edat) fins al desenvolupament d'anticossos protectors propis enfront el meningococ (a partir dels 4-5 anys)^{137,662}. Les variacions genètiques en la susceptibilitat (polimorfismes dels FcγR) contribuirien a explicar el segon pic d'incidència, tot i que roman encara sense una resposta clara per a molts autors¹⁹⁷.

No hi hagué diferències significatives en l'aparició de l'MM quant a sexes. Amb tot, la distribució per sexes fou desigual segons el grup d'edat, de manera que entre els joves el predomini fou masculí i en el grup dels ancians predominava significativament el sexe femení. Aquesta dada està de ben segur influenciada pel fet que l'esperança de vida global és més llarga en les dones que en els homes, i concorda amb les dades epidemiològiques descrites prèviament en altres treballs sobre MM a Catalunya¹²⁸.

Els antecedents patològics d'infecció documentada per bacteris encapsulats, de meningitis bacteriana, de vacunació antimeningocòccica prèvia i de traumatisme crànio-encefàlic previ dels pacients es van considerar irrellevants per a causar MM en els pocs casos en què es van poder constatar, atesa l'escassa incidència que presentaven. En 12 pacients, tanmateix, es va identificar un lligam epidemiològic amb un cas índex d'MM, motiu pel qual se'ls va considerar casos secundaris. Aquests casos reflecteixen la

facilitat dels individus d'esdevenir portadors de meningococ (estimada fins a un 38% segons les poblacions estudiades¹²⁷) i, per tant, de disseminar la malaltia. Així, els mecanismes de vigilància epidemiològica esdevenen totalment ineficaços quan el cas índex no es produeix en una institució tancada sinó en un àmbit més obert, com pot ser la proximitat de conviure en un mateix barri o en un càmping, com els casos secundaris del nostre treball.

El percentatge total de pacients que referien una malaltia subjacent fou nombrós, el 36% del total. Tanmateix, tal i com queda reflectit a les taules 36 i 37 (pàgs. 239 i 240), hi ha una gran diversitat de malalties (més de 30 entitats diferents, en total), però amb una incidència global molt baixa sobre el conjunt de pacients, en tant que la major part de processos només es van identificar en 1 cas. Així, tant si s'analitzaven en conjunt com separadament, les malalties subjacents no van assolir un poder estadístic suficient per a relacionar-se amb l'aparició d'MM o amb un increment de complicacions o seqüeles. Amb tot, malgrat que no es van demostrar diferències significatives, l'enolisme crònic moderat (> 40 g/d) i el tabaquisme crònic són dos dels processos subjacents que es relacionen amb un major nombre de casos d'MM, i consoliden així els resultats d'altres treballs publicats sobre epidemiologia de l'MM^{132,200}.

L'existència de portadors de meningococ fa totalment impossible de predir el període d'incubació de l'MM, en tant que no es pot conèixer quan el meningococ ha colonitzat el tracte respiratori de l'individu afectat. A més, l'inici de la simptomatologia és totalment inespecífic i confusible amb altres processos més banals, com pot ser una infecció viràsica de les vies respiratòries, tot i que en el decurs de les hores va adquirint uns trets més específics (aparició de petèquies, rigidesa de nuca) que obliguen el pacient a consultar el metge i se'n facilita el diagnòstic. En el nostre treball, el període de temps des de l'inici de la simptomatologia fins al tractament hospitalari de l'MM (intèrval clínica-tractament o ICT) fou de 20 hores de mitjana, i en 6 de cada 10 casos es va poder realitzar el diagnòstic en les primeres 24 hores. Aquest temps és molt similar al d'altres sèries publicades²⁵¹. L'ICT fou significativament més curt en els nens que en els adults, probablement per la major preocupació social que generen les malalties en edat pediàtrica, que fan que es recorri a l'assistència sanitària d'una manera més precoç que en els adults. L'ICT fou discretament més llarg en el sexe femení que en el masculí, i no va demostrar diferències segons si es tractava d'una meningitis o una sèpsia.

Òbviament, el diagnòstic es va retardar de manera significativa en aquells pacients a qui s'havia prescrit antibioteràpia en una primera visita prèvia a causa de la confusió amb un procés respiratori de vies altes. No obstant això, el temps de l'ICT no va influir posteriorment ni en l'aparició de complicacions, ni en la de seqüeles ni tampoc en el pronòstic.

b) EL POLIMORFISME DEL FcγRIIA SEGONS L'EDAT I EL SEXE.

A diferència del treball de Platonov, en el nostre treball no es van trobar diferències significatives en la distribució dels al·lotips segons l'edat. Platonov va trobar una sobrerrepresentació del genotip R/R131 en els pacients majors de 5 anys i postulava que l'associació entre un determinat genotip FcγR i la malaltia es feia més evident com més edat tenien els individus¹⁹⁷. Ben al contrari que investigadors russos, el recent treball de van der Pol no troba diferències en la distribució dels genotips dels pacients majors de 6 anys, resultats que s'acosten a les nostres troballes⁵⁰². De tota manera, l'estratificació per grups d'edat del nostre treball demostra una sobrerrepresentació del genotip R/R131 al grup de majors de 60 anys (56% versus 33% del grup control). La dada no assoleix significació estadística, probablement pel nombre reduït de pacients d'aquest grup (9 en total), per la qual cosa no es pot descartar que sigui un efecte de l'atzar. A més, en cap dels estudis previs sobre FcγRIIA no s'especifica la presència d'aquest grup d'edat, motiu pel qual no tenim cap referència per a comparar els nostres resultats.

No es van trobar diferències significatives en la distribució dels al·lotips entre pacients i controls analitzada separatament per sexes, tal i com reflecteix la taula 61 (pàg. 284). Les diferències de percentatge de cada genotip són mínimes entre homes i dones, una dada més que recolza la tesi que la malaltia meningocòccica i la seva evolució és independent del sexe dels individus. Cap dels treballs publicats a la literatura sobre FcγRIIA i malaltia meningocòccica no analitza la repercussió del sexe en la distribució dels al·lotips i en alguns ni tan sols s'especifica el sexe dels individus estudiats, fet que impossibilita també la comparació de les nostres dades.

4. CLÍNICA.

a) MANIFESTACIONS CLÍNIQUES A L'INGRÉS.

La febre va esdevenir el principal signe-guia de la malaltia i només 5 dels 145 pacients no havien presentat febre en ingressar o al seu domicili. La presència de febre és una dada inespecífica però clàssica en tots els pacients amb malaltia meningocòccica, amb un percentatge de presentació de fins al 97% de casos segons els diferents treballs^{3,229}.

La cefalea va tenir una incidència més baixa, d'un 62% del total de pacients, i amb una diferència estadística clarament superior en les formes meningítiques (72%). Cal tenir en compte que gairebé el 30% dels nostres pacients eren nens menors de 5 anys i que aquests sovint no manifesten els símptomes, i en concret la cefalea, de la mateixa manera que els adults. És per això que en l'anàlisi comparativa entre els grups d'edat es van constatar diferències significatives entre els menors de 15 anys i els majors d'aquesta edat. La presència de cefalea es va associar estadísticament a l'increment de seqüeles neurològiques, associació fàcilment comprensible en tant que la cefalea està directament relacionada amb les formes meningítiques d'MM les quals, a la vegada, són les principals implicades en l'aparició de seqüeles neurològiques. La incidència de cefalea entre els nostres pacients és comparable a la d'altres sèries publicades²²⁹.

Més de la meitat dels pacients presentaven o havien presentat nàusees i vòmits a l'inici de l'episodi meningocòccic. Aquests símptomes, entesos inicialment com a un component més de la constel.lació de dades clíniques inespecífiques de malaltia sistèmica greu, van permetre posteriorment de sospitar la presència d'hipertensió endocraniana i, per tant, de malaltia meningocòccica, especialment quan s'associaven a cefalea. Els pacients amb nàusees i vòmits presenten una afectació més important de l'estat general, fet que va contribuir probablement a requerir una assistència significativament més precoç als centres sanitaris (ICT més curt) que la resta de pacients.

L'afectació meníngia en forma de rigidesa de nuca o dels signes clàssics de Kernig i Brudzinski també va aparèixer a més de la meitat dels pacients, concretament al 62%. El percentatge és pràcticament idèntic al 62.4% trobat per Luaces Cubells en un grup de 213 nens amb MM²⁵¹, tot i que sensiblement inferior al 37.2% de signes meningis entre els pacients amb MM recollits per Domingo²²⁹. Òbviament, la rigidesa i els signes meningis es van presentar massivament a les formes meningítiques. L'afectació meníngia és un signe clàssic d'irritació meníngia, però sovint és absent en els grups d'edat més extrems (nens i ancians)^{141,180}. En concordància amb aquest fet, el nostre treball va demostrar diferències significatives en la presència de signes meningis entre els grups d'edat extrems (menors de 15 anys i majors de 60) i el grup d'adults (entre 15 i 59 anys).

Un dels signes clínics definitoris d'MM en el nostre medi és la presència de petèquies. Com ja s'ha comentat anteriorment, al nostre àmbit la presència de petèquies té una sensibilitat superior al 80% i una especificitat del 97% en el diagnòstic de malaltia meningocòccica²³¹. Al nostre treball les lesions petequials foren presents en un 85% de pacients, amb un predomini clar entre els pacients més joves, i en les formes septicèmiques (amb l'hemocultiu positiu). L'elevada prevalença de rash cutani en l'MM, amb uns percentatges semblants als del nostre, és una dada constant en els treballs publicats sobre MM^{229,251,268,663}, motiu pel qual, conjuntament amb la febre, n'esdevé el principal signe-guia. En general, l'aparició sobtada de lesions cutànies en un context de febre i postració esdevé un signe d'alarma a la població general, fet que motiva una consulta precoç als serveis d'assistència mèdica i, per tant, un ICT més curt en aquells pacients que presenten les esmentades lesions. Ni la presència ni la distribució de les lesions cutànies no van tenir repercussió a nivell d'aparició de complicacions, seqüeles o pronòstic, tal i com ja havien apuntat altres estudis previs⁶⁶³.

El 57% dels pacients del nostre treball tenia el nivell de consciència alterat en el moment d'ingressar, per bé que aquesta alteració no passava de l'obnubilació a la major part de casos. És un percentatge discretament superior al d'altres estudis, que oscil·len entre el 24%²²⁸ i el 41%²⁵¹. L'alteració del nivell de consciència fou independent de l'edat i el sexe dels pacients. En canvi, es va establir una relació directament proporcional entre el nivell de consciència i el percentatge de complicacions i seqüeles: com més dolent era el nivell de consciència el percentatge de complicacions i seqüeles

també era superior, arribant al seu punt màxim en els pacients que havien ingressat en coma, amb un 70% de complicacions i un 50% de seqüeles neurològiques. Cal notar, però, que afortunadament els pacients en coma van suposar només el 8% de pacients amb alteració del nivell de consciència.

La focalitat neurològica és menys freqüent en la meningitis meningocòccica que en la meningitis per pneumococ o la secundària a *H. influenzae*³. En concordança amb aquesta afirmació, al nostre treball el 9% dels pacients va presentar focalitat neurològica en el moment d'ingressar, un percentatge sensiblement inferior al 14% - 15% que es constata quan s'analitzen totes les meningitis bacterianes en conjunt (taula 8, pàg. 56)¹²⁷. Tal i com passa amb els signes meningis, la presència de signes neurològics focals és una troballa característica dels adults mentre que en els grups d'edat extrems (ancians i nens) és significativament més infreqüent. La presència de signes neurològics focals tradueix implícitament una afectació meningo-encefàlica greu, de manera que es va associar significativament a la presència simultània de cefalea i rigidesa de nuca, i al desenvolupament de complicacions i seqüeles neurològiques.

De la mateixa manera que els signes neurològics focals, les convulsions són més freqüents a les meningitis pneumocòcciques i per *H. influenzae* que a les causades per meningococ³. El percentatge global de convulsions oscil·la entre un 30% en els nens i un 15 % en els adults si es consideren totes les meningitis bacterianes (taula 8). Per al meningococ aquest percentatge cau fins al 3.9% - 8%^{229,251,663}. Al nostre treball la incidència de convulsions fou del 8%, totalment comparable a aquests treballs, amb un predomini, tot i que no significatiu, entre els pacients en edat pediàtrica. La presència de convulsions va anar lligada a l'aparició posterior de complicacions neurològiques i va empitjorar significativament el pronòstic d'aquests pacients.

Divuit dels 145 pacients presentaven alteració greu del sistema de coagulació o diàtesi hemorràgica en el moment d'ingressar. Aquest és un signe de mal pronòstic, predecessor d'una de les entitats clíniques més greus en la infecció meningocòccica, la coagulació intravascular disseminada o CID³. Tots els pacients amb diàtesi hemorràgica presentaven erupció cutània petequiral. S'ha demostrat que les petèquies es correlacionen amb el grau de trombopènia i són un indicador clínic important en l'evolució dels trastorns hemorràgics secundaris a la CID³. Els pacients amb diàtesi

hemorràgica a l'ingrés ja presentaven “*per se*” un pronòstic pitjor, en tant que aquesta dada puntua +2 a l'escala pronòstica del Grup de Vigilància de la Malaltia Meningocòccica de Barcelona²⁶⁹.

El valor aïllat de la tensió arterial (TA) en el moment d'ingrés dels nostres pacients no va tenir una traducció important en el comportament clínic posterior. Només un 16% dels pacients va ingressar amb xifres d'hipotensió (definides en aquest cas com a TA sistòlica < 70 mmHg i TA diastòlica < 40 mmHg). El valor de la TA a l'ingrés només va tenir incidència en el desenvolupament de xoc posterior.

b) LES FORMES CLÍNICO-MICROBIOLÒGIQUES DE L'MM.

La meningitis, associada o no a septicèmia, fou la forma clínic-microbiològica predominant d'MM al nostre treball, i es va presentar en 97 pacients (67% del total), mentre que la septicèmia aïllada va suposar el 32% de les formes d'MM. És un percentatge molt semblant al descrit en altres països, com als Estats Units, on el 65% de casos d'MM es presenten en forma de meningitis¹²⁷. Alguns treballs més recents han fet variar aquests percentatges i descriuen una incidència de meningitis, sola o associada a bacterièmia, propera al 50% dels casos d'MM^{141,502}, i amb un increment de les septicèmies fins al 47% de totes les formes clíniques d'MM⁵⁰².

Des del punt de vista de presentació dels símptomes, en 7 de cada 10 casos aquesta fou aguda, és a dir, iniciats entre 7 i 24 hores abans de rebre assistència mèdica. Fins a un 10% de pacients (15 casos) van patir la forma més greu d'MM, la forma fulminant, la incidència global de la qual s'estima en un 5 – 20% de les formes d'MM¹⁴¹. En els 32 casos restants (22%) l'MM va tenir una presentació subaguda, insidiosa, fàcilment confusible amb una infecció vírica de vies respiratòries altes, motiu pel qual la consulta als serveis mèdics es va produir més enllà de les 24 hores després d'inici dels símptomes. A grans trets, la distribució de percentatges és equiparable a la descrita per Barquet *i col.*, en la qual el 72% dels 643 casos recollits van tenir una presentació aguda i el 24% la van tenir subaguda; el percentatge de formes fulminants fou, en aquest cas, sensiblement inferior, del 4%¹⁵¹.

c) **EL POLIMORFISME DEL FcγRIIA SEGONS LES FORMES CLÍNICA I MICROBIOLÒGICA.**

La distribució dels genotips del FcγRIIA respecte de la forma clínica d'MM ofereix un dels primers aspectes clínics interessant del coneixement dels polimorfismes. Les formes fulminants de l'MM tenen una letalitat elevadíssima, de fins al 44%, mentre que la letalitat de les formes agudes i subagudes és significativament molt més baixa, aproximadament el 6% i el 2%, respectivament¹⁵¹. Aquest fet condueix a plantejar la hipòtesi raonable que en les formes fulminants és esperable una major prevalença de l'al·lotip de baixa afinitat (R/R131), tal i com demostra l'estudi holandès (44% versus 28% dels altres al·lotips) i l'estudi rus (69% dels H/H131 van tenir una forma moderada de la malaltia, mentre que el 68% dels R/R131 la van tenir greu; $p < 0.02$). En consonància amb aquests estudis previs, el nostre treball va demostrar una sobrerrepresentació significativa de l'al·lotip R/R131 en els pacients que van desenvolupar la forma fulminant de l'MM (60% dels fulminants tenien aquest al·lotip enfront el 31% de les formes agudes i només el 22% de les subagudes). El risc de desenvolupar una forma fulminant en un pacient R/R131 fou gairebé 4 vegades superior al de desenvolupar-la subaguda o aguda. Cal remarcar, a més, que en el nostre cas, la consideració de forma clínica fou molt més restrictiva en tant que inclou, tal i com s'especifica a l'apartat de definicions operatives, el concepte de temps de presentació (menys de set hores, de 7 a 24 hores i més de 24 hores), i no té en compte dades d'evolució clínica, mentre que en el treball rus els episodis d'MM es van classificar com a greus i moderadament greus segons les complicacions i seqüeles que podien aparèixer (xoc sèptic refractari, coma, oligúria, complicacions i seqüeles neurològiques). L'existència de diferències significatives en la distribució d'al·lotips entre les diferents formes clíniques permet d'afirmar que els factors genètics poden influenciar, en part, la forma com es desenvoluparà la infecció meningocòccica.

La septicèmia o meningococcèmia amb xoc és la forma microbiològica d'MM que té una evolució i un pronòstic pitjors, tal i com es reconeix en els diferents treballs publicats, amb una letalitat que oscil·la entre l'11% i el 40%^{141,151,197}. D'acord amb la hipòtesi plantejada, el nostre estudi ha trobat diferències estadísticament significatives en la distribució dels al·lotips i la forma microbiològica, de manera que el genotip

R/R131 fou el més prevalent entre els pacients que van presentar meningococcèmia. Els pacients posseïdors de l'al·lotip R/R131 tenen un risc tres vegades superior de patir meningococcèmia que els pacients que tenen els altres al·lotips. Aquests resultats confirmen la implicació funcional del polimorfisme del FcγRIIA en la defensa enfront el meningococ. Els primers estudis experimentals sobre aquest polimorfisme ja suggerien un diferent comportament dels al·lells en la fagocitosi dels bacteris encapsulats opsonitzats per IgG2. La capacitat d'unió de la IgG2 al seu receptor Fc i, per tant, la fagocitosi subseqüent, era molt més eficaç si els leucòcits (PMN i monòcits) tenien el fenotip FcγRIIA-H/H131 que si tenien el FcγRIIA-R/R131^{196,425}. En tant que la IgG2 és el principal isotip d'immunoglobulines que s'indueix en la infecció per bacteris encapsulats i, en concret, per *N. meningitidis*, s'estableix la hipòtesi raonable que els individus amb l'al·lotip R/R131 tenen una fagocitosi més deficient, fet que origina que l'aclariment dels bacteris de la sang sigui molt més difícil i que es desenvolupin formes més greus de la malaltia. La troballa d'una major prevalença de l'al·lotip R/R131 entre els individus amb formes septicèmiques confirma aquesta hipòtesi, tal i com ja apuntaven els estudis previs de Platonov i Bredius, i independentment que el complement estigui intacte o bé existeixi algun dèficit de la fracció terminal^{426,503}.

Tanmateix, els nostres resultats s'oposen frontalment al recent estudi publicat de van der Pol *et al.* respecte de la distribució d'al·lotips segons les característiques de la malaltia. L'investigador holandès va trobar una prevalença significativament més alta de l'al·lel FcγRIIa-R131 en els pacients amb meningitis, mentre que el H131 estava incrementat en els pacients amb septicèmia. Per a aquest investigador la raó de la diferència està en el fet que la sèpsia és la manifestació més freqüent en els nens, mentre que la meningitis predomina en els adolescents i adults joves, per la qual cosa aquesta diferència reflectiria la interacció de diferents opsonines meningocòcciques amb el FcγRII entre els infants i els pacients de més edat. Al nostre entendre hi ha una raó fonamental que explicaria les diferències entre els resultats d'un treball i l'altre. A l'estudi del van der Pol la septicèmia suposa el 47% de casos d'MM, enfront del 25% de meningitis i del 28% de formes mixtes. Ben al contrari, en el nostre treball la septicèmia suposa només el 32% de casos, mentre que la meningitis sola constitueix també el 32% i les formes mixtes suposen el 34% de casos. És probable que l'edat dels pacients de l'estudi holandès, que no s'especifica en cap moment, fos un factor decisiu en aquestes

diferències de percentatge de les formes clíniques motiu pel qual, en aquest aspecte, els dos treballs no són comparables.

5. DADES DE LABORATORI.

a) CARACTERÍSTIQUES GENERALS D'HEMATIMETRIA I BIOQUÍMICA A L'LCR I LA SANG.

Les alteracions bioquímiques de l'LCR dels pacients amb MM poden mostrar una gran variabilitat i no són diferents de qualsevol meningitis purulenta: hiperproteïnorràquia (proteïnes > 0.5 g/L), hipoglicorràquia (glucosa LCR / glucosa plasma < 0.5) i increment dels neutròfils (> 5 cèl.lules / mm³)^{3,127}.

Els pacients del nostre estudi presentaven una hiperproteïnorràquia franca (2.9 g/L de mitjana), i amb una correlació proporcional entre els valors de proteïnes a l'LCR i l'edat. Els estudis experimentals sobre meningitis portats a terme en rates havien permès de conèixer que la presència de proteïnes i, en concret, d'albumina a l'LCR era conseqüència directa de la lesió sobre la barrera hematoencefàlica, produïda pel lipo-oligo-sacàrid meningocòccic i les citocines inflamatòries que s'alliberen com a resposta²²⁰. La presència de proteïnes a l'LCR és un dels mecanismes que produeix edema cerebral i, en última instància, dany cerebral greu. Al nostre treball es van constatar diferències significatives en el nivell de proteïnes a l'LCR i l'estat clínic dels pacients, de manera que els que ingressaven amb més simptomatologia neurològica (cefalea, rigidesa de nuca, nivell de consciència alterat) tenia un nivell de proteïnes més elevat que la resta de pacients. Així mateix, el pronòstic fou pitjor com més elevades estaven les proteïnes a l'LCR.

Les alteracions del nivell de glucosa de l'LCR presenten molta més variabilitat i són més inespecífiques que les de les proteïnes. Luaces Cubells va trobar hipoglicorràquia només al 52.5% dels 192 pacients amb MM investigats²⁵¹. Al nostre estudi el nivell mitjà de glucosa a l'LCR, expressat com a quocient entre la glicorràquia i la glicèmia (RGG) fou mínimament inferior als nivells considerats normals (0.420). Amb tot, com en el cas de les proteïnes, fou significativament més baix en aquells pacients que ingressaven amb una clínica neurològica més evident (cefalea, convulsions i rigidesa de nuca). En canvi, els nivells normals de l'RGG es van associar a un percentatge més gran de complicacions no neurològiques.

Finalment, el valor mitjà de leucòcits a l'LCR trobat als nostres pacients (proper a 3000 / mm³) és indistingible als nivells d'altres meningitis bacterianes i altres estudis sobre MM^{3,127}. El nivell de leucòcits a l'LCR no va tenir cap repercussió ni en la clínica ni en el pronòstic dels pacients.

L'única dada hematimètrica del nostre treball amb valor pronòstic fou la xifra de leucòcits en sang. Els pacients amb una xifra de leucòcits en sang baixa o normal tenien un risc tres vegades superior d'obtenir una puntuació pronòstica dolenta que els que tenien els leucòcits elevats (> 11000 / mm³), dades que concorden plenament al que està descrit a la literatura mèdica^{257,663}. La xifra mitjana de plaquetes a l'ingrés dels nostres pacients fou normal (> 150000 / mm³), fet que confirma l'escàs valor d'aquesta dada en els moments inicials de la malaltia²⁵⁸, tot i que clàssicament s'havia associat la trombopènia a un pronòstic pitjor de l'MM^{339,663}. Pel que fa a l'hemostàsia, més de la meitat dels pacients dels quals es disposa de dades presentava alguna prova de l'hemostàsia alterada en el moment d'ingressar. Tanmateix, la incidència final de coagulació intravascular disseminada fou del 19%.

b) CARACTERÍSTIQUES MICROBIOLÒGIQUES DE L'LCR I LA SANG.

La tinció de Gram de l'LCR dels pacients del nostre treball fou positiva en el 47% de casos, un percentatge comparable al 49% de positivitat de l'estudi de Luaces Cubells (168 pacients)²⁵¹ o al 54% del treball de Domingo (102 pacients)⁶⁶⁴. El valor és sensiblement inferior al que es descriu en alguns textos per a totes les meningitis bacterianes en general i que estimen la positivitat de la tinció de Gram en un 75% de les mostres^{127,253}. La sensibilitat d'aquesta prova diagnòstica es va veure considerablement reduïda quan el pacient havia pres antimicrobians abans del diagnòstic, amb una disminució del 32%, idèntica a l'observada per Barquet en el seu treball sobre MM¹⁵¹. Amb tot, més d'una tercera part dels pacients que havien pres antimicrobians abans d'ingressar van mantenir una tinció de Gram positiva.

El cultiu de l'LCR va mostrar un rendiment diagnòstic més gran que la tinció de Gram i, a diferència d'aquesta, no es va veure influenciada per l'antibioteràpia prèvia, tal i com ja s'havia vist en treballs anteriors²⁵¹. En el nostre treball, no obstant, no es van observar diferències significatives en la durada de l'ICT i la positivitat del cultiu de l'LCR. Els resultats d'altres estudis en aquest aspecte són divergents: Domingo⁶⁶⁴ no va trobar tampoc diferències significatives, mentre que Luaces Cubells va observar un ICT més prolongat en els pacients amb cultiu d'LCR positiu²⁵¹. De la mateixa manera que la proteïnorràquia, la positivitat del cultiu de l'LCR es va correlacionar significativament amb un estat clínic neurològic pitjor: major percentatge de cefalea, de rigidesa de nuca, de signes meningis, de signes neurològics focals i d'alteració del nivell de consciència en els pacients amb cultiu positiu, en comparació amb els que el cultiu de l'LCR va obtenir un resultat negatiu. Així mateix, les mostres d'LCR amb cultiu positiu tenien també alterada significativament la resta de paràmetres bioquímics: hiperproteïnorràquia, hipoglucorràquia i increment de leucòcits. En conjunt, aquestes alteracions clíniques i de laboratori tradueixen un major grau de resposta inflamatòria cerebral activa i, com a conseqüència, un major grau d'afectació neurològica en els pacients als quals es va aïllar el meningococ a l'LCR.

La determinació d'antígens meningocòccics a l'LCR va demostrar novament l'escassa rendibilitat diagnòstica d'aquestes tècniques. La baixa sensibilitat de les proves de làtex, no superior al 25% en el nostre estudi, dona suport a l'opinió generalitzada que són instruments per a una avaluació global en cas de sospita d'MM però mai no s'haurien d'utilitzar com a prova exclusiva de diagnòstic¹⁴¹. Únicament la tècnica d'ELISA sobre membrana que es va utilitzar en algunes mostres s'ha demostrat efectiva per a incrementar la rendibilitat diagnòstica de la tinció de Gram fins a un 19%⁶⁴⁸.

Fins a un 68% dels hemocultius van resultar positius, un percentatge semblant al que descriuen altres autors^{151,664,665}. A diferència del que havíem observat en el cultiu de l'LCR, la positivitat de l'hemocultiu es va veure influenciada per la durada de l'ICT, de manera que l'ICT fou significativament més curt en els pacients que van presentar l'hemocultiu positiu. En aquest cas els nostres resultats coincideixen amb els de Luaces Cubells, que també havia observat un temps més curt en els pacients amb hemocultiu positiu²⁵¹, i reflecteixen la influència de l'antibioteràpia prèvia. El percentatge de

complicacions fou significativament més elevat en els pacients amb hemocultiu positiu. És un fet totalment esperable, en tant que la disseminació hematògena del meningococ comporta fàcilment la instauració de formes septicèmiques i aquestes són, com ja s'ha comentat anteriorment, les que tenen un major nombre de complicacions. Tanmateix, no vam observar un increment de seqüeles ni d'empitjorament del pronòstic entre els pacients que tenien un hemocultiu positiu.

Tot i l'increment d'incidència de la malaltia meningocòccica per serogrup C en els darrers anys, el pes relatiu de la cohort històrica o retrospectiva del nostre estudi va originar que la major part d'aïllaments fossin de meningococ B i que la sensibilitat a la penicil.lina continués essent elevada, de manera que 8 de cada 10 aïllaments es van mostrar sensibles a la penicil.lina. La resistència moderada a la penicil.lina s'ha incrementat també en els darrers anys, d'una manera paral.lela a l'increment d'incidència d'MM per serogrup C²⁹³. En el nostre estudi, la responsabilitat de la resistència moderada a la penicil.lina va recaure majoritàriament en el serogrup C, que va presentar un 38% d'aïllaments moderadament resistents a la penicil.lina, mentre que en el serogrup B només un 13% dels aïllaments ho eren. Aquests percentatges estan en consonància amb la resta d'aïllaments de l'Estat Espanyol, on dues terceres parts (67%) dels aïllaments de meningococ del serogrup C mostren una resistència moderada a la penicil.lina²⁹⁵.

En un 16% dels pacients es va constatar l'antecedent d'haver pres antimicrobians abans del diagnòstic d'MM, principalment per a tractar una suposada infecció de vies respiratòries altes. Lògicament, aquest fet va retardar la consulta dels pacients als centres sanitaris, per la qual cosa l'ICT fou significativament més llarg. Tanmateix, l'antibioteràpia prehospitalària dels pacients del nostre estudi no va incidir en el rendiment dels cultius microbiològics, en contra de l'opinió d'alguns autors⁶⁶⁶, per bé que en aquests treballs s'analitzen meningitis d'altres etiologies i no només meningocòcciques. En el cas de l'MM, l'administració d'antimicrobians empíricament s'ha demostrat abastament eficaç per a modificar l'evolució clínica i reduir el nombre de complicacions^{273,667}, encara que en el nostre treball no es van poder constatar diferències significatives en l'aparició de complicacions ni seqüeles entre els pacients que havien rebut antimicrobians prèviament i els que no n'havien rebut, probablement pel fet d'ésser una mostra massa reduïda.

c) **EL POLIMORFISME DEL FcγRIIA I LES CARACTERÍSTIQUES MICROBIOLÒGIQUES DE LA SOCA INFECTANT.**

La distribució dels al·lotips del FcγRIIA no es va veure influenciada ni pel serogrup ni pel serotip meningocòccic causant de la infecció, talment com ja havien descrit prèviament els investigadors holandesos i russos^{196,197}. Així mateix, no hi va haver diferències de distribució dels al·lotips FcγRIIA respecte dels meningococs amb moderada resistència a la penicil·lina, o dels que eren totalment sensibles. Ni l'eficàcia de l'antibioteràpia pre-diagnòstica ni la idoneïtat del tractament empíric no van veure's influenciades per la distribució dels al·lotips del FcγRIIA. Com a conclusió es pot afirmar que l'absència de diferències entre aquests cinc paràmetres microbiològics analitzats és un element que ratifica l'homogeneïtat dels pacients, encara que la soca de meningococ causant de la infecció tingui característiques microbiològiques diferents i, per tant, se'n garanteix totalment la comparabilitat.

6. EVOLUCIÓ I COMPLIACIONS.

a) CARACTERÍSTIQUES GENERALS DE LES COMPLIACIONS.

La incidència total de complicacions a la nostra mostra fou del 37% (54 pacients en total), un percentatge semblant al 40% de complicacions que van descriure els investigadors russos en el seu treball¹⁹⁷. El nombre de complicacions es va associar estadísticament, com era esperable, a les formes clíniques i microbiològiques de pronòstic pitjor, és a dir, a formes agudes i fulminants quant a clínica, i a la septicèmia quant a forma microbiològica.

La incidència global de complicacions neurològiques (CN) és més baixa en l'afectació meníngia per meningococ que en altres meningitis bacterianes, especialment les provocades per pneumococ o per *H. influenzae*³. Els estudis experimentals demostren una capacitat més gran d'aquests dos darrers gèrmens, especialment el pneumococ, per a induir una resposta inflamatòria a l'ESA i, en conseqüència, un major nombre de complicacions⁶⁶⁸. Al nostre treball la incidència global de complicacions neurològiques fou del 14%. La més freqüent fou el coma (8%), seguida de les convulsions (6%), la focalitat neurològica tardana (2%) i l'afectació de parells cranials (1.3%). Són percentatges baixos, similars als descrits en altres sèries de pacients amb MM^{151,251}.

El procés d'envelliment comporta una pèrdua progressiva de neurones, per la qual cosa és previsible un major nombre de CN en els pacients ancians amb afectació meníngia que entre els joves. La literatura mèdica reflecteix un increment de CN entre els pacients amb més edat respecte dels més joves^{180,669}. Un cop més cal fer remarca en el fet que aquestes sèries inclouen meningitis bacterianes de totes les etiologies i que el meningococ no és el germen predominant en edats avançades. Així, al nostre estudi, l'edat dels pacients no va influir en el desenvolupament de cap de les CN, un fet totalment comprensible en tant que els pacients ancians suposaven només el 6% del total de pacients.

Una característica freqüent de les CN fou l'associació estadística amb altres complicacions, tant neurològiques com extraneurològiques. L'explicació a aquest fet és lògica: la complicació reflecteix una resposta inflamatòria molt més accentuada a nivell de l'ESA la qual, a la vegada, és indicativa d'una major concentració de LOS bacterià i citocines, tant a nivell de l'LCR com de la sang⁶⁷⁰. Per altra banda, aquest major grau de resposta inflamatòria fa predir també un major percentatge de positivitat dels estudis microbiològics i dels paràmetres cito-bioquímics. En el nostre estudi aquestes diferències només es van palesar en el cas de les convulsions. És probable que el nombre reduït de pacients per a cada complicació no assolís el potencial estadístic suficient per a observar una diferència significativa.

Finalment, les CN van condicionar significativament l'aparició de seqüeles neurològiques. El risc fou molt més accentuat entre els que van patir alteracions focals que entre els malalts amb coma o convulsions. L'explicació rau en el fet que un trastorn neurològic focal aparegut en la fase aguda de la malaltia reflecteix una lesió neuronal, sovint irreversible, mentre que el coma o les convulsions són el resultat d'una afectació més difosa del sistema nerviós central en la qual hi intervé, a més de la inflamació de l'ESA, altres mecanismes extracerebrals, com els trastorns hidroelectrolítics o les alteracions hemodinàmiques. Òbviament, les CN van empitjorar el pronòstic dels pacients estudiats, tant per l'associació a altres complicacions com pel major nombre de seqüeles (amb les quals la relació era estadísticament significativa). Les CN també van tenir una implicació clara en els dos casos letals de la nostra sèrie, per bé que aquesta letalitat tan reduïda no permetés de fer una inferència estadística global.

El desenvolupament de complicacions extraneurològiques (CEN) empitjora el curs clínic i el pronòstic dels pacients amb MM. De totes elles el xoc és el que comporta un pronòstic pitjor^{260,663}. Una tercera part dels pacients del nostre estudi van presentar una o més d'una CEN vital. El xoc fou la complicació més prevalent (25% dels pacients) i la resta de CEN (insuficiència respiratòria aguda, insuficiència renal aguda, CID, rabdomiòlisi) van aparèixer estretament relacionades amb el xoc. L'aparició de CEN es va relacionar significativament amb les formes septicèmiques, d'acord amb els resultats trobats per altres autors³²⁶. Analtzades globalment, les CEN també es van relacionar amb un estat clínic pitjor a l'ingrés: hipotensió, alteració del nivell de

consciència, diàtesi hemorràgica. Totes aquestes troballes clíniques identifiquen els efectes sistèmics de la infecció meningocòccica, originats primàriament a causa de l'alliberament massiu de fragments de LOS i de citocines a la circulació sanguínia, que comporten posteriorment una hipoperfusió tissular i, en conseqüència, alteracions metabòliques greus.

Com en el cas de les CN, les CEN també es presenten associades entre elles, circumstància totalment comprensible, en tant que tenen un origen patogènic comú (p. ex.: septicèmia que provoca xoc) i sovint formen part de la mateixa seqüència fisiopatològica (p. ex.: el xoc provoca hipoperfusió tissular cerebral, causant coma i insuficiència respiratòria aguda; al múscul, causant rabdomiòlisi i insuficiència renal, etc.).

El desenvolupament de xoc sèptic comporta per ell mateix un mal pronòstic a qualsevol tipus d'infecció, amb una taxa de mortalitat que arriba al 50%⁶⁷¹. La presència de xoc o altres CEN associades va empitjorar significativament el pronòstic dels pacients estudiats, tant per la pròpia lesió o alteració que la complicació comporta (sagnat en la CID, infecció pulmonar en la depressió respiratòria o del sensori) com per l'increment significatiu de seqüeles que van patir aquests pacients. La presència de xoc també s'ha demostrat com a factor de mal pronòstic en altres estudis sobre MM⁶⁶³.

Les complicacions tardanes, de base immunològica, van aparèixer amb una freqüència significativament més alta a la gent de més edat i van afectar el 9% de pacients. És una incidència similar a la d'altres sèries publicades: Wong *et al.* van trobar un 6% d'artritis en una sèrie de 100 casos d'MM⁶⁶³. Tanmateix, les complicacions tardanes no van tenir incidència a nivell de pronòstic o seqüeles, tal i com ja s'havia vist prèviament en altres treballs²⁶⁰.

b) EL POLIMORFISME DEL FcγRIIA I LES COMPLICACIONS.

El nostre treball va demostrar una relació estadística clara entre els al·lotips del polimorfisme FcγRIIA i l'aparició de complicacions. En consonància amb les troballes descrites per Platonov, els pacients amb al·lotip R/R131 tenien una major predisposició

a patir complicacions, tant neurològiques (CN) com extraneurològiques (CEN), en contrast amb els pacients amb al·lotip H/H131. Les diferències foren molt més evidents en comparar els homozigots (R/R versus H/H), amb un risc 4 vegades superior a patir complicacions per als R/R131, que en analitzar els homozigots R/R respecte dels heterozigots (R/H), en què el risc passava a ser 2 vegades superior. Cal remarcar un cop més les diferències de criteri entre els dos treballs. En el nostre estudi, per a avaluar la implicació dels polimorfismes en l'evolució de la malaltia es van considerar únicament les complicacions de risc vital, que poguessin estar implicades directament en un possible desenllaç fatal de l'MM, mentre que Platonov i els seus col·laboradors van considerar com a complicació tant els esdeveniments de risc vital (xoc sèptic, edema cerebral) com les complicacions tardanes de base immunològica (artritis). L'existència de diferències significatives en els diferents al·lotips malgrat aquestes restriccions de criteri és una dada més que avala la hipòtesi del genotip R/R131 com a factor de risc genètic per a patir evolucions més complicades de l'MM.

7. SEQÜELES.

a) CARACTERÍSTIQUES GENERALS DE LES SEQÜELES.

La incidència de seqüeles del nostre estudi ha estat del 25%, un percentatge sensiblement superior del que descriuen altres treballs, en què el nombre de seqüeles oscil·la des de l'11% al 19%^{141,326}. L'aparició de seqüeles va també íntimament lligada als factors de mal pronòstic, com la diàtesi hemorràgica, els signes neurològics focals o l'edat superior als 60 anys. Altres factors, com l'estat previ del pacient (sà) o l'antibioteràpia pre-ingrés, també són decisius en l'aparició de seqüeles^{151,273}.

La forma clínica d'MM va condicionar l'aparició de seqüeles. Els pacients amb afectació menínigia van presentar un percentatge superior de seqüeles que els pacients amb septicèmia aïllada, en consonància amb altres estudis publicats¹⁵¹.

L'aparició de seqüeles neurològiques (SN) es va relacionar de manera directa amb l'edat: només el 5% de pacients menors de 15 anys van patir SN mentre que aquest percentatge es va quadruplicar en el col·lectiu de majors de 60 anys (22% de SN), tal i com ja s'havia demostrat prèviament¹⁵¹. Clínicament, l'aparició de SN va relacionar-se amb alguns paràmetres que tradueixen una major resposta inflamatòria a nivell del SNC: la presència de cefalea, de signes neurològics focals, d'hiperproteïnorràquia o de pleocitosi a l'LCR.

A diferència de les SN, les seqüeles extraneurològiques (SEN) no es van relacionar amb l'edat ni, òbviament, amb l'alteració de paràmetres de l'LCR. Les úniques dades clíniques amb una relació directa amb el desenvolupament de SEN foren les alteracions hemostàtiques (diàtesi), la hipotensió arterial i l'alteració del nivell de consciència en el moment d'ingrés, en tant que són dades que també influeixen en un curs evolutiu més complicat de la malaltia. La leucopènia, la trombopènia i les alteracions de l'hemostàsia són les alteracions sanguínies que van demostrar una relació directa amb l'aparició de SEN. La primera d'elles es va associar, a més, a un pronòstic pitjor.

En estudis previs s'havia conclòs que el nombre de seqüeles va íntimament lligat al nombre de complicacions^{151,197}. Al nostre treball els pacients que van desenvolupar complicacions neurològiques tenien un risc gairebé 9 vegades superior a desenvolupar SN que la resta de pacients. Aquesta associació entre complicacions i seqüeles es va mantenir també a nivell extraneurològic i les SEN foren més freqüents en aquells pacients que havien presentat CEN durant la seva evolució. De totes elles destaca l'associació amb el xoc: els pacients que van desenvolupar xoc durant el curs clínic tenien un risc 11 vegades superior a desenvolupar SEN que els que no van presentar aquesta complicació.

b) EL POLIMORFISME DEL Fc γ RIIA I L'APARICIÓ DE SEQÜELES.

El nostre treball no va trobar diferències significatives en la distribució dels al·lotips respecte de les seqüeles. Els pacients amb genotip R/R131, tot i tenir una incidència més gran de formes clíniques més greus, un nombre major de complicacions i una puntuació pronòstica significativament pitjor, no van presentar un major nombre de seqüeles. L'explicació probable a aquesta absència de diferències significatives en l'aparició de seqüeles entre els diferents al·lotips pot basar-se en el fet que la major part dels pacients del nostre estudi són joves (< 15 anys) i, com ja s'ha comentat anteriorment, l'aparició de seqüeles va estretament lligada a l'edat dels pacients, de manera que si es comparen els diferents grups d'edat, el risc d'aparició de seqüeles és 5 vegades superior en el grup d'adults i fins a 10 vegades superior en els majors de 60 anys, respecte del joves (< 15 anys)¹⁵¹.

8. PRONÒSTIC.

a) CARACTERÍSTIQUES GENERALS DEL PRONÒSTIC.

Per a conèixer la importància pronòstica d'ésser portador d'un o altre fenotip FcγRIIA es va utilitzar l'escala de puntuació pronòstica descrita i validada pel Grup de Vigilància de la Malaltia Meningocòccica de Barcelona²⁶⁹. Aquesta escala és fàcilment aplicable a la capçalera del malalt en el moment d'ingressar i atorga un pronòstic dolent si la puntuació és ≥ 1 , amb un risc de mort del 27%, el 73% i el 100% si la puntuació obtinguda és 1, 2 o ≥ 3 , respectivament. Si la puntuació obtinguda és de 0 o -1 el risc de mort cau fins al 2.3% i el 0%, respectivament²⁶⁹. Aplicant aquesta escala de puntuació un terç dels pacients del nostre estudi tenien un mal pronòstic en el moment d'ingressar. La presència de convulsions a l'ingrés també va empitjorar el pronòstic, així com la leucopènia, el coma i les complicacions extraneurològiques (com el xoc, la insuficiència respiratòria aguda, la insuficiència renal aguda o la rabdomiòlisi) (Taula 60, pàg. 280).

Els esforços dels investigadors clínics per establir uns criteris pronòstics senzills i d'aplicació ràpida han motivat l'aparició d'un ventall de classificacions pronòstiques a la literatura mèdica (taula 16, pàg. 89), no sempre validades en un gran nombre de pacients, fet que en resta fiabilitat i eficàcia. Si s'analitzen i es comparen individualment els diferents indicadors de mal pronòstic els resultats són fins i tot en alguna ocasió contradictoris.

La hipotensió *per se*, descrita com a factor de mal pronòstic en el *Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score* del treball clàssic de Sinclair³³⁴ i per altres autors^{336,338}, no s'ha demostrat en els nostres pacients com a factor de mal pronòstic, si no va associada als altres signes definitoris de xoc, com l'oligo-anúria o els signes d'hipoperfusió perifèrica. Els treballs de Sinclair *et al.*³³⁴, Tuysuz *et al.*³³⁶ i Flaegstad *et al.*³³⁷ coincideixen a considerar l'extensió de les petèquies com a factor de mal pronòstic, mentre que ni en el treball de Wong *et al.*⁶⁶³, sobre 100 pacients amb MM ni en els nostres pacients aquesta dada clínica no va suposar un pronòstic pitjor. Cap dels paràmetres descrits pel *Neisseria Sepsis Index (NESI)* de Nurnberger *et al.*³³⁸ (freqüència cardíaca, mitjana de TA, hemorràgia subcutània, excés de base negatiu) no

es va associar a mal pronòstic en el nostre estudi. Kornelisse *et al.*³³⁹ va establir una classificació pronòstica basada en paràmetres bioquímics senzills (nivells de proteïna C reactiva, hipokalièmia, trombopènia i excés de base negatiu). Al treball de Wong *et al.* la trombopènia també s'associava a mal pronòstic. En canvi, estudis més recents posen en dubte el valor del recompte inicial de plaquetes com a factor de mal pronòstic²⁵⁸. Pel que fa a la resta de paràmetres, no es va poder constatar una associació d'aquests amb el pronòstic pitjor dels nostres pacients.

On sí que hi ha una coincidència entre els nostres resultats i els estudis precedents^{334,336,337} és en l'alteració del nivell de consciència i l'aparició de coma com a factor de mal pronòstic. A més, la presència de convulsions a l'ingrés també fou un indicador de pronòstic pitjor, dada que coincideix amb els resultats previs de Wong *et al.*⁶⁶³. A nivell analític, el recompte leucocitari en sang normal o baix es va consolidar com a indicador de mal pronòstic, tal i com s'havia descrit ja en altres treballs sobre MM^{257,663}.

En el nostre treball els pacients amb MM per serogrup C i els que tenien un nivell més elevat de proteïnes a l'LCR van obtenir una puntuació pronòstica significativament pitjor. El segon paràmetre estaria lligat al fet ja comentat d'una major expressió inflamatòria a nivell del SNC i, en concret, de l'espai subaracnoïdal. La relació del serogrup C amb un pitjor pronòstic podria explicar-se tant per l'increment d'incidència que aquest serogrup ha sofert en els darrers anys com pels treballs recents que apunten a l'aparició de soques més virulentes i amb un índex més alt de resistència a betalactàmics dels meningococs d'aquest serogrup^{144,295}.

b) EL POLIMORFISME DEL FcγRIIA I EL PRONÒSTIC EN LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA.

Els pacients amb al.lotip R/R131 van obtenir una puntuació pronòstica significativament pitjor que els altres al.lotips. El 65% de pacients R/R131 (30 de 46) van puntuar ≥ 1 punt, xifra que contrasta amb el 19% dels pacients amb al.lotip H/R131 (13/67) i amb el 16% (5 de 32) dels que tenien l'al.lotip H/H131 que van obtenir aquesta puntuació. Els pacients amb un genotip R/R131 van tenir un risc 8 vegades

superior a presentar un pronòstic pitjor (≥ 1 punt) que els altres genotips a l'escala pronòstica utilitzada. Les nostres dades, per tant, concorden plenament amb els treballs previs de Bredius i Platonov, i confirmen un pitjor pronòstic en l'evolució de l'MM en els malalts amb al·lotip R/R131.

Com a conclusió final, doncs, és pot afirmar que el polimorfisme del Fc γ RIIA no influeix el risc d'adquisició de la malaltia meningocòccica però sí, en canvi, que té un paper cabdal tant en l'aparició de formes més greus (major incidència de formes fulminants i septicèmiques) com en l'aparició de més complicacions i en un pronòstic global pitjor. En el nostre estudi no hem pogut confirmar la seva implicació en l'aparició de seqüeles, tot i que en la distribució dels al·lotips es pot observar un percentatge d'homozigots per a l'al·lel de baixa afinitat (R/R131) clarament superior al percentatge d'homozigots per a l'al·lel d'alta afinitat (H/H131). Per tant, el polimorfisme del Fc γ RIIA es converteix en un factor de risc intrínsec a l'hoste per a una major gravetat i un pitjor pronòstic de la malaltia meningocòccica en pacients portadors del genotip R/R131. En definitiva, identificar a aquests pacients amb risc de desenvolupar formes més greus de malaltia meningocòccica hauria d'esdevenir un punt fonamental de cara a l'aplicació d'estratègies més agressives, tant a nivell de prevenció primària (vacunacions) com per a evitar les complicacions un cop iniciada la malaltia (ingrés precoç en unitats de vigilància especial).

9. ELS POLIMORFISMES DEL TNF I EL PAI-1 I LA MALALTIA MENINGOCÒCCICA.

La resposta immunitària enfront les infeccions implica nombrosos mecanismes de defensa que interaccionen entre ells i constitueixen el nostre sistema immunitari (immunitat innata i adquirida). La identificació dels mecanismes moleculars i cel·lulars implicats en la resposta a la invasió dels patògens ha permès d'orientar la recerca de variants genètiques susceptibles de modificar la relació hoste-patogen. La descripció d'aquestes variants o polimorfismes, presents com a mínim a l'1% de la població hauria de permetre, així mateix, de poder explicar les diferències de sensibilitat individual a les infeccions.

Els estudis en animals així com els estudis en bessons o nens adoptats han bastit unes bases racionals sòlides per a pensar en la importància dels factors genètics en la susceptibilitat a les infeccions. El paper d'aquests factors és preponderant, essencialment en la desestabilització dels equilibris fisiològics fràgils, tals com la cascada immuno-inflamatòria o el control de la coagulació⁶⁷².

Tot i que l'objectiu del nostre treball fou l'estudi del polimorfisme implicat en el reconeixement dels patògens, el FcγRIIA, en pacients amb malaltia meningocòccica, es va voler aprofitar també la mateixa cohort de pacients per analitzar els dos altres polimorfismes que s'han implicat en la gènesi de les infeccions greus: els polimorfismes del TNF i el del PAI-1. S'ha descrit que una variant del promotor del TNFα, responsable d'una producció exagerada d'aquesta citocina pro-inflamatòria, està associada a un augment de morbiditat i mortalitat de moltes malalties infeccioses greus. Així mateix, un polimorfisme situat al promotor del gen del PAI-1 i responsable d'una disminució de la fibrinòlisi fisiològica sembla un factor de mal pronòstic en les sèpsies meningocòcciques i en els traumatismes greus⁶⁷². En el nostre treball vam portar a terme l'anàlisi d'ambós polimorfismes tant en els 145 pacients amb MM com en els 290 controls, el resultat de la qual vam comparar amb les dades més recents publicades per altres equips d'investigadors.

a) EL POLIMORFISME DEL TNF.

El TNF alfa és una de les principals citocines pro-inflamatòries implicades en la fisiologia del xoc sèptic i la porpra fulminant meningocòccica^{328,571}. L'alliberament de TNF per part dels fagòcits mononuclears s'activa per la presència del lipo-oligo-sacàrid i desencadena una resposta inflamatòria inicialment beneficiosa per a l'organisme. Quan la producció sistèmica de TNF α és exagerada s'esdevé el xoc sèptic i la fallida multiorgànica. Tanmateix, l'alliberament de TNF α per part de l'endotoxina és una resposta de l'hoste amb una gran variabilitat entre els diferents individus, tal i com s'ha pogut determinar *in vivo* i *ex vivo*^{563,673}. Aquesta diversitat en la síntesi i alliberament del TNF α fa pensar en un sistema de regulació innat del propi hoste i, per tant, és la resposta innata del TNF la que determina l'evolució dels processos infecciosos i, en concret, la malaltia meningocòccica⁵⁶³. En la fase aguda els pacients amb malaltia fulminant i amb els nivells més elevats d'endotoxina i TNF són també els que tenen més probabilitat de morir. En canvi, s'ha vist com mesos després de la infecció meningocòccica, els supervivents de les formes fulminants tenen una producció més baixa de TNF, així com una resposta més feble d'alliberament d'aquesta citocina a l'estimulació *ex vivo* que els pacients amb formes moderades de la malaltia⁵⁶³. Sembla que en aquest pacients existeix un perfil genètic de citocines anti-inflamatòries que pot contribuir a l'evolució fatal de la malaltia, i que consistiria en una baixa producció de TNF α i una producció molt elevada d'IL-10. Els pacients i llurs respectius familiars amb les dues característiques són els que acumularien el màxim risc d'evolució fatal⁵⁸⁰.

La clau de la discussió rau en conèixer quins mecanismes genètics contribueixen a regular la producció de TNF α per sobre de l'estimulació amb el lipo-oligo-sacàrid. Les discussions se centren en l'estudi del polimorfisme genètic situat a la posició 308 del promotor del gen del TNF α i que dóna lloc a dos al·lels: el TNF1 i el TNF2. Mentre que per a alguns autors la implicació del TNF2 en un pronòstic pitjor de l'MM i, en general, de tots els processos infecciosos és clara^{195,577} per a altres no s'ha pogut demostrar aquesta associació^{580,674}. L'altre polimorfisme de la regió promotora del TNF α , que afecta la posició -238 i també està constituït per la substitució d'una G per una A⁶⁷⁵, té una implicació funcional encara més discutida, motiu pel qual no

s'investiga en aquest treball⁶⁷⁶. Únicament s'esmenta alguna publicació en la qual ha demostrat diferències significatives en grups aïllats de població (taula 35, pàg. 189).

A la taula 71 es reflectia com la distribució del genotip del FcγRIIA a la població sana mostra una clara uniformitat de distribució entre les poblacions d'ètnia caucàsica, en què hi ha un percentatge considerable dels genotips de baixa afinitat (R/R131), ben diferenciada de les poblacions orientals, que tenen un predomini absolut de les formes d'alta afinitat (H/H131). Ben al contrari, els estudis que comparen els genotips del TNF en mostres de població sana ofereixen una distribució totalment diversificada i heterogènia, tant en la comparació dels mateixos grups ètnics com en ètnies diferents, tal i com com es reflecteix a la **taula 72**. La disparitat de resultats també afecta els pacients amb MM, amb alguns treballs que mostren una distribució d'al·lotips significativament diferents i altres no. Aquesta diversitat poblacional interfereix, sens dubte, en la comparabilitat entre mostres i, per tant, condiona

Taula 72. Prevalença dels al·lotips TNF entre la població sana i en pacients amb malaltia meningocòccica descrita a diferents països				
País (n) [Ref.]	Allotip TNF			Valor P
	TNF1/TNF1	TNF1/TNF2	TNF2/TNF2	
	Controls sans			
Holanda (n = 88) [580]	50 (57)	34 (39)	4 (4)	0.0004
EEUU (n = 279) [594]	187 (67)	80 (29)	12 (4)	0.0085
Alemanya (n = 99) [592]	73 (74)	20 (20)	6 (6)	0.4737
Suècia (n = 51) [598]	37 (72)	14 (28)	0 (0)	0.3561
Índia (n = 160) [591]	151 (94)	9 (6)	0 (0)	0.0001
EEUU (caucàsics) (n = 199) [600]	142 (71)	57 (29)	0 (0)	0.1215
Taiwan (n = 220) [601]	180 (82)	27 (12)	13 (6)	0.0036
Espanya (n = 290) [PE]	226 (78)	59 (20)	5 (2)	-----
	Pacients amb malaltia meningocòccica			
Holanda (n = 98) [195]	65 (66)	30 (31)	3 (3)	0.2162
Holanda (n = 184) [580]	108 (59)	70 (38)	6 (3)	0.003
Gran Bretanya (n = 245) [535]	162 (66)	78 (32)	5 (2)	0.0829
Espanya (n = 145) [PE]	111 (77)	31 (21)	3 (2)	-----

Les dades entre parèntesi són percentatges. PE = present estudi. Els valors de P fan referència a la comparació entre Espanya (PE) i els altres països tant per als controls com per als pacients. Adaptat de Ref. 195, 535, 580, 591, 592, 594, 598, 600, 601.

qualsevol interpretació sobre la implicació del polimorfisme del TNF en una determinada malaltia.

Al nostre estudi, la distribució de genotips del polimorfisme del TNF - TNF1/TNF1, TNF1/TNF2 i TNF2/TNF2- fou del 77%, 21% i 2% respectivament per als pacients, i 78%, 20% i 2% respectivament per als controls. Són percentatges equiparables als que es descriuen a la literatura⁵⁷⁴. El nostre treball no va trobar diferències significatives entre pacients amb MM i controls, punt en el qual coincideix amb el treball de Nadel *et al.*¹⁹⁵.

A diferència dels investigadors britànics encapçalats per Nadel, en els nostres pacients no vam poder establir la implicació del polimorfisme del TNF1/TNF2 ni en la forma clínica de l'MM, ni en la forma microbiològica, ni en l'evolució, ni en el pronòstic, ni en l'aparició de seqüeles. En cap d'aquests paràmetres no es van demostrar diferències significatives entre els pacients posseïdors de l'al·lel TNF2 i la resta de pacients, així com en l'anàlisi de cada genotip aïlladament, tal i com es descriu a les taules 66 i 67 (pàg. 294 i 295). Les nostres troballes són, doncs, similars a les descrites prèviament pels investigadors holandesos encapçalats per Rudi R.G. Westendorp⁵⁸⁰, així com els resultats més recents obtinguts per un altre grup d'investigadors britànics dirigits per Robert C. Read⁵³⁵. Així, *en els nostres pacients, el polimorfisme del TNF no va influir ni en l'adquisició de la malaltia meningocòccica ni tampoc en l'evolució ni el pronòstic d'aquesta.*

b) EL POLIMORFISME DEL PAI-1.

El dipòsit intravascular de fibrina i la formació de microtrombus en diversos òrgans són les principals troballes del xoc sèptic meningocòccic, la forma clínica més greu de malaltia meningocòccica. L'endotoxina circulant activa la coagulació a través de la via extrínseca, que origina la coagulació intravascular. El balanç entre les propietats coagulants i anticoagulants de la resposta de l'hoste pot determinar si s'esdevé o no la coagulació intravascular disseminada (CID) i, com a resultat, el xoc sèptic i la fallida multiorgànica. Sembla clar que les alteracions hereditàries a la via de

la proteïna C, la proteïna S i l'antitrombina no es relacionen amb el desenvolupament del xoc sèptic⁶⁶⁷.

De manera natural, el sistema fibrinolític propi de l'organisme neutralitza la formació de microtrombus, a través de l'alliberament tissular d'activador del plasminogen (PA) i de plasmina. Aquesta fibrinòlisi natural pot ésser neutralitzada a causa de nivells elevats de l'inhibidor de l'activador del plasminogen tipus 1 (PAI-1), que origina un estat procoagulant i pot agreujar les conseqüències de la infecció meningocòccica^{547,672}. Els pacients amb xoc sèptic meningocòccic tenen nivells molt elevats de PAI-1, i els nivells més elevats de PAI-1 s'han associat a una evolució clínica més greu i tenen una relació clara amb la mort per aquest quadre clínic⁵⁴⁶.

El PAI-1 se sintetitza principalment en les cèl·lules endotelials, en els hepatòcits i en les plaquetes. La seva concentració plasmàtica s'incrementa en presència d'IL-1 β i TNF α . El promotor del gen del PAI-1 té un polimorfisme funcional a la posició -675. Una inserció (5G) o una delecció (4G) d'una base de guanina en aquesta posició s'ha associat a concentracions elevades de PAI-1 al plasma⁵⁴⁹.

Dos equips d'investigadors holandesos han estudiat la implicació clínica d'aquest polimorfisme en la malaltia meningocòccica. Per una banda, Westendorp i els seus col·laboradors van arribar a la conclusió que els pacients portadors del genotip 4G/4G tenien un risc sis vegades superior de desenvolupar xoc sèptic (enfront a meningitis) en comparació amb els altres genotips⁵⁴⁷. Per altra banda, Hermans i els seus col·laboradors van trobar que els pacients amb genotip 4G/4G tenien concentracions plasmàtiques de PAI-1 molt superiors a les que presentaven els portadors dels genotips 4G/5G o 5G/5G (mitjana 1051 ng/ml versus 436 ng/ml) i a més, els pacients 4G/4G tenien un risc de mort fins a 5 vegades superior que els portadors dels altres genotips⁵³⁴. En aquest segon treball es confirmen, a més, les dades prèvies que indicaven que els nivells de PAI-1 al plasma es correlacionen tant amb la forma clínica de l'MM (més elevats en la sèpsia que en la meningitis) i en l'evolució, de manera que la concentració plasmàtica de PAI-1 dels que van morir fou significativament més alta que en els supervivents (2448 ng/ml versus 370 ng/ml de mitjana). En el mateix sentit d'aquests dos equips d'investigadors, un treball recent sobre el polimorfisme 4G/5G portat a terme en 61 pacients amb politraumatisme greu

sembla confirmar que els portadors del genotip 4G/4G desenvolupaven un percentatge superior de fallida multiorgànica i tenien una mortalitat superior que els altres dos genotips⁵⁵⁷. És important d'assenyalar, però, que l'estudi de Hermans està compost per dues cohorts de pacients (37 d'Holanda i 138 del Regne Unit) i que no es va poder demostrar una associació significativa entre la delecció 4G i la mortalitat per sèpsia meningocòccica a la cohort més petita (holandesa), fet que subratlla la necessitat de realitzar estudis més extensos i que cal prudència i cautela a l'hora d'aplicar els resultats obtinguts d'una població concreta respecte d'una altra, com ja han fet notar alguns autors posteriorment⁵⁷⁴.

Els percentatges de distribució dels genotips 4G/4G, 4G/5G i 5G/5G del nostre estudi foren del 29%, 49% i 22% respectivament, per als pacients, i del 22%, 51% i 27% respectivament, per als controls. Són valors comparables als de sèries similars publicades a la literatura mèdica, tal i com es reflecteix a la **taula 73** de la pàgina següent. El nostre estudi no va demostrar diferències significatives entre pacients i controls, en consonància amb les troballes prèvies de Hermans i Westendorp^{534,547}. La **taula 73** també resumeix la distribució del polimorfisme 4G/5G a diversos països, tant en persones sanes com en pacients amb MM. A diferència del polimorfisme del TNF, de distribució molt més heterogènia, les poblacions sanes estudiades no presenten, en general, diferències significatives en la distribució dels al·lotips 4G/5G, com tampoc no en presenten les poblacions amb malaltia meningocòccica. L'única excepció a aquesta norma la constitueixen les cohorts amb menys pacients (Ref. 557 per als controls i Ref. 534 per als pacients), fet que ressalta un cop més la necessitat de practicar els estudis sobre polimorfismes en mostres poblacionals grans. Cal remarcar també que les mostres poblacionals de la taula procedeixen de països europeus i són constituïdes essencialment per individus de raça caucàsica.

Taula 73. Prevalença dels al·lotips PAI-1 entre la població sana i en pacients amb malaltia meningocòccica descrita a diferents països.				
País (n) [Ref.]	Al·lotip PAI-1			Valor P
	4G/4G	4G/5G	5G/5G	
Controls sans				
Itàlia (n = 1362) [678]	345 (25)	669 (49)	348 (26)	0.2741
Holanda (n = 131) [547]	35 (27)	69 (53)	27 (20)	0.3157
Holanda (n = 137) [534]	35 (26)	70 (51)	32 (23)	0.6256
Gran Bretanya (n = 89) [534]	24 (27)	44 (49)	21 (24)	0.6
Alemanya (n = 205 ^a) [558]	62 (30)	96 (47)	47 (23)	0.1145
Alemanya (n = 32) [557]	13 (41)	14 (44)	5 (16)	0.053
Espanya (n = 100) [553]	21 (21)	52 (52)	27 (27)	0.9739
Espanya (n = 290) [PE]	64 (22)	148 (51)	78 (27)	-----
Pacients amb malaltia meningocòccica				
Holanda, pacients (n =50) [547]	13 (26)	27 (54)	10 (20)	0.8281
Holanda, familiars ^b (n = 183) [547]	48 (26)	96 (52)	39 (21)	0.8041
Holanda (n = 37) [534]	11 (30)	24 (65)	2 (5)	0.0546 ^c
Gran Bretanya (n = 138) [534]	35 (25)	71 (51)	32 (23)	0.7931
Espanya (n = 145) [PE]	42 (29)	71 (49)	32 (22)	-----

NOTA: les dades entre parèntesi són percentatges. PE: present estudi. ^a: tots els individus estudiats eren majors de 80 anys; ^b : familiars de primer grau de supervivents i morts de malaltia meningocòccica. ^c: només diferències significatives en considerar la cohort holandesa aïlladament, no quan s'analitza amb la cohort britànica conjuntament. Adaptat de Ref. 534, 547, 553, 557, 558, 678.

L'anàlisi de la implicació del polimorfisme del PAI-1 en l'evolució de l'MM en els nostres pacients va mostrar resultats totalment oposats als dels treballs de Hermans i Westendorp. En el nostre estudi no es va poder demostrar la implicació del polimorfisme del PAI-1 ni en la forma clínica o microbiològica de l'MM, ni en l'evolució ni en el pronòstic, tant en l'anàlisi dels portadors de l'al·lel 4G aïlladament com la del genotip 4G/4G, respecte dels altres genotips. La contradicció respecte del treball de Westendorp és clara, en tant que en els nostres pacients no es va poder relacionar el genotip 4G/4G amb l'aparició de xoc sèptic meningocòccic, per bé que els criteris de definició de les mostres eren diferents i que en el treball holandès les septicèmies suposaven un 46% del total de casos d'MM (enfrent el 32% nostre), com ja s'ha comentat anteriorment. Respecte del treball de Hermans, el reduït nombre de pacients morts de la nostra mostra (només 2 de 145) impedeix l'anàlisi de la implicació

del polimorfisme 4G/5G en la mortalitat per MM. De tota manera, el fet que en l'anàlisi aïllada de les dues cohorts de pacients de Hermans s'obtinguin resultats diferents donaria suport a les nostres troballes en el sentit que la implicació del polimorfisme del 4G/5G en l'evolució de l'MM és, si més no, discutible. Per tant, com en el cas del TNF, *en els nostres pacients el polimorfisme del PAI-1 no va influir ni en l'adquisició de la malaltia meningocòccica ni tampoc en l'evolució ni en el pronòstic d'aquesta.*

Com a conclusió final es pot afirmar que els estudis que analitzen la importància dels polimorfismes del PAI i del TNF com a factors de risc genètic en el desenvolupament de diverses malalties i, en concret, dels processos sèptics, com la septicèmia meningocòccica, s'han de considerar amb molta cautela, per dues raons fonamentals.

En primer lloc, la sèpsia altera l'expressió de centenars de gens en diversos teixits. A diferència del que passa amb altres malalties, com en l'anèmia de cèl.lules falciformes en què una única substitució d'un aminoàcid origina el canvi d'hemoglobina A de l'adult per hemoglobina S, en genètica humana no s'ha pogut identificar un sol o pocs gens l'expressió dels quals sigui determinant per a la predisposició o evolució dels estats sèptics. La sèpsia està influenciada per productes de molts gens que actuen alhora. La major part d'estudis estan enfocats a la investigació d'un o 2 components genètics. El nombre de polimorfismes implicats creix diàriament. Alguns d'ells tenen efecte funcional però en altres no s'ha vist cap efecte ni en el nivell de proteïnes ni en la seva qualitat. Per tant és important de ressaltar que l'associació a un marcador genètic està separada de la funció i la causa. Com més nous marcadors s'acumulen, la contribució independent de cadascun d'ells en un determinat procés disminueix⁵⁷⁴.

En segon lloc, les poblacions investigades en els diferents estudis no són extenses ni diverses. Un polimorfisme pot ser significant per a una població i no per a l'altra, per la qual cosa caldria portar a terme estudis poblacionals a gran escala per tal de poder extraure conclusions fiables.

Per tant, aquestes dues limitacions il.lustren la necessitat de trobar nous camins en l'estudi genètic de les malalties humanes. La presència de marcadors s'ha d'interpretar en el context d'altres marcadors genètics. La mida de les mostres, per altra banda, ha de ser gran (en el rang dels milers) per a poder validar les associacions entre les malalties i els marcadors genètics.

CAPÍTOL VI. CONCLUSIONS.

1. El polimorfisme del Fc γ RIIa (H/R131) no és factor de risc per a l'adquisició de la malaltia meningocòccica (MM).
2. La distribució dels al·lotips del Fc γ RIIa és independent de l'edat i del sexe dels pacients.
3. El genotip R/R131 és un factor de risc intrínsec de l'hoste per a desenvolupar les formes més greus de l'MM: formes fulminants (respecte del temps d'evolució) i formes septicèmiques (respecte de la Microbiologia).
4. El polimorfisme del Fc γ RIIa no influeix en les característiques microbiològiques de la soca meningocòccica que afecta un determinat individu.
5. El genotip R/R131 és un factor de risc intrínsec de l'hoste per a desenvolupar un major nombre de complicacions, tant neurològiques com extraneurològiques.
6. El genotip R/R131 és un factor de risc també per a un pitjor pronòstic global de l'MM. Els pacients amb genotip R/R131 tenen un risc 8

vegades superior a presentar un pitjor pronòstic que els portadors dels altres genotips (R/H131, H/H131).

7. El polimorfisme R/H131 del FcγRIIIa no influeix en l'aparició de seqüeles en els pacients amb MM.
8. La presència de convulsions a l'ingrés, l'aparició de coma, xoc, insuficiència respiratòria aguda, insuficiència renal aguda i rabdomiòlisi durant l'evolució van esdevenir factors de mal pronòstic en els pacients amb malaltia meningocòccica.
9. La infecció per meningococ serogrup C, el recompte leucocitari en sang ≤ 11000 leucos/mm³, i la proteïnorràquia elevada també es van identificar com a factors de mal pronòstic en els nostres pacients.
10. Els majors de 60 anys tenen un risc molt superior a patir infecció per meningococ del serogrup C que els menors d'aquesta edat.
11. Ni el polimorfisme 308G/A del TNF (TNF1/TNF2) ni el polimorfisme 4G/5G del PAI-1 no van influir en l'adquisició, evolució ni pronòstic dels nostres pacients amb malaltia meningocòccica.

CAPÍTOL VII. RESUM.

Objectius.

Determinar la freqüència relativa del polimorfisme del receptor FcγRIIIa en pacients amb malaltia meningocòccica, en comparació a la població general sense MM.

Determinar la freqüència relativa dels polimorfismes del TNF (308 A/G) i del PAI-1 (4G/5G) en els pacients amb MM en comparació a la població general sense MM.

Correlacionar la distribució dels polimorfismes del FcγRIIIa, del TNF i del PAI-1 amb les formes clíniques, evolució i pronòstic de la malaltia meningocòccica.

Disseny.

Estudi retrospectiu i prospectiu dels paràmetres clínics, microbiològics i immunològics dels pacients amb malaltia meningocòccica, i d'una població control sense MM, comparable quant a edat i sexe.

Àmbit de l'estudi.

Hospital general universitari de nivell III, situat en una àrea urbana.

Població estudiada.

Pacients de totes les edats amb malaltia meningocòccica comprovada microbiològicament, diagnosticada des del 1984 al desembre del 1995 (fase retrospectiva) i des del gener del 1996 al maig del 2001 (fase prospectiva).

Donants voluntaris de sang, de qualsevol edat a partir de l'edat legal de donació (16 anys), sense antecedents patològics d'interès i, en concret, sense antecedents d'infecció per bacteris encapsulats.

Principals variables estudiades.

Prevalença del genotip FcγRIIa-R/R131 en els pacients amb MM i a la població general sana. Prevalença d'aquest genotip en les formes clíniques i evolutives més greus de l'MM.

Prevalença de l'al·lel TNF2 i del genotip 4G/4G en els pacients amb MM i a la població general. Correlació amb l'evolució clínica de l'MM.

Resultats.

Es van incloure un total de 145 pacients amb malaltia meningocòccica, les dades dels quals es van comparar amb les de 290 controls sans randomitzats, en proporció 2:1 respecte del sexe. Cap dels pacients no havia presentat més d'un episodi de malaltia meningocòccica. La determinació d'immunoglobulines i complement fou normal en tots els pacients excepte en els dos que van morir, en els quals es va fer la determinació en fase aguda i els nivells foren més baixos. Es van recollir dades generals dels episodis de malaltia meningocòccica: manifestacions clíniques, dades microbiològiques i hematològiques, dades d'evolució, complicacions i pronòstic. Els resultats generals no mostren diferències remarcables amb la resta de treballs publicats a la literatura sobre malaltia meningocòccica.

La distribució d'al·lotips del FcγRIIa entre pacients i controls no va mostrar diferències significatives, ni globalment ni en l'anàlisi particular segons els grups d'edat o el sexe.

El 10% de casos van patir una forma fulminant de l'MM, mentre que en un 68% la presentació fou aguda i un 22% de pacients van tenir una forma subaguda de malaltia meningocòccica. En el 32% de pacients l'episodi fou en forma de septicèmia i en el 68% restant fou una meningitis sola o associada a meningococcèmia. Els pacients amb

formes fulminants tenien una sobrerepresentació del genotip R/R131 (60% de formes fulminants tenien aquest genotip, enfront el 31% de les formes agudes o el 22% de les subagudes, $p = 0.02$). Els pacients amb genotip R/R131 tenien, a més, un risc gairebé 3 vegades superior a desenvolupar septicèmia que els portadors dels altres dos al·lotips.

Cent-quatre pacients (72%) presentaven una infecció per meningococ del serogrup B, en 34 casos (24%) la infecció fou per meningococ del serogrup C i en els 6 restants (4%) es va aïllar un meningococ no serogrupable. En un pacient no es va poder aïllar germen i es va fer el diagnòstic per dades clíniques i de laboratori totalment compatibles amb malaltia meningocòccica. La distribució d'al·lotips del Fc γ RIIa no va mostrar diferències ni respecte del serogrup ni del serotip meningocòccic, ni tampoc amb la susceptibilitat a la penicil.lina. Totes les soques meningocòcciques eren sensibles a cefalosporines de tercera generació i només un 19% van mostrar una resistència moderada a la penicil.lina.

Cinquanta-quatre pacients (37%) van presentar algun tipus de complicació durant el curs evolutiu de la malaltia meningocòccica. Set pacients van presentar complicacions neurològiques soles, 33 van presentar complicacions extraneurològiques soles i 14 pacients van presentar ambdós tipus de complicacions. Els pacients amb al·lotip R/R131 van presentar el doble d'incidència de complicacions que els que tenien l'al·lotip H/R131 i una incidència de complicacions 4 vegades superior que els pacients amb l'al·lotip H/H131.

Dues tercers parts dels pacients (67%, 97 pacients) tenien una puntuació pronòstica bona (-1 o 0), mentre que els 48 restants tenien una puntuació de mal pronòstic (≥ 1): 21 pacients (15%) van puntuar 1, 23 pacients (16%) van puntuar 2, i 4 pacients (3%) van puntuar 3 a l'escala pronòstica utilitzada. La distribució dels al·lotips del Fc γ RIIa va influir en el pronòstic: el 65% de pacients (30 de 46) amb al·lotip R/R131 tenien una puntuació pronòstica ≥ 1 , en comparació amb el 19% (13 de 67) amb l'al·lotip R/H131, o el 15% dels que tenien l'al·lotip H/H131 ($p < 0.0001$).

A trenta-sis pacients es va constatar algun tipus de seqüela després de l'episodi de malaltia meningocòccica. Vuit d'ells (22%) van presentar seqüeles neurològiques, 20

(56%) tenien seqüeles extraneurològiques i els vuit restants (22%) presentaven ambdós tipus de seqüeles. La distribució d'al·lotips del polimorfisme del FcγRIIa no va influir en la presentació de seqüeles: l'al·lotip R/R131 no es va associar a un major nombre de seqüeles que els altres dos al·lotips.

No es van trobar diferències significatives en la distribució dels al·lotips del TNF ni del PAI-1 entre pacients de malaltia meningocòccica i controls. Així mateix, no es van trobar diferències significatives en la distribució d'aquests al·lotips (concretament la presència de l'al·lel TNF2 del TNF i el genotip 4G/4G del PAI) respecte de la forma clínica, evolució, pronòstic o aparició de seqüeles en els pacients amb malaltia meningocòccica.

Conclusions.

El polimorfisme del FcγRIIa no és un factor de risc per a l'adquisició de la malaltia meningocòccica, però sí que té importància en el curs clínic, evolució i pronòstic d'aquesta. El genotip R/R131 és un factor de risc intrínsec a l'hoste per a desenvolupar formes més greus (formes fulminants i septicèmiques) i amb un pronòstic global pitjor. El polimorfisme del FcγRIIa no és factor de risc per a desenvolupar seqüeles en la malaltia meningocòccica.

Els polimorfismes del TNF (TNF1/TNF2) i del PAI-1 (4G/4G) no són factor de risc ni d'adquisició de malaltia meningocòccica ni tampoc influencien en l'evolució i pronòstic d'aquesta.

CAPÍTOL VIII. BIBLIOGRAFIA.

1. Domingo P. Factores pronósticos en las meningitis bacterianas del adulto.[Tesi doctoral]. Introducció: *Historia*. Bellaterra: Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona, 1993: 2 – 25.
2. Vieusseux [G]. Mémoire sur la maladie qui a régné a Genève au printemps de 1905. *J Med Chir Pharmacol* 1805; 11:163 - 182.
3. Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. A: Mandell, GL, Bennett JE, Dolin D, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1896 – 1909.
4. Scholten RJ, Bijlmer HA, Poolman JT, Kuipers B, Caugant DA, Van Alphen L, Dankert J, Valkenburg HA. Meningococcal disease in The Netherlands, 1958 – 1990: a steady increase in the incidence since 1982 partially caused by new serotypes and subtypes of *Neisseria meningitidis*. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 237 – 46.
5. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 1993; 328 (1); 21 – 8.
6. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, Wenger JD. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States: an emerging threat. *JAMA* 1995; 273(5): 383 – 389.
7. Carnall D. Steep rise reported in meningococcal infections. *BMJ* 1996; 312 (7025): 202.
8. Girgis NI, Sippel JE, Kilpatrick ME, Sanborn WR, Mikhail IA, Cross E, Erian MW, Sutan Y, Farid Z. Meningitis and encephalitis at the Abbassia fever hospital, Cairo, Egypt, from 1966 to 1989. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48 (1): 97 – 107.
9. Sacchi CT, Tondella ML, Gorla MC, de Lemos PS, Melles CE, de Paiva MV et al. Genetic structure of *Neisseria meningitidis* serogroup C epidemic strains in South Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1995; 37 (4): 281 – 289.
10. Orren A, Caugant DA, Fijen CA, Dankert J, Van Schalkwyk EJ, Poolman JT, Coetzee GJ. Characterization of strains of *Neisseria meningitidis* recovered from complement-sufficient and complement-deficient patients in the Western Cape Province, South Africa. *J Clin Microbiol Sep* 1994; 32 (9): 2185 – 91.
11. Matthey A. Recherches sur une maladie particulière qui a régné à Genève en 1805. *J Med Chir Phar* 1806; 11: 243 – 253.
12. Hedrich AW. The movements of epidemic meningitis, 1915- 1930. *Public Health Rep* 1931; 46: 2709.
13. Danielson L, Mann E. The history of a singular and very mortal disease, which lately made its appearance in Medfield. *Medical and Agricultural Register* 1806; 1: 65 – 69.
14. North E. A treatise on a malignant epidemic commonly called spotted fever; interspersed on the nature of fever in general & c. and an appendix, in which is republished a number of essays written by different authors on this epidemic, with the addition of original notes: containing also a few original and selected cases, with clinical remarks. Nova York: T&J Swords, 1811.
15. Netter A, Debré R. Définition et historique. A: Netter A, Debré R, editors. La méningite cérébro-spinale. Paris: Masson et Cie, 1911: 1 – 10.
16. Hirsch A. Epidemic cerebro-spinal meningitis. A: Hirsch A, editor. Handbook of geographical and historical pathology. Vol 3 (Diseases of organs and parts). Traducció a l'anglès de la segona edició alemanya, per C. Creighton. Londres: The New Sydenham Society 1886: 547 – 594.
17. Cerebro-spinal meningitis (in Logrono and Ribafrecha, Spain) [medical news]. *Lancet* 1849; 2: 626.

18. Pastor Contreras I. Breve historia de la meningitis cerebral epidémica que en el mes de mayo y junio de 1849 se ha padecido en la ciudad de Viana: medios terapéuticos empleados en su tratamiento; lesiones anatómicas halladas en la inspección cadavérica ; y varias observaciones acerca de esta enfermedad. *El Eco de la Medicina* 1850; 2:861 – 862, 874 – 875, 883 – 885.
19. Chalmers AJ, O'Farrell WR. Preliminary remarks upon epidemic cerebrospinal meningitis as seen in the Anglo-Egyptian Sudan. *J Trop Med Hyg* 1916; 19: 101- 107.
20. Ledingham JCG. The bacteriology of epidemic cerebrospinal meningitis. A: MacAlister JYW, editor. *Proceedings of the Royal Society of Medicine. Vol 8 (session 1914 – 15). Part II (Section of Epidemiology and State Medicine)*. Londres: Longmans, Green & Co, 1915: 66 – 69.
21. Kass EH [Editor]. Comentari editorial a: North E. Concerning the epidemic of spotted fever in New England. Reprinted from "A treatise on a malignant epidemic commonly called spotted fever; interspersed on the nature of fever in general & c. and an appendix, in which is republished a number of essays written by different authors on this epidemic, with the addition of original notes: containing also a few original and selected cases, with clinical remarks", 1811. [Classics in infectious diseases]. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 811 – 816.
22. Koch R. Verfahrenen zur Untersuchung, zum Conserviren und Photographiren der Bacterine. *Beitr Biol Pflanzen* 1877; 2: 399 – 434.
23. Gram C. Ueber die isolirte Färbung der Schizomyceten in Schnitt-und Trockenpräparaten. *Fortschr Med* 1884; 2: 185 – 189.
24. Koch R. Die Aetiologie der Tuberculose. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1882; 19: 221 – 230.
25. Koch R. Ueber die Cholera-bakterien. *Dtsch Med Wochenschr* 1884; 10:725 – 728.
26. Fränkel A. Die Mikrokokken der Pneumonie. *Z Klin Med* 1886; 10: 426 – 429; 11: 437 – 458.
27. Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis cerebro-spinalis. *Fortschr Med* 1887; 5: 573 – 583 i 620 – 626.
28. Heubner O. Zur Aetiologie und Diagnose der epidemischen Cerebrospinal meningitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1896; 22: 423 – 424.
29. Albrecht H, Ghon A. Ueber die Aetiologie und phatologische Anatomie der Meningitis cerebrospinalis epidemica. *Wien Klin Wochenschr* 1901; 14: 984 – 996.
30. Elser WJ, Huntoon FM. Studies on meningitis. *Journal of Medical Research* 1909; 20 (new series, vol 15): 371 – 541.
31. Wynter WE. Four cases of tubercular meningitis in which paracentesis of the theca vertebralis was performed for relief of the fluid pressure. *Lancet* 1891; 3531: 981 – 982.
32. Quincke H. Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1891; 28: 929 – 933, 965 – 968.
33. Flügge C. Die im Hygienischen Institut der Königl. Universität Breslau Während der Genickstarre-Epidemie im Jahre 1905 ausgeführten Untersuchungen. *Klinisches Jahrbuch* 1906; 15: 353 – 372.
34. Andrewes FW. A case of acute meningococcal septicaemia. *Lancet* 1906; 1: 1172 – 1173.
35. Voelcker AF. Post-mortem table: general and acute specific diseases (abstract of post-mortem examination no. 26). A: The Middlesex Hospital. Reports of the medical surgical and pathological registrars for the year 1894. Londres: HK Lewis, 1895: 279.
36. Waterhouse R. A case of suprarenal apoplexy. *Lancet* 1911; 1: 577 – 578.

37. Friderichsen C. Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. Jahrbuch für Kinderheilkunde und Physische Erziehung 1919; 87 [NF Heft 2]: 109 – 125.
38. Martland HS. Fulminating meningococcal infection with bilateral massive adrenal hemorrhage (the Waterhouse-Friderichsen syndrome): with special reference to the pathology, the medicolegal aspects and the incidence in adults. Arch Pathol 1944; 37: 174 – 158.
39. Glover JA. Observations of the meningococcus carrier rate, and their application to the prevention of cerebrospinal fever. A: Medical Research Council, editor. Cerebrospinal fever. Studies in the bacteriology, preventive control, and specific treatment of cerebrospinal fever among the military forces, 1915 – 1919. Londres: His Majesty's Stationery Office, 1920: 133 – 172. (Medical Research Council Special Report Series no 50).
40. Stillé A. On the proper designation of the present epidemic (cerebro-spinal meningitis). Am J Med Sci 1865; 49: 121 – 127.
41. Foster M, Gaskell JF. Historical. A: Foster M, Gaskell JF, editors. Cerebro-spinal fever. Cambridge: Cambridge University Press, 1916: 1 – 12.
42. Worster-Drought C, Kennedy AM. Treatment. A: Worster-Drought C, Kennedy AM, editors. Cerebro-spinal fever: the etiology, symptomatology, diagnosis and treatment of epidemic-cerebro-spinal meningitis. Londres: A & C Black, 1919: 393 – 460.
43. Klemperer G, Klemperer F. Versuche über Immunisierung und Heilung bei der Pneumokokkeninfektion. Berl Klin Wschr 1891; 28: 833 – 835 / 869 – 875.
44. Kolle W, Wassermann A. Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningococcenserums. Dtsch Med Wochenschr 1906; 32: 609 – 612.
45. Jochmann G. Versuche zur Serodiagnostik und Serotherapie der epidemischen Genickstarre. Dtsch Med Wochenschr 1906; 32: 788 – 793.
46. Dopter C. Étude de quelques germes isolés du rhino-pharynx, voisins du meningocoque (parameningocoques). C R Soc Biol (Paris) 1909; 67: 74-76.
47. Flexner S, Jobling JW. An analysis of four hundred cases of epidemic meningitis treated with the anti-meningitis serum 1908; ? : 690 – 710.
48. Flexner S. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. J Exp Med 1913; 17: 553 – 576.
49. Blackfan KD. The treatment of meningococcus meningitis. Medicine (Baltimore) 1922; 1 : 139 – 212.
50. Dopter C. Sérothérapie antiméningococcique. A: Dopter C, editor. L'infection méningococcique. Paris: JB Baillière & fils, 1921: 413 – 508.
51. Norton JF, Gordon JE. Meningococcus meningitis in Detroit in 1928 – 1929. I Epidemiology. J Prev Med 1930; 4: 207.
52. French MR. Epidemiological study of 383 cases of meningococcus meningitis in the city of Milwaukee, 1927 – 1928 and 1929. Am J Public Health 1931; 21: 130.
53. Pizzi M. A severe epidemic of meningococcus meningitis in Chile, 1941 and 1942. Am J Public Health 1944; 34: 231 – 8.
54. Juarros C. Meningitis cerebrospinal epidémica. Revista Ibero-Americana de Ciencias Médicas 1910; 10: 1 – 6.

55. Marañón G, Ruiz Falcó A. Sobre la meningitis cerebrospinal contagiosa en España. *Revista Clínica de Madrid* 1913; 9: 121 – 138, 166 – 185.
56. Ruiz Falcó A, Blanco J. Una epidemia de meningitis cerebro-espinal contagiosa en Canet lo Roig. *Boletín del Instituto Nacional de Higiene de Alfonso XIII* 1917; 13: 245 – 248; 14: 7 – 38.
57. Long PH, Bliss EA. Para-amino-benzene-sulfonamide and its derivatives. Experimental and clinical observations on their use in the treatment of beta-hemolytic streptococcal infections: a preliminary report. *JAMA* 1937; 108: 32 – 37.
58. Schwentker FF, Gelman S, Long PH. The treatment of meningococcal meningitis with sulfanilamide. Preliminary report. *JAMA* 1937; 108: 1407 – 1408.
59. Goldring D, Hartmann AF, Maxwell R. Diagnosis and management of severe infections in infants and children: a review of experiences since the introduction of sulfonamide therapy. III. Meningococcal infections. *J Pediatr* 1945; 26: 1 – 31.
60. Scheld WM, Mandell GL. Sulfonamides and meningitis. *JAMA* 1984; 251: 791 – 794.
61. Daniels WB. Meningococcal infections. A: Havens WP Jr, editor. *Internal medicine in World War II. Vol 2 (Infectious Diseases)*. Washington, DC: Office of the Surgeon General, Department of the United States Army, 1963: 239 – 273.
62. Kuhns DM, Nelson CT, Feldman HA, Kuhn LR. The prophylactic value of sulfadiazine in the control of meningococcal meningitis. *JAMA* 1943; 123: 335 – 339.
63. Schoenbach EB, Phair JJ. The sensitivity of meningococci to sulfadiazine. *Am J Hyg* 1948; 47: 177 – 186.
64. Millard JW, Siess EE, Feldman HA, Silverman C, Frank P. In vivo and in vitro resistance to sulfadiazine in strains of *Neisseria meningitidis*. *JAMA* 1963; 186: 139 – 141.
65. Bristow WM, Van Peenen PFD, Volk R. Epidemic meningitis in naval recruits. *Am J Public Health* 1965; 55: 1039- 1045.
66. Gauld JR, Nitz RE, Hunter DH, Rust JH, Gauld RL. Epidemiology of meningococcal meningitis at Fort Ord. *Am J Epidemiol* 1965; 82: 56 – 72.
67. Leedom JM, Ivler D, Mathies AW, Thrupp LD, Portnoy B, Wehrle PF. Importance of sulfadiazine resistance in meningococcal disease in civilians. *N Engl J Med* 1965; 273: 1395 – 1401.
68. Alexander CE, Sanborn WR, Cheriére G, Crocker WH Jr, Ewald PE, Kay CR. Sulfadiazine resistant group A *Neisseria meningitidis*. *Science* 1968; 161: 1019.
69. Souza de Morais J, Munford RS, Risi JB, Antezana E, Feldman RA. Epidemic disease due to serogroup C *Neisseria meningitidis* in São Paulo, Brazil. *J Infect Dis* 1974; 129: 568 – 571.
70. Rosenberg DH, Arling PA. Penicillin in the treatment of meningitis. *JAMA* 1944; 125: 1011 – 1017.
71. Rosenberg DH, Sylvester JC. The excretion of penicillin in the spinal fluid in meningitis. *Science* 1944; 100: 132 – 133.
72. White WL, Murphy FD, Flippin HF. Penicillin in the treatment of pneumococcal, meningococcal, streptococcal and staphylococcal meningitis. *Am J Med Sci* 1945; 210: 1 – 17.
73. Leeper MH, Dowling HF, Wehrle PF, Blatt NH, Spies HW, Brown M. Meningococcal meningitis: treatment with large doses of penicillin compared to treatment with Gansitrin. *J Lab Clin Med* 1952; 40: 891 – 900.

74. Swartz MN, Dodge PR. Bacterial meningitis: a review of selected aspects. I. General clinical features, special problems and unusual meningeal reactions mimicking bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1965; 272: 725 – 731, 779 – 789, 842 – 848, 898 – 902.
75. Oppenheim BA. Antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis*. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1): S98 – 101.
76. Pérez-Trallero E, García-Arenzana JM, Ayestaran I, Muñoz-Baroja I. Comparative activity in vitro of 16 antimicrobial agents against penicillin-susceptible meningococci and meningococci with diminished susceptibility to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1622 – 3.
77. McCrumb FR, Hall HE, Merideth AM, Deane GE, Minor JV, Woodward TE. Chloramphenicol in the treatment of meningococcal meningitis. *Am J Med* 1951; 10: 696 – 703.
78. Claudon DB, Holbrook AA. Fatal aplastic anemia associated with chloramphenicol (chloromycetin) therapy. *JAMA* 1952; 149: 912 – 914.
79. Burns LE, Hodgman JE, Cass AB. Fatal circulatory collapse in premature infants receiving chloramphenicol. *N Engl J Med* 1959; 261 : 1318 – 1321.
80. Dopter C. Prophylaxie. A: Dopter C, editor. *L'infection méningococcique*. París: JB Baillière & fils, 1921: 514 – 522.
81. Beam WE Jr, Newberg NR, Devine LF, Pierce WE, Davies JA. The effect of rifampin on the nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in a military population. *J Infect Dis* 1971; 124 : 39 – 46.
82. Munford RS, Sussuarana de Vasconcelos ZJ, Phillips CJ et al. Eradication of carriage of *Neisseria meningitidis* in families: a study in Brazil. *J Infect Dis* 1974; 129: 644 - 649.
83. Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A, Fontaine RE, A'ashi J, Hightower AW, Broome CV, Music SI. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1988; 1 (8597): 1239 – 1242.
84. Dopter C. Vaccination antiméningococcique. A: Dopter C, editor. *L'infection méningococcique*. París: JB Baillière & fils, 1921: 510 – 513.
85. Rake G, Cherp HW. Studies on meningococcus infection: IV. The antigenic complex of the meningococcus-group-specific carbohydrate and protein fractions. *J Exp Med* 1933; 58: 361 – 374.
86. Kabat EA, Kaiser H, Sikorski H. Preparation of the type-specific polysaccharide of the type I meningococcus and a study of its effectiveness as an antigens in human beings. *J Exp Med* 1945; 80: 299 – 307.
87. Gold R, Lepow ML. Present status of polysaccharide vaccines in the prevention of meningococcal disease. *Adv Pediatr* 1977; 23: 71 – 93.
88. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, Wyle FA, Schneider H, Harkins C. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1970; 282 (8): 417 – 420.
89. Peltola H, Mäkelä PH, Käyhty H, Jousimies H, Herva E, Hallstrom K, et al. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharyde vaccine in children three months to five years of age. *N Engl J Med* 1977; 297: 686 – 691.
90. Solberg CO. Meningococcal infections. A: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 910 – 915.
91. Anònim. Guia per a la prevenció i el control de la malaltia meningocòccica. Cap. 2: El meningococ. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1995: 15 - 20.

92. Devoe IW, Gilchrist JE. Pili on meningococci from primary cultures of nasopharyngeal carriers and cerebrospinal fluid of patients with acute disease. *J Exp Med* 1975; 141: 297 – 305.
93. Stephens DS, McGee ZA. Attachment of *Neisseria meningitidis* to human mucosal surfaces: influence of pili and type of receptor cell. *J Infect Dis* 1981; 143: 525 – 32.
94. Stephens DS, Whitney AM, Rothbard J Schoolnik GK. Pili of *Neisseria meningitidis*. Analysis of structure and investigation of structural and antigenic relationships to gonococcal pili. *J Exp Med* 1985; 161: 1539 – 53.
95. Auriol J, Riou JY. Antigènes de *Neisseria meningitidis*. Les candidats aux vaccins de demain. *Ann Inst Pasteur* 1992; 1: 21 – 33.
96. Gorden MH, Murray EG. Identification of the meningococcus. *J R Army Med Corps* 1915; 5: 411.
97. Clapp FL, Phillips SW, Stahl HJ. Quantitative use of Neufeld reaction with special reference to titration of type III anti-pneumococcal sera. *Proc Soc Exp Biol Med* 1935; 33:302.
98. Slaterus KW. Serological typing of meningococci by means of microprecipitation. *Antoine Van Leeuwenhoek* 1961; 27: 305 – 315.
99. Evans JR, Artenstein MS, Hunter DH. Prevalence of meningococcal serotypes and description of three new types. *Am J Epidemiol* 1968; 87: 643 – 646.
100. Ding S, Ye R, Zhang H. Three new serogroups of *Neisseria meningitidis*. *J Biol Stand* 1981; 9: 307 – 315.
101. Ashton FE, Ryan A, Diena B, Jennings HJ. A new serogroup (L) of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 722 – 727.
102. Brandt BL, Artenstein MS, Smith CD. Antibody response to meningococcal polysaccharide vaccines. *Infect Immun* 1973; 8: 590 – 6.
103. Wyle FA, Artenstein MS, Brandt BL, Tramont EC, Kasper DL, Altieri PI et al. Immunologic response of man to group B meningococcal polysaccharide vaccines. *J Infect Dis* 1972; 6: 514 – 22.
104. Griffiss JM, Brandt BL, Broud DO. Human immune response to various doses of group Y and W135 meningococcal polysaccharide vaccines. *Infect Immun* 1982; 37 : 205 – 8.
105. Jennings HJ. Capsular polysaccharides as human vaccines. *Adv Carbohydr Chem Biochem* 1983; 41: 155 – 208.
106. Dopter[C], Pauron [R]. Différenciation between des paraméningocoques entre eux par la saturation des agglutinines. *C R Soc Biol (Paris)* 1914; 77: 231 – 233.
107. Fildes P, Baker SL. The grouping of meningococci into “types”. *Lancet* 1918; 1: 92 – 94.
108. Branham SE. Value of serotyping meningococci. *Am J Public Health* 1945; 35: 233 – 238.
109. Gold R, Wyle FA. New classification of *Neisseria meningitidis* by means of bactericidal reactions. *Infect Immun* 1970; 1: 479 – 484.
110. Frasch CE, Chapman SS. Classification of *Neisseria meningitidis* group B into distinct serotypes: I. Serological typing by a microbactericidal method. *Infect Immun* 1972; 5: 98 – 102.
111. Mandrell RE, Zollinger WD. Lipopolysaccharide serotyping of *Neisseria meningitidis* by hemagglutination inhibition. *Infect Immun* 1977; 16: 471 – 5.

112. Verheul AFM, Snippe H, Poolman JT. Meningococcal lipopolysaccharides: virulence factor and potential vaccine component. *Microbiol Rev* 1993; 57: 34 – 49.
113. Jones DM, Borrow R, Fox AJ et al. The lipooligosaccharide immunotype as a virulence determinant in *Neisseria meningitidis*. *Microbiol Pathol* 1992; 13: 219 – 24.
114. Estabrook MM, Baker CJ, Griffiss JM. The immune response of children to meningococcal lipooligosaccharides during disseminated disease is directed primarily against two monoclonal antibody-defined epitopes. *J Infect Dis* 1993; 167: 966 – 70.
115. Frasch CE, Gotschlich EC. Noncapsular surface antigens of *Neisseria meningitidis*. A: Weinstein L, Fields BN, eds. *Seminars in Infectious Diseases*. New York: Stratton International Medical Book Corporation, 1979; 304 – 37.
116. Tsai CM, Frasch CE, Mocca LF. Five structural classes of major outer membrane proteins in *Neisseria meningitidis*. *J Bacteriol* 1981; 146: 69 – 78.
117. Murakami K, Gotschlich EC, Seiff ME. Cloning and characterization of the structural gene for the class 2 protein of *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun* 1989; 57: 2318 – 2323.
118. Frasch CE, Zollinger WD, Poolman JT. Proposed scheme for identification of serotypes of *Neisseria meningitidis*. A: Schoolnik GK, editor. *The Pathogenic Neisseria*. Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1985: 519 – 524.
119. Broud DD, Griffiss JM, Baker CJ. Heterogeneity of serotypes of *Neisseria meningitidis* that cause endemic disease. *J Infect Dis* 1979; 140: 465 – 70.
120. Frasch CE, Zollinger WD, Poolman JT. Serotype antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 504 – 510.
121. Vázquez JA, Marcos C, Berron S. Sero/subtyping of *Neisseria meningitidis* isolated from patients in Spain. *Epidemiol Infect* 1994; 113 (2): 267 – 74.
122. Cannon JG, Black W, Nachamkin I, Steward P. Monoclonal antibody that recognizes an outer membrane antigen common to pathogenic *Neisseria* species but not most non pathogenic *Neisseria*. *Infect Immun* 1985; 43: 994 – 999.
123. Kawula TH, Spinola SM, Klapper DG, Cannon JG. Localization of a conserved epitope and an azurin-like domain in the H.8 protein of pathogenic *Neisseria*. *Mol Microbiol* 1987; 1(2): 179 – 85.
124. Caugant DA, Mocca IF, Frasch CE, Froholm LO, Zollinger WD, Selander RK. Genetic structure of *Neisseria meningitidis* populations in relation to serogroup, serotype, and outer membrane protein pattern. *J Bacteriol* 1987; 169: 2781 – 92.
125. Stephens DS, Whitney AM, Schoolnik GK, Zollinger WD. Common epitopes of pilin of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1988; 158 (2) :332 – 42.
126. Anònim. Meningococcal infections: recognizing, treating and preventing infections caused by *Neisseria meningitidis*. National Foundation for Infectious Diseases and National Coalition for Adult Immunization, 2000; 1-28.
127. Overturf GD. Bacterial meningitis. A: Hoepflich PD, Jordan MC, Ronald AR, editors. *Infectious Diseases. A treatise of infectious processes*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1994: 1107 – 1124.
128. Anònim. Guia per a la prevenció i el control de la malaltia meningocòccica. Cap. 3: Epidemiologia. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1995: 21 - 36.
129. Bruns H, Hohn J. Meningokokken im Nasenrachenraum. *Klin Jahrb Jena*, 1908: 285.

130. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P, Scheel O, Hoel T et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol* 1994; 32 (2): 323 –30.
131. Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrobial Chemother* 1986; 18 (Suppl A): 25 – 34.
132. Imrey PB, Jackson LA, Ludwinski PH, England AC 3rd, Fella GA, Fox BC et al. Meningococcal carriage, alcohol consumption, and campus bar patronage in a serogroup C meningococcal disease outbreak. *J Clin Microbiol* 1995; 33 (12): 3133 – 3137.
133. Fernández S, Arreaza L, Santiago I, Malvar A, Berron S, Vázquez JA, Hervada X, Gestal JJ. Carriage of a new epidemic strain of *Neisseria meningitidis* and its relationship with the incidence of meningococcal disease in Galicia, Spain. *Epidemiol Infect* 1999; 123 (3): 349 – 57.
134. Fontanals D, Van Esso D, Pons I, Pineda V, Sanfeliu I, Mariscal D, Vázquez JA. Prevalencia de portadores de *Neisseria meningitidis* entre la población de Cerdanyola (Barcelona). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13 (7): 398 – 405.
135. Stephens DS. Uncloning the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet* 1999; 353: 941 – 2.
136. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein EC. Human immunity to the meningococcus I. The role of humoral antibody. *J Exp Med* 1969; 129: 1307 – 26.
137. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein Ms. Human immunity to the meningococcus II. Development of natural immunity. *J Exp Med* 1969; 129: 1327 – 48.
138. Harrison, LH. The worldwide prevention of meningococcal infection: still an elusive goal. *JAMA*, 1995; 273(5): 419 – 421.
139. Schlech WF 3rd, Ward JI, Band JD, Hightower AW, Fraser DW, Broome CV. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981. The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. *JAMA* 1985; 253 (12): 1749 – 54.
140. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. *J Infect Dis* 1990; 162 (6): 1316 – 23.
141. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal Disease. *N Engl J Med* 2001; 344 (18): 1378 – 1388.
142. Martone WJ, Schaffner W, Collins M, Harrison LH, Perkins BA, Peter G, Rosenstein NE. The changing epidemiology of meningococcal disease in the U.S. with an emphasis on college health issues. *Postgraduate Institute for Medicine*, 1999: 2 – 12.
143. Anònim. Canada Communicable Disease Report. Guidelines for control of meningococcal disease. *Can Med Assoc J* 1994; 150 (11): 1825 – 1831.
144. Whalen CM, Hockin JC, Ryan A, Ashton F. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992. Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis*. *JAMA* 1995; 273 (5): 390 – 4.
145. Connolly M, Noah N. Is group C meningococcal disease increasing in Europe? A report of surveillance of meningococcal infection in Europe 1993-6. *Epidemiol Infect* 1999; 122: 41 – 9.
146. Domingo P. Factores pronósticos en las meningitis bacterianas del adulto.[Tesi doctoral]. Introducció: *Epidemiología de las meningitis bacterianas*. Bellaterra: Publicaciones de la Universitat Autònoma de Barcelona, 1993: 37 - 46.

147. Moore PS. Meningococcal meningitis in Sub-Saharan Africa: a model for the epidemic process. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 515 – 25.
148. Gordon SB, Walsh AL, Chaponda M, Gordon MA, Soko D, Mbwvinji M et al. Bacterial meningitis in Malawian adults: pneumococcal disease is common, severe and seasonal. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 53 – 57.
149. Hu Z. Epidemiology of meningococcal disease in China. A: Vedros NA, editor. *Evolution of meningococcal disease*. Vol.2, Boca Raton, FL: CRC Press, 1987: 19 – 32.
150. Lennon D, Voss L, Sinclair J, Heffernan H. An outbreak of meningococcal disease in Auckland, New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 11 – 5.
151. Barquet N, Domingo P, Cayla JA, González J, Rodrigo C, Fernández-Viladrich P et al. Meningococcal disease in a large urban population (Barcelona, 1987 – 1992): predictors of dismal prognosis. Barcelona Meningococcal Disease Surveillance Group. *Arch Intern Med* 1999; 159 (19): 2329 – 40.
152. Cano Portero R, García Delgado C, de Mateo Ontañón S. Enfermedad meningocócica. Situación en España en la temporada 1998 – 1999. *Rev Esp Salud Pública* 2000; 74(4): 369 – 375.
153. Anònim. Infección meningocócica. Casos notificados al BSM 1989 – 1990. *Bol Microb Sem* 1990; 1: 1 - 4.
154. Anònim. Epidemiologia de la malaltia meningocòccica. Catalunya 1982 – 1992. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya*, 1993; XIV (5): 43 – 44.
155. Anònim. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) y del Sistema de Información Microbiológica (SIM). España. Año 1996. *Bol Epidem Sem* 1997; 5 (1): 1 – 12.
156. Anònim. Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria (EDO) y Sistema de Información Microbiológica (SIM). España. Año 1997. *Bol Epidem Sem* 1998; 6 (1): 1 – 12.
157. Anònim. Vigilancia epidemiológica de la enfermedad meningocócica en España. Año 1997. *Bol Epidem Sem* 1997; 5 (27): 257 – 264.
158. Cano Portero R. Enfermedad meningocócica. Situación en la temporada 1998 - 1999. *Bol Epidem Sem* 1999; vol 7 (21): 221 – 232.
159. Berrón S, de la Fuente L, Martín E, Vázquez JA. Increasing incidence of meningococcal disease in Spain associated a new variant of serogroup C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17 (2): 85 – 9.
160. Sobrino Vegas L, Cano Portero R, Muñoz Alcañiz AI. Vigilancia de las infecciones invasivas notificadas al Sistema de Información Microbiológica de España. Años 1993 – 1998. *Bol Epidem Sem* 1999; 7 (8): 81 – 92.
161. Ursua MI, Rodríguez-Mayo M, Fernández-Quintairos J, Domínguez D, Luaces J, Agulla A. Infección meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* serogrupo C. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15 (7): 369 – 72.
162. Salleras L, Domínguez A, Prats G, Parron I, Muñoz P. Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease incidence in Catalonia (Spain) 24 months after a mass vaccination programme of children and young people. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55 (4): 283 – 7.
163. Alcalá Galicia B, Vázquez Moreno JA. Situación de la cepa epidémica C:2b:1.2,5 de *Neisseria meningitidis* después de la vacunación frente a A + C. *Rev Esp Salud Pública* 2000; 74 (4): 377 – 9.

164. Anònim. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) y Servicio de Información Microbiológico (SIM). España, 1998. Bol Epidem Sem 1999; 7 (1): 1 – 12.
165. Anònim. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) y Servicio de Información Microbiológico (SIM). España, 1999. Bol Epidem Sem 2000; 8 (1): 1 – 12.
166. Anònim. Estado de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. Bol Epidem Sem 2000; 9(4): 33 – 44.
167. Anònim. Resum de les Malalties de Declaració Obligatòria (MDO) a Catalunya durant l'any 1996. Butll Epidem Cat 1997; vol XVIII (Extraord. 2on. trim.): 135 – 150.
168. Anònim. Resum de les Malalties de Declaració Obligatòria (MDO) a Catalunya durant l'any 1997. Butll Epidem Cat 1998; vol XIX (Extraord. 4rt. trim.): 167 – 181.
169. Anònim. Resum de les Malalties de Declaració Obligatòria (MDO) a Catalunya durant l'any 1998. Butll Epidem Cat 1999; vol XX: 119 – 134.
170. Anònim. Resum de les Malalties de Declaració Obligatòria (MDO) a Catalunya durant l'any 1999. Butll Epidem Cat 2000; vol XXI (8): 113 – 124.
171. Anònim. Programa per a la vacunació antimeningocòccica C conjugada a Catalunya. Direcció General de Salut Pública. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2000: 11 – 23.
172. Fontanals D. Aïllaments de meningococ a l'Hospital de Sabadell, Parc Taulí. Comunicació personal.
173. Latorre C. Aïllaments de meningococ a l'Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona. Comunicació personal.
174. Baltimore RS, Feldman HA. Meningococcal infections. A: Evans. Bacterial infections of humans. 2ª edició. Nova York: Plenum Publishing Corporation, 1991: 443 – 465.
175. Swartley JS, Marfin AA, Edupuganti S, Liu LJ, Cieslak P, Perkins B et al. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 271 – 6.
176. Caugant DA, Froholm LO, Bovre K et al. Intercontinental spread of a genetically distinctive complex of clones of *Neisseria meningitidis* causing epidemic disease. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 4927 – 4931.
177. Bannister BA. Infections of the Central Nervous System. A: Bannister BA, Begg NT, Gillespies SH, editors. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1996: 301 – 321.
178. De Mateo Ontanon S. Enfermedad meningocócica en España, 1990 – 1997. Cambio en el patrón epidemiológico. Rev Esp Salud Pública 2000; 387 – 96.
179. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter ML, Danila R et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992 – 1996. J Infect Dis 1999; 180: 1894 – 901.
180. Gorse GJ, Thrupp LD, Nudleman KL, Wyle FA, Hawkins B, Cesario TC. Bacterial meningitis in the elderly. Arch Intern Med 1984; 1603 – 1607.
181. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 359 – 95.
182. Figueroa JE, Andreoni J, Densen P. Complement deficiency states and meningococcal disease. Immunol Res 1993; 12 (3): 295 – 311.

183. Egan LJ, Orren A, Doherty J, Wurzner R, McCarthy CF. Hereditary deficiency of the seventh component of complement and recurrent meningococcal infection: investigations of an Irish family using a novel haemolytic screening assay for complement activity and C7 M/N allotyping. *Epidemiol Infect* 1994; 113 (2): 275 – 81.
184. Derkx HH, Kuijper EJ, Fijen CA, Jak M, Dankert J, van Deventer SJ. Inherited complement deficiency in children surviving fulminant meningococcal septic shock. *Eur J Pediatr* 1995; 154 (9): 735 – 8.
185. Fijen CA, Bredius RG, Kuijper EJ, Out TA, De Haas M, De Wit AP, Daha MR, de Winkel JG. The role of Fc gamma receptor polymorphisms and C3 in the immune defence against *Neisseria meningitidis* in complement-deficient individuals. *Clin Exp Immunol* 2000; 120 (2): 338 – 45.
186. Condon RJ, Riley TV, Kelly H. Invasive meningococcal infection after splenectomy. *BMJ* 1994; 308 (6931): 792 – 793.
187. Loggie BW, Hinchey EJ. Does splenectomy predispose to meningococcal sepsis?: an experimental study and clinical review. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 326 – 330.
188. al Zamil F, al Ballaa S, Nazer H, Tufenkeji H. Meningococcaemia: a life threatening complication of upper gastrointestinal endoscopy. *J Infect* 1994; 28 (1): 73 – 75.
189. Mulks MH, Plaut AG, Feldman HA, Frangione B. IgA proteases of two distinct specificities are released by *Neisseria meningitidis*. *J Exp Med* 1980; 152: 1442 – 1447.
190. Hobbs JR, Milner RDG, Watt PJ. Gamma-M deficiency predisposing to meningococcal septicaemia. *Br Med J* 1967; 4: 583 – 586.
191. Feldman Marzochi KB, Takata P, Camillo-Coura L, Trovarelli Tornero T, de Almeida Marzochi MC. Ocorrência da doença meningocócica em japoneses e descendentes no município de Londrina, Paraná, Brasil (1965 – 1975). *Rev Saúde Públ* 1983; 17: 31 – 40.
192. Abo T, Tilden AB, Balch CM, Kumagai K, Troup GM, Cooper MD. Ethnic differences in the lymphocyte proliferative response induced by a murine IgG1 antibody, Leu-4, to the T3 molecule. *J Exp Med* 1984; 160 (1): 303 – 309.
193. Musser JM, Kroll JS, Granoff DM, Moxon ER, Brodem BR, Campos J et al. Global genetic structure and molecular epidemiology of encapsulated *Haemophilus influenzae*. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (1): 75 – 111.
194. Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA, Booy R, Lewin M. Meningococcal Research Group. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Lancet* 1999; 353: 1049 – 53.
195. Nadel S, Newport MJ, Booy R, Lewin M. Variation in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. *J Infect Dis* 1996; 174: 878 – 80.
196. Bredius RGM, Derkx BHF, Fijen CAP, de Wit TPM, de Haas M, Weening RS, van de Winkel JGJ, Out TA. Fcγ receptor IIa (CD32) polymorphism in fulminant meningococcal septic shock in children. *J Infect Dis* 1994; 170: 848 – 853.
197. Platonov AE, Shipulin GA, Vershinina IV, Dankert J, van de Winkel JG, Kuijper EJ. Association of human FcGamma RIIa (CD32) polymorphism with susceptibility to and severity of meningococcal disease. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (4): 746 – 50.
198. Kristiansen B-E, Thorsby E. HLA histocompatibility antigens and meningococcal disease. *NIPH Ann* 1980; 3: 75 – 79.

199. Fraser DW, Broome CV, Wenger JD. Meningococcal meningitis. A: Last JM, Wallace RB, editors. Public Health & Preventive Medicine. 13rd ed. Connecticut: Prentice Hall International Inc., 1992: 157 – 158.
200. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, Plikaytis BD, Hoesly FC, Steingart KR et al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 979 – 83.
201. Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Hughes AO, Robinson P, Griffin MB, Cartwright K. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. *Epidemiol Infect* 1994; 112 (2): 315 – 328.
202. Cartwright KAV, Jones DM, Smith AJ, Stuart JM, Kaczmarek EB, Palmer SR. Influenza A and meningococcal disease. *Lancet* 1991; 338: 554 – 557.
203. Reilly S, Gaunt PN. Influenza A and meningococcal disease. *Lancet* 1991; 338: 1143 – 1144.
204. Moreno-Civantos A, Díaz Jiménez J, Domínguez Berjon MF. Vigilancia compartida: enfermedad meningocócica versus Influenza. *Gac Sanit* 2000; 14 (6): 422 – 8.
205. Pether JVS, Scott RJD, Hancock P. Do meningococci cause sore throats? *Lancet* 1994; 344 (8937): 1636.
206. Cimolai N, Wensley D, Seear M, Thomas ET. *Mycoplasma pneumoniae* as a cofactor in severe respiratory infections. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (5): 1182 – 5.
207. Barquet N, Gasser I, Domingo P, Moraga FA, Macaya A, Elcuaz R. Primary meningococcal conjunctivitis: report of 21 patients and review. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 838 –847.
208. Stephens DS, Hajjeh RA, Baughman WS, Harvey RC, Wenger JD, Farley MM. Sporadic meningococcal disease in adults: results of a 5-year population-based study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 937 – 40.
209. Bruce MG, Rosenstein NE, Capparella JM, Shutt KA, Perkins BA, Collins MJ. Risk factors for meningococcal disease in college students. *JAMA* 2001; 286 (6): 688 – 693.
210. Bruce M, Rosenstein NE, Capparella J et al. Meningococcal disease in college students. In: Abstracts of the 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Philadelphia, November 18 – 21, 1999: 63, abstract.
211. Salyers AA, Whitt DD. Chapter 3: Virulence factors that promote colonization. A: Salyers AA, Whitt DD, editors. Bacterial pathogenesis: a molecular approach. American Society for Microbiology Press, 1994; Whashington, D. C.: 30 – 46.
212. Salyers AA, Whitt DD. Chapter 4: Virulence factors that damage the host. A: Salyers AA, Whitt DD, editors. Bacterial pathogenesis: a molecular approach. American Society for Microbiology Press, 1994; Whashington, D. C.: 47 – 62.
213. Jack DL, Jarvis GA, Booth CL, Turner MW, Klein NJ. Mannose-binding lectin accelerates complement activation and increases serum killing of *Neisseria meningitidis* serogroup C. *J Infect Dis* 2001; 184: 836 – 45.
214. Bjerknes R, Guttormsen HK, Solberg CO, Wetzler LM. Neisserial porins inhibit human neutrophil actin polymerization, degranulation, opsonin receptor expression and phagocytosis but prime the neutrophils to increase their oxidative burst. *Infect Immun* 1995; 63 (1): 160 – 167.
215. Pettersson A, Poolman JT, van der Ley P, Tommassen J. Response of *Neisseria meningitidis* to iron limitation. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1997; 71: 129 – 36.

216. Anònim. Guia per a la prevenció i el control de la malaltia meningocòccica. Cap. 4: Patogènia de la malaltia. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1995: 37 - 39.
217. Moxon ER, Smith AL, Averill DR, Smith DH. *Haemophilus influenzae* meningitis in infant rats after intranasal inoculation. *J Infect Dis* 1974; 129: 154 - 162.
218. Simberkoff MS, Moldover HN, Rahal JJ Jr. Absence of detectable bactericidal and opsonic activities in normal and infected human cerebrospinal fluids. A regional host defense deficiency. *J Lab Clin Med* 1980; 95: 362 - 372.
219. Zwahlen A, Nydegger UE, Vaudaux P et al. Complement-mediated opsonic activity in normal and infected human cerebrospinal fluid: early response during bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1982; 145: 635 - 646.
220. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med* 1992; 327 (12): 864 - 872.
221. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345 (6): 408 - 16.
222. Wolf RE, Birbara CA. Meningococcal infections at an Army training center. *Am J Med* 1968; 44: 243 - 255.
223. Sullivan TD, LaScolea LJ. *Neisseria meningitidis* bacteremia in children: quantitation of bacteremia and spontaneous clinical recovery without antibiotic therapy. *Pediatrics* 1987; 80: 63 - 87.
224. Barquet N. Enfermedad meningocócica en Barcelona (1987 - 1990). Tesi doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, 1993.
225. Gold R. Clinical aspects of meningococcal disease. A: Vedros NA, editor. Evolution of meningococcal disease. Vol 2. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1987: 5 - 23.
226. Domingo P. Factores pronósticos en las meningitis bacterianas del adulto. [Tesi doctoral]. Introducció: *Clínica y diagnóstico*. Bellaterra: Publicaciones de la Universitat Autònoma de Barcelona, 1993: 68 - 80.
227. Christie AB. Acute bacterial or pyogenic meningitis. A: Christie AB, editor. Infectious diseases: epidemiology and clinical practice. 4th ed. Vol 2. Edimburg: Churchill Livingstone, 1987: 857 - 913.
228. Anònim. Guia per a la prevenció i el control de la malaltia meningocòccica. Cap. 5: Formes clínicopatològiques. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1995: 41 - 50.
229. Domingo P. Factores pronósticos en las meningitis bacterianas del adulto. [Tesi doctoral]. Resultados: *Manifestaciones clínicas*. Bellaterra: Publicaciones de la Universitat Autònoma de Barcelona, 1993: 188 - 199.
230. Scheld WM. Acute meningitis. A: Stein JH, editor. Internal medicine. 2th ed. Boston: Little, Brown and Co, 1987: 1494 - 1503.
231. Mancebo J, Domingo P, Blanch L, Net A, Nolla J. The predictive value of petechiae in adult with bacterial meningitis. *JAMA* 1986; 256: 2820.
232. Kingstson MW, Mackey D. Skin clues in the diagnosis of life-threatening infections. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 1 - 11.
233. Gore I, Saphir Q. Myocarditis, a classification of 1402 cases. *Am Heart J* 1947; 34: 827 - 31.

234. Hardman JM. Fatal meningococcal infections: The changing pathologic picture in the "60's". *Milit Med* 1968; 133: 951 – 64.
235. Boucek MM, Boerth RC, Artman M et al. Myocardial dysfunction in children with acute meningococemia. *J Pediatr* 1984; 105: 538 – 42.
236. Naya J, Sanjuan F, Gascón JM. Neumonía extrahospitalaria por *Neisseria meningitidis* en un adulto sano. *Arch Bronconeumol* 1994; 30 (3): 175.
237. Alberte A, Mejías G, García MJ, Rivera M. *Neisseria meningitidis* y neumonía: una aportación más. *Enf Infec Microb Clin* 1993; 11 (10): 570 – 571.
238. Arrate C, Jiménez ML, Aguilar R, González A, Ancochea J. Neumonía cavitada por meningococo. *An Med Interna* 1994; 11 (2): 86 – 8.
239. Koppes GM, Ellenbogen C, Gebhart RJ. Group Y meningococcal disease in United States Air Force recruits. *Am J Med* 1977; 62: 661 – 6.
240. Kerttula Y, Leinonen M, Koskela M et al. The etiology of pneumonia, application of bacterial serology and basic laboratory methods. *J Infect* 1987; 14: 21 – 30.
241. Stansfield RE, Masterton RG, Dale BA, Fallon RJ. Primary meningococcal conjunctivitis and the need for prophylaxis in close contacts. *J Infect* 1994; 29 (4): 211 – 14.
242. Neoh C, Agius-Fernández A, Kaye SB, Molyneux EM, Hart CA. Primary meningococcal conjunctivitis in children. *Br J Clin Pract* 1994; 48 (1): 27 – 28.
243. Argent AC, Hanslo DH. *Neisseria meningitidis* proctitis in a child after sexual abuse. *Ped Infect Dis J* 1994; 13 (4): 330 – 31.
244. Gené A, Juncosa T, Latorre C, Fortea J, Huguet R. Artritis por *Neisseria meningitidis*. *Enferm Infecc Microb Clin* 1994; 12 (1): 45 – 46.
245. Sanjuan Portugal F, Naya Manchado L, Lopez Lancis A, Rubin de Celis MC, Gómez Bernet J. Bacteriemia, sepsis y peritonitis espontánea por *N. meningitidis* serogrupo B. *An Med Intern* 1994; 11 (2): 100.
246. Pena J, Méndez-Bustelo MJ, del Río E. Chronic meningococemia in an immunocompetent girl. *Int J Dermatol* 1994; 33 (7): 501 – 502.
247. Fasano MB, Sullivan K, Ibsen I, Winkelstein JA. Chronic meningococemia in a child with a deficiency of the sixth component of complement. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4 (4): 214 – 216.
248. Lozano-Sánchez M, Fernández-Solà A, Rodrigo MJ, Capdevila JA. Déficit familiar de complemento en una paciente con sepsis meningocócica de repetición. *Med Clin* 1994; 105 (20): 798 – 799.
249. Meningococcal Disease Surveillance Group. Meningococcal disease: secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974. *JAMA* 1976; 235: 261 – 265.
250. Periappuram M, Taylor MR, Keane CT. Rapid detection of meningococci from petechiae in acute meningococcal infection. *J Infect* 1995; 31 (3): 201 – 203.
251. Luaces Cubells C, García García JJ, Roca Martínez J, Latorre Otín CL. Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital. *Acta Paediatr* 1997; 86 (1): 26 – 9.
252. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. A: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report on the Committee on Infectious Diseases, 25th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000: 396 – 401.

253. Greenlee JE. Approach to diagnosis of meningitis: cerebrospinal fluid evaluation. A. Scheld WM, Wispelwey B, editors. Meningitis. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 583 – 598.
254. Van der Ende A, Schuurman IG, Hopman CT, Fijen CA, Dankert J. Comparison of commercial diagnostic tests for identification of serogroup antigens of *Neisseria meningitidis*. J Clin Microbiol 1995; 33 (12): 3326 – 7.
255. Ni H, Knight AI, Cartwright K, Palmer WH, McFadden J. Polymerase chain reaction for diagnosis of meningococcal meningitis. Lancet 1992; 340 (8833): 1432 – 4.
256. Mattison HR, Robert NJ Jr. Infecciones del Sistema Nervioso Central. A: Reese RE, Betts RF, editors. Un planteamiento práctico de las enfermedades infecciosas. 3ª edición. Barcelona: Jarpyo Editores, S.A. 1991: 120 – 160.
257. Mancebo J, Domingo P, Net A, Nolla J. Meningitis meningocócica en adultos: estudio de 45 casos. Med Clin 1984; 83: 655 – 659.
258. Van Deuren M, Neelman C, Van 't Hek LG, Van der Meer JW. A normal platelet count at admission in acute meningococcal disease does not exclude a fulminant course. Intensive Care Med 1998; 24(2): 157 – 61.
259. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. Thromb Haemost 1980; 43: 28 – 33.
260. Domingo P. Factores pronósticos en las meningitis bacterianas del adulto. [Tesi doctoral]. Resultados *Complicaciones neurológicas y extraneurológicas*. Bellaterra: Publicaciones de la Universitat Autònoma de Barcelona, 1993: 225 – 239.
261. Igarashi M, Gilmartin RC, Gerald B, Wilburn F, Jabbour JT. Cerebral arteritis and bacterial meningitis. Arch Neurol 1984; 41: 531 – 535.
262. Hardman JM, Earle KM. Myocarditis in 200 fatal meningococcal infections. Arch Pathol 1969; 87: 318 – 325.
263. Harris NJ, Gosh M. Skin and extremity loss in meningococcal septicaemia treated in a burn unit. Burns 1994; 20 (5): 471 – 2.
264. Herrera R, Hobar PC, Ginsburg CM. Surgical intervention for the complications of meningococcal-induced purpura fulminans. Pediatric Infect Dis J 1994, 13 (8): 734 – 7.
265. Gotshall RA. Conus medullaris syndrome after meningococcal meningitis. N Engl J Med 1972; 286: 882 – 883.
266. Maron BJ, Macoul KL, Benaron P. Unusual complications of meningococcal meningitis. Johns Hopkins Med J 1972; 131: 64 – 8.
267. Nanayakkara CS, Cox R. Initial management of suspected meningococcal infection. BMJ 1994; 309 (6963): 1230.
268. Peltola H. Early meningococcal disease: advising the public and the profession. Lancet 1993; 342: 509 – 510.
269. Barquet N, Domingo P, Caylà JA, González J, Rodrigo C, Fernández-Viladrich P, et al. Prognostic factors in meningococcal disease. Development of a bedside predictive model and scoring system. JAMA 1997; 278 (6): 491 – 496.
270. Fernández-Viladrich P. Enfermedad meningocócica en adolescentes y adultos (Hospital de Bellvitge, 1977 – 1990). Tesis Doctoral. Universitat de Barcelona, 1993.

271. Strang JR, Pugh EJ. Meningococcal infections: reducing the case fatality rate by giving penicillin before admission to hospital. *Br Med J* 1992; 305: 141 – 143.
272. Banerji A, King WJ, McDonald N, Li M. Use of single dose ceftriaxone in the emergency department during an outbreak of serogroup C meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 (10): 904 – 905.
273. Wang VJ, Malley R, Fleisher GR, Inkelis SH, Kuppermann N. Antibiotic treatment of children with unsuspected meningococcal disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 556 – 560.
274. Feldman HA, Sweet LA, Dowling HF. Sulfadiazine therapy of purulent meningitis. *War Med* 1942; 2: 995 – 1007.
275. Kinsman JM, D'Alonzo CA. Meningococemia: A description of the clinical picture and a comparison of the efficacy of sulfadiazine and penicillin in the treatment of thirty cases. *Ann Intern Med* 1946; 24: 606 – 17.
276. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336 (10): 708 – 715.
277. Cherubin CE, Eng RH, Norrby R, Modai J, Humbert G, Overturf G. Penetration of newer cephalosporins into spinal fluid. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 526 – 48.
278. Blondeau JM, Yaschuk Y. In vitro activities of ciprofloxacin, cefotaxime, ceftriaxone, chloramphenicol, and rifampin against fully susceptible and moderately penicillin-resistant *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39 (11): 2577 – 9.
279. Schaad UB, Krucko J, Pfenninger J. An extended experience with cefuroxime therapy of childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3 (5): 410 – 416.
280. Pecoul B, Varaine F, Keita M, et al. Long-acting chloramphenicol versus intravenous ampicillin for treatment of bacterial meningitis. *Lancet* 1991; 338: 862 – 866.
281. Galimand M, Gerbaud G, Guibourdenche M, Riou J-Y, Courvalin P. High-level chloramphenicol resistance in *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med* 1998; 339: 868 – 74. [Erratum, *N Engl J Med* 1999; 340: 824].
282. Lentnek AL, Williams RR. Aztreonam in the treatment of gramnegative bacterial meningitis. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (suppl 7): S586 – S590.
283. Fernández-Viladrich P, Pallarés R, Ariza J, Rufí G, Gudiol F. Four days of penicillin therapy for meningococcal meningitis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2380 – 2382.
284. Anònim. Guia per a la prevenció i el control de la malaltia meningocòccica. Cap. 7: Tractament. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1995: 57 – 61.
285. Botha P. Penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Southern Africa [letter]. *Lancet* 1988; 1: 54.
286. Dillon JR, Pauzé M, Yeung K-H. Spread of penicillinase-producing and transfer plasmids from the gonococcus to *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1983; 1: 779 – 81.
287. Fontanals D, Pineda V, Pons I, Rojo JC. Penicillin-resistant beta-lactamase-producing *Neisseria meningitidis* in Spain [letter]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 90 – 1.
288. Vázquez JA, Enríquez AM, de la Fuente L, Berrón S, Baquero M. Isolation of a strain of beta-lactamase-producing *Neisseria meningitidis* in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 181 – 182.

289. Sáez-Nieto JA, Luján R, Berrón S, Campos J, Viñas M, Fusté C et al. Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: A 5-year history (1985 – 1989). *Clin Infect Dis* 1992; 14 (2): 394 – 402.
290. Sáez-Nieto JA, Vázquez JA. Resistencia moderada de *Neisseria meningitidis* a la penicilina. *Microbiología*, 1997; 13 (3): 337 – 42.
291. Sáez-Nieto JA, Vázquez JA, Marcos C. Meningococci moderately resistant to penicillin [letter]. *Lancet* 1990; 336: 54.
292. Uriz S, Pineda V, Grau M, Nava JM, Bella F, Morera MA et al. *Neisseria meningitidis* with reduced sensitivity to penicillin: observations in 10 children. *Scand J Infect Dis* 1991; 23(2): 171 – 4.
293. Berrón S, Vázquez JA. Increase in moderate penicillin resistance and serogroup C in meningococcal strains isolated in Spain. Is there any relationship? *Clin Infect Dis* 1994; 18: 161 – 5.
294. Vázquez JA, Marcos C, de la Fuente L, Berrón S. Descenso de la incidencia de meningococos con resistencia moderada a penicilina (CMI \geq 0.12 μ g/ml). *Enferm Infecc Microb Clin* 1996; 14 (4): 273.
295. Arreaza L, de la Fuente L, Vázquez JA. Antibiotic susceptibility patterns of *Neisseria meningitidis* isolates from patients and asymptomatic carriers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (6): 1705 – 1707.
296. Jones DM, Kaczmarek EB. Meningococcal infections in England and Wales: 1994. PHLS Communicable Disease Report Review 1995; 5: R125 – 30.
297. Woods CR, Smith AL, Wasilauskas BL, Campos J, Givner LB. Invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in North Carolina. *J Infect Dis* 1994; 170: 453 – 6.
298. Jackson LA, Tenover FC, Baker C, Plikaytis BD, Reeves MW, Stocker SA, Weaver RE, Wenger JD. Prevalence of *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in the United States, 1991. Meningococcal Disease Study Group. *J Infect Dis* 1994; 169 (2): 438 – 44.
299. Cizman M, Gubina M, Paragi M, Beovic B, Lesnicar G. Meningococcal disease in Slovenia (1993 – 1999): serogroups and susceptibility to antibiotics. Slovenian Meningitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17 (1): 27 – 31.
300. Radström P, Férmer C, Kristiansen B-E, Jenkins A, Scköld O, Swedberg G. Transformational exchanges in the dihydropteroate synthetase gene of *Neisseria meningitidis*: a novel mechanism for acquisition of sulfonamide resistance. *J Bacteriol* 1992; 174: 6386 – 93.
301. Férmer C, Kristiansen B-E, Sköld O, Swedberg G. Sulfonamide resistance in *Neisseria meningitidis* as defined by site-directed mutagenesis could have its origin in other species. *J Bacteriol* 1995; 177: 4669 – 75.
302. Jones DM, Kaczmarek EB. Meningococcal infections in England and Wales: 1993. PHLS Communicable Disease Report Review 1994; 4: R97-100.
303. Arreaza L, de la Fuente L, Fernández S, Vázquez JA. Susceptibilidad a los fármacos antimicrobianos utilizados en la profilaxis frente a la enfermedad meningocócica: situación después de una onda epidémica. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13 (2): 182 – 6.
304. Brandtzaeg P, Kierulf P, Gaustad P, Skulberg A, Bruun JN, Halvorsen S, Sorensen E. Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 1989; 159: 195 – 204.
305. Kuppermann N, Inkelis SH, Saladino R. The role of heparin in the prevention of extremity and digit necrosis in meningococcal purpura fulminans. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 867 – 73.

306. Meyer MT, Irazuzta JE, Tozibikian H. Topical nitroglycerin and pain in purpura fulminans. *J Pediatr* 1999; 134: 639 – 41.
307. Zenz W, Muntean W, Zobel G, Grubbauer HM, Gallistl S. Treatment of fulminant meningococemia with recombinant tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost* 1995; 74 (2): 802 – 803.
308. Aiuto LT, Barone SR, Cohen PS, Boxer RA. Recombinant tissue plasminogen activator restores perfusion in meningococcal purpura fulminans. *Crit Care Med* 1997; 25: 1079 – 82.
309. Smith OP, White B, Vaughan D, Rafferty M, Claffey L, Lyons B, et al. Use of protein-C concentrate, heparin and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997; 350: 1590 – 3.
310. Ettingshausen CE, Veldmann A, Beeg T, Schneider W, Jager G, Kreuz W. Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thromb Haemost* 1999; 25 (6): 537 – 41.
311. Bjorvatn B, Bjertnaes L, Fadnes HO, Flaegstad T, Gutteberg TJ, Kristiansen BE, et al. Meningococcal septicaemia treated with combined plasmapheresis and leucopheresis or with blood exchange. *Br Med J Clin Res Ed* 1984; 288: 439 – 441.
312. Busund R, Straume B, Revhaug A. Fatal course in severe meningococemia: Clinical predictors and effect of transfusion therapy. *Crit Care Med* 1993; 21: 1699 – 1705.
313. Westendorp RGJ, van der Hoeven JG. Transfusion therapy in severe meningococemia. *Crit Care Med* 1994; 22 (12): 2026 – 2027.
314. Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L, Giroir BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 967 – 979.
315. Anònim. Treatment of severe infectious purpura in children with human plasma from donors immunized with *Escherichia coli* J5: A prospective double-blind study. J5 Study Group (Génève, Switzerland). *J Infect Dis* 1992; 165 (4): 695 – 701.
316. Derkx B, Wittes J, McCloskey, R, the European Pediatric Meningococcal Septic Shock Trial Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of HA-1A human monoclonal antibody to endotoxin, in children with meningococcal septic shock. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 770 – 77.
317. Giroir BP, Quint PA, Barton P, Kirsch EA, Kitchen L, Goldstein B et al. Preliminary evaluation of recombinant amino-terminal fragment of human bactericidal/permeability-increasing protein in children with severe meningococcal sepsis. *Lancet* 1997; 350: 1439 – 43.
318. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt MJ, Stewart SM et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319: 964 – 971.
319. Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. Swiss Meningitis Study Group. *Lancet* 1993; 342: 457 – 461.
320. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M, Baltodano A, Rogers J, Sáez-Llorens X et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1525 – 31.
321. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653 – 658.
322. Anònim. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village. American Academy of Pediatrics 1991; 566 – 570.

323. World Health Organization. Statistics annual 1988. Génève: WHO, 1988.
324. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya, 1991.
325. Domingo P. Factores pronósticos en las meningitis bacterianas del adulto.[Tesi doctoral]. Introducció: *Mortalidad y secuelas de las meningitis bacterianas*. Bellaterra: Publicaciones de la Universitat Autònoma de Barcelona, 1993: 99 – 103.
326. Erickson LJ, de Wals P, McMahon J, Heim S. Complications of meningococcal disease in college students. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 737 – 9.
327. Harrison LH, Pass MA, Mendelsohn AB, Egri M, Rosenstein NE, Bustamante A et al. Invasive meningococcal disease in adolescents and young adults. *JAMA* 2001; 286 (6): 694 – 699.
328. Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; 1: 355 – 357.
329. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *J Exp Med* 1989; 169 (1): 333 – 8.
330. Gardlung B, Sjolín J, Nilsson A, Roll M, Wickerts CJ, Wretling B. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Infect Dis* 1995; 172 (1): 296-301.
331. Lehmann AK, Halstensen A, Sornes S, Rokke O, Waage A. High levels of interleukin 10 in serum are associated with fatality in meningococcal disease. *Infect Immun* 1995; 63 (6): 2109 – 12.
332. Waring PM, Waring LJ, Metcalf D. Circulating leukemia inhibitory factor levels correlate with disease severity in meningococemia. *J Infect Dis*, 1994; 170 (5): 1224 – 8.
333. Hazelzet JA, van der Voort E, Lindemans J, ter Heerdt PG, Neijens HJ. Relation between cytokines and routine laboratory data in children with septic shock and purpura. *Intensive Care Med* 1994; 20 (5): 371 – 4.
334. Sinclair JF, Skeoch CH, Hallworth D. Prognosis of meningococcal septicaemia. *Lancet* 1987; ii: 38.
335. Thomson APJ, Sillis JA, Hart CA. Validation of the Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score: A 10-year retrospective survey. *Crit Care Med* 1991; 19 (1): 26 – 30.
336. Tuysuz B, Ozlu I, Aji DY, Erginel A. Prognostic factors in meningococcal disease and a new scoring system. *Acta Paediatr* 1993; 82 (12): 1053 – 56.
337. Flaegstad T, Kaaresen PI, Stokland T, Gutteberg T. Factors associated with fatal outcome in childhood meningococcal disease. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1137 – 1142.
338. Nurnberger W, Platonov A, Stannigel H, Beloborodov VB, Michelmann I, von Kries R, Burdach S, Gobel U. Definition of a new score for severity of generalized *Neisseria meningitidis* infection. *Eur J Pediatr* 1995; 154 (11): 896 – 900.
339. Kornelisse RF, Hazelzet JA, Hop WCJ, Spanjaard L, Suur MH, van der Voort E, de Groot R. Meningococcal septic shock in children: clinical and laboratory features, outcome, and development of a prognostic score. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 640 – 6.
340. Naess A, Halstensen A, Nyland H, Pedersen SH, Moller P, Borgmann R, Larsen JL, Haga E. Sequelae one year after meningococcal disease. *Acta Neurol Scan* 1994; 89 (2): 139 – 42.
341. Mayatepek E, Grauer M, Hansh GM, Sonntag HG. Deafness, complement deficiencies and immunoglobulin status in patients with meningococcal diseases due to uncommon serogroups. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12 (10): 808 – 11.

342. Olivares R, Hubert B. Clusters of meningococcal disease in France (1987 – 1988). *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 737 – 742.
343. Cooke RP, Riordan T, Jones DM, Painter MJ. Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984 – 7. *Br Med J* 1989; 298: 555 – 558.
344. Meningococcal Disease Surveillance Group. Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1976; 134 (4): 201 – 204.
345. Weis N, Lind J. Pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* before and after treatment of meningococcal disease. *J Med Microbiol* 1994; 41(5): 339 – 42.
346. Anònim. Guia per a la prevenció i el control de la malaltia meningocòccica. Cap. 8: Profilaxi antimeningocòccica. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1995: 63 – 74.
347. Anònim. Control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46 (RR-5): 13 – 21.
348. Almog R, Block C, Gdalevich M, Lev B, Wiener M, Ashkenazi S. First recorded outbreaks of meningococcal disease in the Israel Defence Force: three clusters due to serogroup C and the emergence of resistance to rifampicin. *Infection* 1994; 22: 69 – 71.
349. Yagupsky P, Ashkenazi S, Block C. Rifampicin-resistant meningococci causing invasive disease and failure of chemoprophylaxis. *Lancet* 1993; 341: 1152 – 3.
350. Cooper ER, Ellison RT, Smith GS, Blaser MJ, Reller LB, Paisley JW. Rifampin-resistant meningococcal disease in a contact patient given prophylactic rifampin. *J Pediatr* 1986; 108: 93 – 6.
351. Guttler RB, Beaty HN. Minocycline in the chemoprophylaxis of meningococcal disease. *Antimicrob Agents Chemoter* 1972; 1: 397.
352. Jacobson JA, Daniel B. Vestibular reactions associated with minocycline. *Antimicrob Agents Chemoter* 1975; 8: 453 – 6.
353. Schwartz B. Chemoprophylaxis for bacterial infections: Principles of and application to meningococcal infection. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (Suppl 2): S170 – 3.
354. Pugsley MP, Dworzack DL, Horowitz EA, Cuevas TA, Sanders WE Jr, Sanders CC. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of nasopharyngeal carriers of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1987; 156: 211 – 213.
355. Pugsley MP, Dworzack DL, Roccaforte JS, Sanders CC, Bakken JS, Sanders WE Jr. An open study of the efficacy of a single dose of ciprofloxacin in eliminating the chronic nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* (letter). *J Infect Dis* 1988; 157: 852 – 853.
356. Visakorpi R. Ciprofloxacin in meningococcal carriers. *Scand J Infect Dis* 1989; 60 (Suppl): 108 – 111.
357. Gaunt PN, Lambert BE. Single dose ciprofloxacin for the eradication of pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 489 – 496.
358. Hall AP, Thorpe JW, Seaton D. New hazard of meningococcal chemoprophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 451.

359. Gilja OH, Halstensen A, Digranes A, Mylvaganam H, Aksnes A, Hoiby EA. Use of single-dose ofloxacin to eradicate tonsillopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(9): 2024 – 6.
360. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TF, Gotschlich EC. Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine immunization of infants and children. *J Infect Dis* 1979; 140: 690 – 7.
361. Taunay A de E, Galvao PA, de Moraes JS, Gotschlich EC, Feldman RA. Disease prevention by meningococcal serogroup C polysaccharide in preschool children: results after eleven months in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Res* 1974; 8: 429-155.
362. Reingold AL, Broome CV, Hightower AW, Ajello GW, Bolan GA, Adamsbaum C, Jones EE, Phillips C, Tiendrebeogo H, Yada A. Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. *Lancet* 1985; 2 (8447): 114 – 8.
363. Mäkelä PH, Käyhty H, Weckström P, Sivonen, A, Renkonen O-V. Effect of group-A meningococcal vaccine in Army recruits in Finland. *Lancet* 1975; 2: 883 – 886.
364. Lepow ML, Goldschneider I, Gold R, Randolph M, Gotschlich EC. Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccine. *Pediatrics* 1977; 60: 673 – 680.
365. Rosenstein N, Levine O, Taylor JP, Evans D, Plikaytis BD, Wenger JD, Perkins BA. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA* 1998; 279 (6): 435 – 9.
366. Greenwood BM, Wali SS. Control of meningococcal infection in the African meningitis belt by selective vaccination. *Lancet* 1980; 1: 729 – 732.
367. Froeschle J, Ruben F, McVerry P. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults: additional data. *J Infect Dis* 2001; 184: 116.
368. Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, Anderson EL. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis* 1998; 178: 870 – 4.
369. MacLennan J, Obaro S, Deeks J, Lake D, Elie C, Carlone G, Moxon ER, Greenwood B. Immunologic memory five years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy. *J Infect Dis* 2001; 183: 97 – 104.
370. Borrow R, Miller E. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults: additional data. *J Infect Dis* 2001; 184: 116 – 7.
371. Griffis JMcL, Brandt BL, Altieri PL, Pier B, Berman SL. Safety and immunogenicity of group Y and group W135 meningococcal capsular polysaccharide vaccines in adults. *Infect Immun* 1981; 34: 725 – 732.
372. Hankins WA, Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Farquhar JD, Samuelson JS. Clinical and serological evaluation of a meningococcal polysaccharide vaccine groups A, C, Y and W135 (41306). *Proc Soc Exp Biol Med* 1982; 169: 54 – 57.
373. Anònim. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49 (RR-7): 1 – 10.
374. Lepow ML, Beeler J, Randolph M, Samuelson JS, Hankins WA. Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. *J Infect Dis* 1986; 154: 1033 – 6.
375. Lepow ML, Perkins BA, Hughes PA, Poolman JT. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999; 711 – 27.

376. González de Aledo Linos A, García Merino J. Seroprevalencia de anticuerpos bactericidas antimeningocócicos en Cantabria, 10 meses después de la campaña de vacunación. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72(4): 365 – 74.
377. Espín Ríos I, García Fulgueiras A, Navarro Alonso JA, Vázquez Moreno J, Rodríguez González T, Navarro Sánchez C, Pérez Flores D. Seroconversion and duration of immunity after vaccination against group C meningococcal infection in young children. *Vaccine* 2000; 18 (24): 2656 – 60.
378. Espín Ríos I. Resultados de un estudio serológico después de la vacunación frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo C en niños. *Rev Esp Salud Pública* 2000; 74 (4): 445 – 8.
379. Twumasi PA, Kumah S, Leach A, O'Dempsey TJ, Ceesay SJ, Todd J et al. A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in African infants. *J Infect Dis* 1995; 171(3): 632 – 8.
380. Campagne G, Garba A, Fabre P, Schuchat A, Ryall R, Boulanger D, et al. Safety and immunogenicity of three doses of a *Neisseria meningitidis* A + C diphtheria conjugate vaccine in infants in Niger. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(2): 144 – 50.
381. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001; 357: 195 – 6.
382. Griffiss JM, Yamasaki R, Estabrook M, Kim JJ. Meningococcal molecular mimicry and the search for an ideal vaccine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85: Suppl 1: S32 – S36.
383. Domingo P. Factores pronósticos en las meningitis bacterianas del adulto. [Tesi doctoral]. Introducción: *Prevención de las meningitis bacterianas*. Bellaterra: Publicaciones de la Universitat Autònoma de Barcelona, 1993: 104 - 118.
384. Ala' Aldeen DA, Stevenson P, Griffiths E, Gorringer AR, Irons LI, Robinson A, Hyde S, Borriello SP. Immune responses in humans and animals to meningococcal transferrin-binding proteins: implications for vaccine design. *Infect Immun* 1994; 62 (7): 2984 – 2900.
385. Frasch CE. Vaccines for prevention of meningococcal disease. *Clin Microbiol Review* 1989; 2: Suppl: S134 – S138.
386. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, Arnesen O, Fredriksen JH, Halstensen A, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991; 338: 1093 – 96.
387. Sierra GVG, Campa HC, Valcarcel NM, Garcia IL, Izquierdo PL, Sotolongo PF et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann* 1991; 14: 195 – 210.
388. Zollinger WD, Boslego J, Moran E. Meningococcal serogroup B vaccine protein trial and follow-up studies in Chile. *NIPH Ann* 1991; 14: 211 – 3.
389. Milagres LG, Ramos SR, Sacchi CT, Melles CE, Vieira VS, Sato H, et al. Immune response of Brazilian children to a *Neisseria meningitidis* serogroup B outer membrane protein vaccine: comparison with efficacy. *Infect Immunol* 1994; 62 (10): 4419 – 24.
390. De Kleijn ED, de Groot R, Lafeber AB, Labadie J, van Limpt CJP, Visser J et al. Prevention of meningococcal serogroup B infections in children: a protein-based vaccine induces immunologic memory. *J Infect Dis* 2001; 184: 98 – 102.
391. Tondella ML, Popovic T, Rosenstein NE, Lake DB, Carlone GM, Mayer LW, Perkins BA. Distribution of *Neisseria meningitidis* serogroup B serosubtypes and serotypes circulating in the United States. *J Clin Microbiol* 2000; 38(9): 3323 – 8.

392. Sacchi CT, Whitney AM, Popovic T, Beall DS, Reeves MW, Plikaytis BD, et al. Diversity and prevalence of PorA types in *Neisseria meningitidis* serogroup B in the United States, 1992 – 1998. *J Infect Dis* 2000; 182(4): 1169 – 76.
393. Abrahamson JS, Spika JS. Persistence of *Neisseria meningitidis* in the upper respiratory tract after intravenous antibiotic therapy for systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 1985; 151: 370 – 371.
394. Salyers AA, Whitt DD. Chapter 1: Host defenses against bacterial pathogens: defenses of body surfaces. A: Salyers AA, Whitt DD, editors. *Bacterial pathogenesis: a molecular approach*. Washington, D. C: American Society for Microbiology Press, 1994: 3 – 15.
395. Male DK, Roitt IM. Capítulo 1: Introducción al sistema inmunitario. A: Roitt IM, Brostoff J, Male DK. *Immunología 3ª ed (traducción d'Immunology, 3ª ed)*. Londres: Mosby-Year Book Limited, 1993). Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A., 1994: 1.1 – 1.12.
396. Salyers AA, Whitt DD. Chapter 2: Host defenses against bacterial pathogens: defenses of tissue and blood. A: Salyers AA, Whitt DD, editors. *Bacterial pathogenesis: a molecular approach*. Washington, D. C: American Society for Microbiology Press, 1994;: 16 – 29.
397. Walport MJ. Complement (first of two parts). *N Engl J Med* 2001; 344 (14): 1058 – 1066.
398. Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 243 – 273.
399. Schlesinger M, Nave Z, Levy Y, Slater PE, Fishelson Z. Prevalence of hereditary properdin, C7 and C8 deficiencies in patients with meningococcal infections. *Clin Exp Immunol* 1990; 81: 423 – 427.
400. Orren A, Potter PC, Cooper RC, du Toit E. Deficiency of the sixth component of complement and susceptibility to *Neisseria meningitidis* infections: studies in 10 families and five isolated cases. *Immunology* 1987; 62: 249 – 253.
401. D'Amelio R, Biselli R. The role of complement in anti-bacterial defence. *Ann Ital Med Int* 1994; 9 (3): 173 – 177.
402. Garred P, Michaelsen TE, Bjune G, Thiel S, Svejgaard A. A low serum concentration of mannan-binding protein is not associated with serogroup B or C meningococcal disease. *Scand J Immunol* 1993; 37 (4): 468 – 70.
403. Kuijper JE, Fijen CA, Dankert J, Thiel S. Mannose-binding lectin and meningococcal disease. *Lancet* 1999; 354 (9175): 338.
404. Tang C, Kwiatkowski D. Mannose-binding lectin and meningococcal disease. *Lancet* 1999; 354: 336.
405. Van Helden P, Hoal-van Helden E. Mannose-binding lectin and meningococcal disease. *Lancet* 1999; 354: 337.
406. Megyeri P, Deli MA, Ábrahám CS. Mannose-binding lectin and meningococcal disease. *Lancet* 1999; 354: 338.
407. Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 614 – 18.
408. Janeway CA Jr, Travers P. Chapter 7: T-cell mediated immunity. A: Janeway CA Jr, Travers P, editors. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. London / New York: Current Biology Ltd./ Garland Publishing Inc., 1994: 7.1 – 7.49.
409. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Capítulo 13: Mecanismos efectores de las reacciones inmunitarias mediadas por las células T. A: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editors.

- Inmunología celular y molecular, 2ª edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 1995: 294 – 311.
410. Rook G. Capítulo 8: Reacciones inmunitarias mediadas por células. A: Roitt IM, Brostoff J, Male DK. Inmunología 3ª ed (traducción d' *Immunology*, 3ª ed. Londres: Mosby-Year Book Limited, 1993). Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A., 1994: 8.1 – 8.16.
411. Janeway CA Jr, Travers P. Chapter 8: The humoral immune response. A: Janeway CA Jr, Travers P, editors. Immunobiology: the immune system in health and disease. London / New York: Current Biology Ltd./ Garland Publishing Inc., 1994: 8.1 – 8.58.
412. Lydyard P, Grossi C. Capítulo 2: Células que intervienen en las respuestas inmunitarias. A: Roitt IM, Brostoff J, Male DK. Inmunología 3ª ed (traducción d' *Immunology*, 3ª ed. Londres: Mosby-Year Book Limited, 1993). Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A., 1994: 2.1 – 2.20.
413. Janeway CA Jr, Travers P. Chapter 3: Structure of the antibody molecule and immunoglobulin genes. A: Janeway CA Jr, Travers P, editors. Immunobiology: the immune system in health and disease. London / New York: Current Biology Ltd./ Garland Publishing Inc., 1994: 3.1 – 3.46.
414. Metzger H. General aspects of antibody structure and function. A: Metzger H, editor. Fc receptors and the action of antibodies. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1990: 7 – 12.
415. Janeway CA Jr, Travers P. Chapter 4: Antigen recognition by T lymphocytes. A: Janeway CA Jr, Travers P, editors. Immunobiology: the immune system in health and disease. London / New York: Current Biology Ltd./ Garland Publishing Inc., 1994: 4.1 – 4.47.
416. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Capítulo 12: Citocinas. A: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editors. Inmunología celular y molecular, 2ª edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 1995: 268 – 292.
417. Janeway CA Jr, Travers P. Chapter 9: Host defense against infection. A: Janeway CA Jr, Travers P, editors. Immunobiology: the immune system in health and disease. London / New York: Current Biology Ltd./ Garland Publishing Inc., 1994: 9.1 – 9.52.
418. Ravetch JV, Kinet JP. Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 457 – 492.
419. Wedi B, Lewrick H, Butterfield JJ, Kapp A. Human HMC-1 mast cells exclusively express the Fc gammaRIIa subtype of IgG receptor. *Arch Dermatol Res* 1996; 289 (1): 21 – 27.
420. van de Winkel JGJ, Capel PJA. Human IgG Fc receptor heterogeneity: molecular aspects and clinical implications. *Immunology Today* 1993; 14 (5): 215 – 221.
421. Huizinga TWJ, Roos D, von dem Borne AE. Fc-gamma receptors: mediators, targets and markers of disease. *Baillieres Clin Haematol* 1991; 4 (4): 889 – 902.
422. Deo YM, Graziano RF, Repp R, van de Winkel JGJ. Clinical significance of IgG Fc receptors and FcγR-directed immunotherapies. *Immunology Today*, 1997; 18 (3): 127 – 135.
423. Qiu WQ, de Bruin D, Brownstein BH, Pearse R, Ravetch JV. Organization of the human and mouse low-affinity FcγR genes: duplication and recombination. *Science* 1990; 248: 732 – 733.
424. Fridman WH, Teillaud JL, Bouchard C, Teillaud C, Astier A, Tartour E et al. Soluble Fc gamma receptors. *J Leukoc Biol* 1993; 54 (5): 504 – 12.
425. Sanders LAM, Feldman RG, Voorhorst-Ogink MM, de Haas M, Rijkers GT, Capel PJA et al. Human immunoglobulin G (IgG) Fc receptor IIA (CD32) polymorphism and IgG2-mediated bacterial phagocytosis by neutrophils. *Infection and Immunity*, 1995; 63(1): 73 - 81.
426. Fijen CAP, Bredius RGM, Kuijper EJ. Polymorphism of IgG Fc receptors in meningococcal disease. *Ann Intern Med* 1993; 119 (7): 636.

427. van der Pol W, van de Winkel JGJ. IgG receptor polymorphisms: risk factors for disease. *Immunogenetics* 1998; 48 (3): 222 – 32.
428. Hussain LA, Kelly CG, Hecht EM, Fellowes R, Jourdan M, Lehner T. The expression of Fc receptors for immunoglobulin G in human rectal epithelium. *AIDS* 1991; 5 (9): 1089 – 94.
429. Flores-Borja F, Santiago E, Weiss-Steider B. Fc gamma receptors in health and disease. *Rev Invest Clin* 1998; 50 (6): 529 – 40.
430. Maeda M, van Schie RC, Yuksel B, Greenough A, Fanger MW, Guyre PM, Lydyard PM. Differential expression of Fc receptors for IgG by monocytes and granulocytes from neonates and adults. *Clin Exp Immunol* 1996; 103 (2): 343 – 7.
431. Davis D, Kauffmann R, Moticka EJ. Nonspecific immunity in pregnancy: monocyte surface Fc gamma receptor expression and function. *J Reprod Immunol* 1998; 40 (2): 119 – 28.
432. Ceuppens JL, Baroja ML, van Vaeck F, Anderson CL. Defect in the membrane expression of high affinity 72-kDa Fc gamma receptors on phagocytic cells in four healthy subjects. *J Clin Invest* 1988; 82 (2): 571 – 575.
433. Fanger MW, Shen L, Graziano RF, Guyre PM. Cytotoxicity mediated by human Fc receptors for IgG. *Immunology Today* 1989; 10 (3): 92 – 99.
434. Huizinga TWJ, van Kemenade F, Koenderman L, Dolman KM, von dem Borne AE, Tetteroo PA et al. The 40-kDa Fc gamma receptor (FcRII) on human neutrophils is essential for the IgG-induced respiratory burst and IgG-induced phagocytosis. *J Immunol* 1989; 142: 2365 – 2369.
435. Huizinga TWJ, Dolman KM, van der Linden NJM, Kleijer M, Nuijens JH, von dem Borne AE et al. Phosphatidylinositol-linked FcRIII mediates exocytosis of neutrophil granule proteins, but does not mediate initiation of the respiratory burst. *J Immunol* 1990; 144 (4): 1432 – 1436.
436. Debets JMH, van de Winkel JGJ, Ceuppens JL, Dieteren IE, Buurman WA. Cross-linking of both Fc gamma RI and Fc gamma RII induces secretion of tumor necrosis factor by human monocytes, requiring high affinity Fc-Fc gamma R interactions. Functional activation of Fc gamma RII by treatment with proteases or neuraminidase. *J Immunol* 1990; 144 (4): 1304 – 1309.
437. Lynch RG, Sandor M, Waldschmidt TJ, Mathur A, Schaiff WT, Berg DJ et al. Lymphocyte Fc receptors: expression, regulation and function. *Mol Immunol* 1990; 27 (12): 1167 – 1179.
438. Anderson CL, Shen L, Eicher DM, Wewers MD, Gill JK. Phagocytosis mediated by three distinct Fc gamma receptor classes on human leucocytes. *J Exp Med* 1990; 171 (4): 1333-1345.
439. Huizinga TW, Kuijpers RW, Kleijer M, Schulpen TW, Cuypers HT, Roos D et al. Maternal genomic neutrophil FcRIII deficiency leading to neonatal isoimmune neutropenia. *Blood* 1990; 76 (10): 1927 – 1932.
440. Klaassen RJL, Ouwehand WH, Huizinga TWJ, Eugelfriet CP, von dem Borne AE. The Fc-receptor of cultured human monocytes. Structural similarity with FcRIII of natural killer cells and role in the extracellular lysis of sensitized erythrocytes. *J Immunol* 1990; 144 (2): 599 – 606.
441. Cassatella MA, Anegón I, Cuturi MC, Griskey P, Trinchieri G, Perussia B. Fc gamma R (CD16) interaction with ligand induces Ca^{2+} mobilization and phosphoinositide turnover in human natural killer cells. Role of Ca^{2+} in Fc gamma R (CD16)-induced transcription and expression of lymphokine genes. *J Exp Med* 1989; 169 (2): 549 – 567.
442. Morel PA, Ernst LK, Metes D. Functional CD32 molecules on human NK cells. *Leuk Lymphoma* 1999; 35 (1 - 2): 47 – 56.

443. Jefferis R, Kumararatne S. Selective IgG subclass deficiency: quantitation and clinical relevance. *Clin Exp Immunol* 1990; 81(3): 357- 67.
444. Salmon JE, Edberg JC, Kimberly RP. Fc γ receptor III on human neutrophils. Allelic variants have functionally distinct capacities. *J Clin Invest* 1990; 85: 1287 – 1295.
445. Sanders LAM, van de Winkel JGJ, Rijkers GT, Voorhorts-Ogink MM, de Haas M, Capel PJA, Zegers BJM. Fc γ Receptor IIa (CD32) heterogeneity in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections. *J Infect Dis* 1994; 170: 854 – 861.
446. Ilfeld D, Barzilay J, Dux Z, Ran M. Correlation of Fc gamma receptors on peripheral blood mononuclear cells and survival in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 7 (3): 181 – 6.
447. Tartour E, Pannetier C, Mathiot C, Teillaud JL, Sauntes C, Kourilsky P et al. Prognostic value of cytokine and soluble Fc gamma receptor assays in oncology. *Immunol Lett* 1995; 44 (2 – 3): 145 – 8.
448. Leino L, Sorvajarvi K, Katajisto J, Laine M, Lilius EM, Pelliniemi TT et al. Febrile infection changes the expression of IgG Fc receptors and complement receptors in human neutrophils in vivo. *Clin Exp Immunol* 1997; 107 (1): 37 – 43.
449. Herra CM, Keane CT, Whelan A. Increased expression of Fc γ receptors on neutrophils and monocytes may reflect ongoing bacterial infection. *J Med Microbiol* 1996; 44 (2): 135 – 40.
450. Khayat D, Soubrane C, Andrieu JM, Visonneau S, Eme D, Tourani JM et al. Changes of soluble CD16 levels in serum of HIV-infected patients: correlation with clinical and biologic prognostic factors. *J Infect Dis* 1990; 161 (3): 430 – 435.
451. Dunne J, Feighery C, Whelan A. Beta-2 microglobulin, neopterin and monocyte Fc gamma receptors in opportunistic infections of HIV-positive patients. *Br J Biomed Sci* 1996; 53 (4): 363 – 9.
452. Muller Kobold AC, Zijlstra JG, Koene HR, de Haas M, Kallenberg CG, Cohen Tervaert JW. Levels of soluble Fc gamma RIII correlate with disease severity in sepsis. *Clin Exp Immunol* 1998; 114 (2): 220 – 7.
453. Wozniakowska-Gesicka T, Wisniewska-Ligier M, Zeman K, Banasik M, Plewinska E. Expression of receptor Fc gamma RIII and phagocytic capacity of neutrophils in septic children. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28 (4): 242 – 5.
454. Wakefield CH, Carey PD, Foulds S, Monson JR, Guillou PJ. Surgery and the release of a neutrophil Fc gamma receptor. *Am J Surg* 1995; 170 (3): 277 – 84.
455. Ruiz P, Gómez F, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1990; 322 (11): 717 – 22.
456. Gómez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; 331 (17): 1122 – 8.
457. Nakatani K, Takeshita S, Tsujimoto H, Kawamura Y, Kawase H, Sekine I. Regulation of the expression of Fc gamma receptor on circulating neutrophils and monocytes in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 1999; 117 (2): 418 – 22.
458. Bjerke JR, Tigalnova M, Jensen TS, Matre R. Fc gamma-receptors in skin and serum from patients with psoriasis, before and after therapy. *Acta Derm Venereol Suppl* 1994; 186: 141 – 2.
459. Vázquez-Doval J, Sánchez Ibarrola A. Defective mononuclear phagocyte function in systemic lupus erythematosus: relationship of Fc γ RII (CD32) with intermediate cytoskeletal filaments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993; 3 (2): 86 – 91.

460. van der Schoot CE, Huizinga TWJ, van't Veer-Korthof ET, Wijmans R, Pinkster J, von dem Borne AE. Deficiency of glycosyl-phosphatidylinositol-linked membrane glycoproteins of leucocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, description of a new diagnostic cytofluorometric assay. *Blood* 1990; 76: 1853 – 1859.
461. Perussia BE, Dayton T, Lazarus R, Fanning V, Trinchieri G. Immune interferon induces the receptor for monomeric IgG1 on human monocytic and myeloid cells. *J Exp Med* 1983; 158 (4): 1092 – 1113.
462. Anònim. International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991; 324 (8): 509 – 516.
463. Pfeiffer JR, Howes PS, Waters MA, Hynes ML, Schnurr PP, Demidenko E et al. Levels of expression of Fc gamma receptor IIA (CD32) are decreased on peripheral blood monocytes in patients with severe atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001; 155 (1): 211 – 8.
464. Wallace PK, Howell AL, Fanger MW. Role of Fc gamma receptors in cancer and infectious diseases. *J Leukoc Biol* 1994; 55 (6): 816 – 26.
465. Fanger MW, Erbe DV. Fc gamma receptors in cancer and infection disease. *Immunol Res* 1992; 11 (3 – 4): 203 – 16.
466. Liu C, Goldstein J, Graziano RF, He J, O'Shea JK, Deo Y, et al. Fc gamma RI-targeted fusion proteins result in efficient presentation by human monocytes of antigenic and antagonist T-cell epitopes. *J Clin Invest* 1996; 98 (5): 2001 – 2007.
467. Heijnen IAFM, van Vug MJ, Fanger NA, Graziano RF, de Wit TP, Hofhuis FM et al. Antigen targeting to myeloid-specific human Fc gamma RI / CD64 triggers enhanced antibody responses in transgenic mice. *J Clin Invest* 1996; 97(2): 331 – 338.
468. Valone FH, Kaufman PA, Guyre PM, Lewis LD, Memoli V, Deo Y et al. Phase Ia/Ib trial of bispecific antibody MDX-210 in patients with advanced breast or ovarian cancer that overexpresses the proto-oncogene HER-2/neu. *J Clin Oncol* 1995; 13 (9): 2281 – 2292.
469. Repp R, Valerius T, Wieland G, Becker W, Steininger H, Deo Y et al. G-CSF-stimulated PMN in immunotherapy of breast cancer with a bispecific antibody to Fc gamma RI and to HER-2/neu (MXD-210). *J Hematother* 1995; 4 (5): 415 – 421.
470. Salmon JE, Edberg JC, Brogle NL, Kimberly RP. Allelic polymorphisms of human Fc gamma R receptor IIA and Fc gamma R receptor IIIB. *J Clin Invest* 1992; 89: 1274 – 1281.
471. Erbe DV, Pfefferkorn ER, Fanger MW. Functions of the various IgG Fc receptors in mediating killing of *Toxoplasma gondii*. *J Immunol* 1991; 146 (9): 3145 – 3151.
472. Connor RI, Dinces N, Howell AL, Romet-Lemmon JL, Pasquali JL, Fanger MW. Fc receptors for IgG (Fc gamma Rs) on human monocytes and macrophages are not infectivity receptors for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): studies using bispecific antibodies to target HIV-1 to various myeloid cell surface molecules, including the Fc gamma R. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88 (21): 9593 – 9597.
473. Kimberly RP, Salmon JE, Edberg JC. Receptors for immunoglobulin G. Molecular diversity and implications for disease. *Arthritis Rheumat* 1995; 38 (3): 306 – 314.
474. Kimberly RP, Salmon JE, Edberg JC, Gibofsky A. The role of Fc gamma receptors in mononuclear phagocytic system function. *Clin Exp Rheumatol* 1989; Sep – Oct, 7 Suppl 3: S103 – 8.
475. Kohl J, Gessner JE. On the role of complement and Fc gamma receptors in the Arthus reaction. *Mol Immunol* 1999; 36 (13 – 14): 893 – 903.

476. Boros P, Muryoi T, Spiera H, Bona C, Unkeless JC. Autoantibodies directed against different classes of Fc gamma R are bound in sera of autoimmune patients. *J Immunol* 1993; 150 (5): 2018 – 2024.
477. Davis K, Boros P, Keltz M, Unkeless JC, Fleischmajer R. Circulating Fc gamma receptor-specific autoantibodies in localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33 (4): 612 – 6.
478. Boros P, Odin JA, Chen J, Unkeless JC. Specificity and class distribution of Fc gamma R-specific autoantibodies in patients with autoimmune disease. *J Immunol* 1994; 152 (1): 302 – 6.
479. Debre M, Bonnet MC, Fridman WH, Carosella E, Philippe N, Reinert P et al. Infusion of Fc gamma fragments for treatment of children with acute autoimmune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1993; 342 (8877): 945 – 949.
480. Le Goff P, Lepoivre B, Jouquan J, Muzellec Y, Boudon A, Youinou P. Les récepteurs Fc-gamma des polynucléaires neutrophiles. *Rev Rhum* 1988; 55 (7): 545 – 549.
481. Warmerdam PAM, van de Winkel JGJ, Gosselin EJ, Capel PJA. Molecular basis for a polymorphism of human FcγReceptor II (CD32). *J Exp Med* 1990; 172: 19 – 25.
482. Clark MR, Clarkson SB, Ory PA, Stollman N, Goldstein IM. Molecular basis for a polymorphism involving Fc receptor II on human monocytes. *J Immunol* 1989; 143: 1731 – 1734.
483. Burton DR, Jefferis R, Partridge LJ, Woof JM. Molecular recognition of antibody (IgG) by cellular Fc receptor (FcγRI). *Mol Immunol* 1988; 25: 1175 – 81.
484. Huizinga TW, Kerst M, Nuyens JH, Vlug A, Von dem Borne AE, Roos D et al. Binding characteristics of dimeric IgG subclass complexes to human neutrophils. *J Immunol* 1989; 142: 2359 – 64.
485. Bredius RGM, Driedijk PC, Schouten MFJ, Weening RS, Out TA. Complement activation by polyclonal immunoglobulin G1 and G2 antibodies against *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* type b, and tetanus toxoid. *Infect Immun* 1992; 60 (11): 4838 – 4847.
486. Warmerdam PAM, van de Winkel JGJ, Vlug A, Westerdaal NAD, Capel PJA. A single amino acid in the second Ig-like domain of the human Fcγ receptor II is critical for human IgG2 binding. *J Immunol* 1991; 147: 1338 – 1343.
487. Clark MR, Stuart SG, Kimberly RP, Ory Pa, Goldstein IM. A single amino acid distinguishes the high-responder from the low-responder from of Fc gamma receptor II on human monocytes. *Eur J Immunol* 1991; 21: 1911 – 1916.
488. Hulett MD, Witort E, Brinkworth RI, McKenzie IF, Hogarth PM. Identification of the IgG binding site of the human low affinity receptor for IgG Fc gamma RII. Enhancement and ablation of binding by site-directed mutagenesis. *J Biol Chem* 1994; 269 (21): 15287 – 93.
489. Hulett MD, Witort E, Brinkworth RI, McKenzie IF, Hogarth PM. Multiple regions of human FcγRII (CD32) contribute to the binding of IgG. *J Biol Chem* 1995; 270 (36): 21188 – 94.
490. Parren PW, Warmerdam PAM, Boeije LCM, Arts J, Westerdaal NA, Vlug A et al. On the interaction of IgG subclasses with the low affinity FcγRIIa (CD32) on human monocytes, neutrophils and platelets. *J Clin Invest* 1992; 90: 1537 – 1546.
491. Tuijnman WB, Capel PJ, van de Winkel JGJ. Human low-affinity IgG receptor Fc gamma RIIa (CD32) introduced into mouse blasts mediates phagocytosis of sensitized erythrocytes. *Blood* 1992; 79 (7): 1651 – 1656.
492. Duits AJ, Bootsma H, Derksen RH, Spronk PE, Kater L, Kallenberg CGM, et al. Skewed distribution of IgG Fc receptor Iia (CD32) polymorphism is associated with renal disease in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (12): 1832 – 6.

493. Norris CF, Pricop L, Millard SS, Taylor SM, Surrey S, Schwartz E et al. A naturally occurring mutation in Fc γ RIIA: a Q to K127 change confers unique IgG binding properties to R131 allelic form of the receptor. *Blood* 1998; 91 (2): 656 – 62.
494. Reilly AF, Norris CF, Surey S, Bruchak FJ, Rappaport EF, Schwartz E, McKenzie SE. Genetic diversity in human Fc receptor II for immunoglobulin G: Fc gamma receptor IIA ligand-binding polymorphism. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1(6): 640 – 4.
495. Muñiz-Díaz E, Domingo P, Arilla M, Baraldés MA, Martínez C, Pastoret C, Madoz P. Fc γ RIIa polymorphism in a healthy spanish population and in patient with meningococcal disease. *Transfusion Medicine* 1998; 8 (3): 243 – 280 (Nº 80).
496. Lehrnbecher T, Foster CB, Zhu S, Leitman SF, Goldin LR, Huppi K, Chanock SJ. Variant genotypes of the low-affinity Fc γ receptor polymorphisms in control and disease populations. *Blood* 1999; 94 (12): 4220 – 4232.
497. Trikalinos TA, Karassa FB, Ioannidis JPA. Meta-analysis of the association between low affinity Fc γ receptor gene polymorphisms and hematologic and autoimmune diseases. *Blood* 2001; 98 (5): 1634 – 1635.
498. Kuwano ST, Bordin JO, Chiba AK, Mello AB, Figueiredo MS, Vieira-Filho JP, Fabron A Jr, Kerbauy J. Allelic polymorphisms of human Fc γ RIIa and Fc γ RIIIb among distinct groups in Brazil. *Transfusion* 2000; 40 (11): 1388 – 92.
499. Jarvis GA, McLeod Griffis J. Human IgA1 initiates complement-mediated killing of *Neisseria meningitidis*. *J Immunol* 1989; 143: 1703 – 1709.
500. Jarvis GA, Griffis JM. Human IgA1 blockade of IgG-initiated lysis of *Neisseria meningitidis* is a function of antigen-binding fragment binding to the polysaccharide capsule. *J Immunol* 1991; 147 (6): 1962 – 1967.
501. Hart CA, Rogers TRF. Meningococcal disease. *J Med Microbiol* 1993; 39: 3 – 25.
502. Van der Pol WL, Huizinga TWJ, Vidarsson G, van der Linden MW, Jansen MD, Keijsers V et al. Relevance of Fc γ receptor and interleukin-10 polymorphisms for meningococcal disease. *J Infect Dis* 2001; 184 (12): 1548 – 55.
503. Platonov AE, Kuijper EJ, Vershinina IV, Shipulin GA, Westerdaal N, Fijen CAP, et al. Meningococcal disease and polymorphism of Fc γ RIIa (CD32) in late complement component-deficient individuals. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 97 – 101.
504. Yee AM, Phan HM, Zuniga R, Salmon JE, Musher DM. Association between Fc γ RIIa-R131 allotype and bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (1): 25 – 28.
505. Norris CF, Surrey S, Bunin GR, Schwartz E, Buchanan GR, McKenzie SE. Relationship between Fc receptor IIA polymorphism and infection in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1996; 128: 813 – 819.
506. Abadi J, Zhong Z, Dobroszycki J, Pirofski LA. Fc γ RIIa polymorphism in human immunodeficiency virus-infected children with invasive pneumococcal disease. *Pediatr Res* 1997; 42: 259 – 262.
507. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O, Kanra G. Fc gamma receptor allotypes in children with bacterial meningitis. A preliminary study. *Turk J Pediatr* 1998; 40 (4): 533 – 8.
508. Shi YP, Nahlen BL, Kariuki S, Urdahl KB, McElroy PD, Roberts JM, Lal AA. Fc γ receptor IIA (CD32) polymorphism is associated with protection of infants against high-density *Plasmodium falciparum* infection. VII. Asembo Bay Cohort Project. *J Infect Dis* 2001; 184: 107 – 11.

509. Kobayashi T, Westerdaal NA, Miyazaki A, van der Pol WL, Suzuki T, Yoshie H et al. Relevance of immunoglobulin G Fc receptor polymorphism to recurrence of adult periodontitis in Japanese patients. *Infect Immun* 1997; 65 (9): 3556 – 60
510. Yee AM, Ng SC, Sobel RE, Salmon JE. FcγRIIA polymorphism as a risk factor for invasive pneumococcal infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1180 – 1182.
511. Salmon JE, Millard S, Schachter LA, Arnett FC, Ginzler EM, Gourley MF, Ramsey-Goldman R, Peterson MG, Kimberly RP. Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans. *J Clin Invest* 1996; 97(5): 1348 - 54.
512. Zúñiga R, Ng S, Peterson MG, Reveille JD, Baethge BA, Alarcón GS, Salmon JE. Low-binding alleles of Fcγ receptor types IIA and IIIA are inherited independently and are associated with systemic lupus erythematosus in hispanic patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (2): 361 – 7.
513. Botto M, Theodoridis E, Thompson EM, Beynon HL, Briggs D, Isenberg DA, Walport MJ, Davies K. Fc gamma RIIa polymorphism in systemic lupus erythematosus (SLE): No association with disease. *Clin Exp Immunol* 1996; 104 (2): 264 - 8.
514. Smyth LJ, Snowden N, Carthy D, Papasteriades C, Hajeer A, Ollier WE. Fc gamma RIIa polymorphism in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997; 56 (12): 744 – 46.
515. Hatta Y, Tsuchiya N, Ohashi J, Matsushita M, Fujiwara K, Hagiwara K, Juji T, Tokunaga K. Association of Fc gamma receptor IIA and IIIA polymorphism with systemic lupus erythematosus in Japanese. *Genes Immun* 1999; 1 (1): 53 – 60.
516. Tse WY, Abadeh S, McTiernan A, Jefferis R, Savage CO, Adu D. No association between neutrophil Fcγ RIIa allelic polymorphism and anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1999; 117 (1): 198 – 205.
517. Dijkstra HM, Scheepers RH, Oost WW, Stegeman CA, van der Pol WL, Sluiter WJ, Kallenberg CG, van de Winkel JG, Tervaert JW. Fc gamma receptor polymorphism in Wegener's granulomatosis: risk factors for disease relapse. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (9): 1843 – 7.
518. Raknes G, Skeie GO, Gilhus NE, Aadland S, Vedeler C. Fc gamma RIIA and Fc gamma RIIIB polymorphisms in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1998; 81 (1 – 2): 173 – 6.
519. Van der Pol WL, van den Berg LH, Scheepers RH, van der Bom JG, van Doorn PA, van Koningsveld R, van den Broek MC, Wokke JH, van de Winkel JG. IgG receptor IIA alleles determine susceptibility and severity of Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2000; 54 (8): 1661 – 5.
520. Vedeler CA, Raknes G, Myhr KM, Nyland H. IgG Fc-receptor polymorphisms in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2000; 55 (5): 705 – 7.
521. Manger K, Repp R, Spriewald BM, Rascu A, Geiger A, Wassmuth R, et al. Fcγ receptor IIA polymorphisms in caucasian patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1181 – 1189.
522. Sato H, Iwano M, Akai Y, Nishino T, Fujimoto T, Shiiki H, Dohi K. Fcγ RIIa polymorphism in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10 (2): 97 – 101.
523. Yun HR, Koh HK, Kim SS, Chung WT, Kim DW, Hong KP et al. Fcγ RIIa/IIa polymorphism and its association with clinical manifestations in Korean lupus patients. *Lupus* 2001; 10(7): 466 – 72.
524. Villarreal J, Crosdale D, Ollier W, Hajeer A, Thomson W, Ordi J et al. Mannose binding lectin and Fcγ RIIa (CD32) polymorphism in Spanish systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40 (9): 1009 – 12.

525. Williams Y, Lynch S, McCann S, Smith O, Feighery C, Whelan A. Correlation of platelet Fc gammaRIIA polymorphism in refractory idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998; 101(4): 779 – 82.
526. Taylor JG, Tang D, Foster CB, Serjeant GR, Rodgers GP, Chanock SJ. Patterns of low-affinity immunoglobulin receptor polymorphisms in stroke and homozygous sickle cell disease. *Am J Hematol* 2002; 69(2): 109 -14.
527. Koene HR, Kleijer M, Algra J, Roos D, von dem Borne AE, de Haas M. FcγRIIIa-158V/F polymorphism influences the binding of IgG by natural killer cell FcγRIIIa, independently of the FcγRIIIa-48L/R/H phenotype. *Blood* 1997; 90 (3): 1109 – 1114.
528. Wu J, Edberg JC, Redecha PB, Bansal V, Guyre PM, Coleman K et al. A novel polymorphism of FcγRIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *J Clin Invest* 1997; 100: 1059 – 70.
529. Lehrnbecher TL, Foster CB, Zhu S, Venzon D, Steinberg SM, Wyvill K et al. Variant genotypes of FcγRIIIA influence the development of Kaposi's sarcoma in HIV-infected men. *Blood* 2000; 95 (7): 2386 – 90.
530. de Vries E, Koene HR, Vossen JM, Gratama JW, von dem Borne AE, Waaijer JL et al. Identification of an unusual FcγRIIIA (CD16) on natural killer cells in a patient with recurrent infections. *Blood* 1996; 88 (8): 3022 – 7.
531. Kocher M, Siegel ME, Edberg JC, Kimberly RP. Cross-linking of Fc gamma receptor IIa and Fc gamma receptor IIIb induces different proadhesive phenotypes on human neutrophils. *J Immunol* 1997; 159 (8): 2940 – 8.
532. Fromont P, Bettaieb A, Skouri H, Floch C, Poulet E, Duedari N, et al. Frequency of the polymorphonuclear neutrophil Fcγ receptor III deficiency in the french population and its involvement in the development of neonatal alloimmune neutropenia. *Blood* 1992; 79 (8): 2131 – 2134.
533. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 10739 – 45.
534. Hermans PW, Hibberd ML, Booy R, Daramola O, Hazelzet JA, de Groot R et al. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. *Lancet* 1999; 354 (9178): 556 – 60.
535. Read RC, Camp NJ, di Giovine FS, Borrow R, Kaczmarek EB, Chaudhary AG, et al. An interleukine-1 genotype is associated with fatal outcome of meningococcal disease. *J Infect Dis* 2000; 182 (5): 1557 – 60.
536. Hazelzet JA, Risseuw-Appel IM, Kornelisse RF, Hop WC, Dekker I, Joosten KF et al. Age-related differences in outcome and severity of DIC in children with septic shock and purpura. *Thromb Haemost* 1996; 76: 932 – 38.
537. Nadel S, Levin M, Habibi P. Treatment of meningococcal disease in childhood. A: Cartwright K, editor. Chichester: John Wiley & Sons, 1995; 207 – 243.
538. Powars DR, Rogers ZR, Patch MJ, McGehee WG, Francis RB. Purpura fulminans in meningococemia: association with acquired deficiencies of protein C and S. *N Engl J Med* 1987; 317: 571 – 572.
539. Brandtzaeg P, Sandset PM, Joo GB, Ovstebo R, Abildgaard U, Kierulf P. The quantitative association of plasma endotoxin, antithrombin, protein C, extrinsic pathway inhibitor and fibrinopeptide A in systemic meningococcal disease. *Thromb Res* 1989; 55: 459 – 70.

540. Suffredini AF, Harpel PC, Parrillo JE. Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N Engl J Med* 1989; 320: 1165 – 1172.
541. Brandtzaeg P, JoØ GB, Brusletto B, Kierulf P. Plasminogen activator inhibitor 1 and 2, alpha-2-antiplasmin, plasminogen, and endotoxin levels in systemic meningococcal disease. *Thromb Res* 1990; 57 (2): 271 – 8.
542. Schlichting E, Lyberg T, Solberg O, Andersen BM. Endotoxin liberation from *Neisseria meningitidis* correlates to their ability to induce procoagulant and fibrinolytic factors in human monocytes. *Scand J Infect Dis* 1993; 25 (5): 585 – 94.
543. Engebretsen LF, Kierulf P, Brandtzaeg P. Extreme plasminogen activator inhibitor and endotoxin values in patients with meningococcal disease. *Thromb Res* 1986; 42: 713 – 6.
544. Pannekoek H, Veerman H, Lambers H, Diergaarde P, Verweij CLO, van Zonneveld AJ et al. Endothelial plasminogen activator inhibitor-1: a new member of the serpin gene family. *EMBO J* 1986; 5: 2539 – 44.
545. Ryan MP, Kutz SM, Higgins PJ. Complex regulation of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene expression by serum and substrate adhesion. *Biochem J* 1996; 314: 1041 – 46.
546. Kornelisse RF, Hazelzet JA, Savelkoul HF, Hop WC, Suur MH, Borsboom AN et al. The relationship between plasminogen activator inhibitor-1 and proinflammatory and counterinflammatory mediators in children with meningococcal septic shock. *J Infect Dis* 1996; 173 (5): 1148 – 56.
547. Westendorp RG, Hottenga JJ, Slagboom PE. Variation in plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and rise of meningococcal septic shock. *Lancet* 1999; 354 (9178): 561 – 3.
548. Bang CO, Park HK, Ahn MY, Shin HK, Hwang KY, Hong SY. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and insertion/deletion polymorphism of the tissue-type plasminogen activator gene in atherothrombotic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(4): 294 – 9.
549. Eriksson P, Kallin B, van't Hooft FM et al. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1851 – 55.
550. Fu L, Jin H, Song K, Zhang C, Shen J, Huang Y. Relationship between gene polymorphism of the PAI-promoter and myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114 (3): 266 – 9.
551. Anvari A, Schuster E, Gottsauner-Wolf M, Wojta J, Huber K. PAI-1 4G/5G polymorphism and sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2001; 103: 103 – 107.
552. Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AHM, Levi M, Büller HR, Peters RJG. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 3063 – 3068.
553. Espinosa G, Font J, Tàssies D, Vidaller A, Deulofeu R, López-Soto A et al. Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med* 2002; 112 (1): 37 – 43.
554. Smolarz B, Blasiak J, Kulig A, Romanowicz-Makowska H, Dziki A, Ulanska J, Pander B, Szewczyk T. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) levels and gene promoter polymorphisms in subjects with colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2001; 20 (2): 247 – 52.
555. Sartori MT, Vettor R, de Pergola G, de Mitrio V, Saggiorato G, della Mea P, et al. Role of the 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene promoter on PAI-1 levels in obese patients. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1161 – 9.

556. Persico AM, Militerni R, Bravaccio C, Schneider C, Melmed R, Trillo S, et al. No association between the 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene promoter and autistic disorder. *Psychiatr Genet* 2001; 11(2): 99 – 103.
557. Menges T, Hermans PW, Little SG, Langefeld T, Böning O, Engel J, et al. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. *Lancet* 2001; 357 (9262): 1096 – 7.
558. Lottemoser K, Dusing R, Ervens P, Koch B, Bruning T, Sachinidis A, et al. The plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism is not associated with longevity: a study in octogenarians. *J Mol Med* 2001; 79 (5 – 6): 289 – 93.
559. Prins JM, Speelman P, Kuijper EJ, Dankert J, van Deventer SJ. No increase in endotoxin release during antibiotic killing of meningococci. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (1): 13 – 8.
560. Prins JM, Lauw FN, Derkx BH, Speelman P, Kuijper EJ, Dankert J, van Deventer SJ. Endotoxin release and cytokine production in acute and chronic meningococcaemia. *Clin Exp Immunol* 1998; 114 (2): 215 – 9.
561. Jensen TJ, Kharazmi A, Shand G, Nielsen H, Tvede M. Immunological properties of meningococcal lipopolysaccharide from serogroups A, B & C. *APMIS* 1996; 104 (1): 54 – 60.
562. Zuckerman SH, Evans GF, Snyder YM, Roeder WD. Endotoxin-macrophage interaction: post-translational regulation of tumor necrosis factor expression. *J Immunol* 1989; 143 (4): 1223 – 1227.
563. Westendorp RG, Langermans JA, de Bel CE, Meinders AE, Vanderbroucke JP, van Furth R, van Dissel JT. Release of tumor necrosis factor: an innate host characteristic that may contribute to the outcome of meningococcal disease. *J Infect Dis* 1995; 171 (4): 1057 – 60.
564. Waage A, Halstensen A, Shalaby R, Brandtzaeg P, Kierulf P, Espevik T. Local production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1, and interleukin-6 in meningococcal meningitis. Relation to the inflammatory response. *J Exp Med* 1989; 170 (6): 1859 – 67.
565. Halstensen A, Ceska M, Brandtzaeg P, Redl H, Naess A, Waage A. Interleukin-8 in serum and cerebrospinal fluid from patients with meningococcal disease. *J Infect Dis* 1993; 167 (2): 471 – 5.
566. Van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Bartelink AK, van Dalen R, Sauerwein RW, van der Meer JW. Correlation between proinflammatory cytokines and antiinflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections. *J Infect Dis* 1995; 172 (2): 433 – 9.
567. Sharief MK, Ciardi M, Thompson EJ. Blood-brain barrier damage in patients with bacterial meningitis: association with tumor necrosis factor-alpha but not interleukin-1 beta. *J Infect Dis* 1992; 166 (2): 250 – 8.
568. Villard J, Roux-Lombard P, Hugli A, Dayer JM. Could natural inhibitors of tumor necrosis factor-alpha modify the clinical course of fulminant meningococemia?. *Crit Care Med* 1993; 21 (9): 1396 – 400.
569. Van Deuren M, van der Ven Jogenkrijg, Demacker PN, Baterlink AK, van Dalen R, Sauerwein RW et al. Differential expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of meningococcal infections. *J Infect Dis* 1994; 169 (1): 157 – 61.
570. Van Deuren M, Frieling JT, van der Ven Jogenkrijg J, Neeleman C, Russel FG, van Lier HJ et al. Plasma patterns of tumor necrosis factor-alpha (TNF) and TNF soluble receptors during acute meningococcal infections and the effect of plasma exchange. *Clin Infect Dis* 1998; 26 (4): 918 – 23.
571. Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, Suter P, Gallati H, Dayer JM. Imbalance between tumour necrosis factor-alpha and soluble TNF receptor concentrations in severe meningococcaemia. The J5 Study Group. *Immunology* 1992; 76 (1): 20 – 3.

572. De Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174: 1209 – 20.
573. Taha MK. *Neisseria meningitidis* induces the expression of the TNF- α gene in endothelial cells. *Cytokine* 2000; 12 (1): 21 – 5.
574. Tabrizi AR, Zehnbauser BA, Freeman BD, Buchman TG. Genetic markers in sepsis. *J Am Col Surg* 2001; 192(1): 106 – 117.
575. McGuire W, Hill AV, Allsopp CE, Greenwood BM, Kwiatkowski D. Variation in the TNF- α promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature* 1994; 371: 508 – 10.
576. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, di Giovine FS, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumour necrosis factor [alpha] promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3195 – 3199.
577. Booy R, Nadel S, Hibberd M, Levin M, Newport MJ. Genetic influence on cytokine production in meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349: 1176.
578. Tang G-J, Huang S-L, Yien H-W et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. *Crit Care Med* 2000; 28: 2733 – 2736.
579. Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F et al. Association of TNF2, a TNF- α promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA* 1999; 282: 561 – 8.
580. Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Elouali AH, Verweij CL, Boomsma DI et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349 (9046): 170 – 3.
581. Westendorp RGJ, Langermans JAM, Huizinga TWJ, Verweij CL, Sturk A. Genetic influence on cytokine production in meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349: 1912.
582. Stüber F, Udalova IA, Book M, Drutskaya LN, Kuprash DV, Turetskaya RL et al. -308 tumor necrosis factor (TNF) polymorphism is not associated with survival in severe sepsis and is unrelated to lipopolysaccharide inducibility of the human TNF promoter. *J Inflamm* 1996; 46: 42 – 50.
583. Pociot F, Briant L, Jongeneel CV, Molvig J, Worsaae H, Abbal M et al. Association of tumor necrosis factor (TNF) and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF α and TNF β by human mononuclear cells: a possible link to insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol* 1993; 23: 224 – 231.
584. Fugger L, Morling N, Ryder LP et al. NcoI restriction fragment length polymorphism (RFLP) of the tumor necrosis factor (TNF α) region in four autoimmune diseases. *Tissue Antigens* 1989; 34: 17 – 22.
585. Stüber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor- α concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1996; 24 (3): 381 – 384.
586. Majetschak M, Flohe S, Obertacke U et al. Relation of a TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients. *Ann Surg* 1999; 230: 207 – 214.
587. Sahoo S, Kang S, Supran S, Saloman R, Wolfe H, Freeman RB. Tumor necrosis factor genetic polymorphisms correlate with infections after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69 (5): 880 – 884.
588. Freeman RB Jr, Tran CL, Mattoli J, Patel K, Supran S, Basile FG, Krishnamurthy S, Aihara R. Tumor necrosis factor genetic polymorphisms correlate with infections after liver transplantation.

- NEMC TNF Study Group. New England Medical Center Tumor Necrosis Factor. Transplantation 1999; 68 (11): 1005 – 10.
589. Jacob CO, Fronck Z, Lewis GD, Koo M, Hansen JA, McDevitt HO. Heritable major histocompatibility complex class II-associated differences in production of tumor necrosis factor α : relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1233 – 7.
590. Knight J. Polymorphisms in tumor necrosis factor and other cytokines as risks for infectious diseases and the septic syndrome. *Cur Infect Dis Rep* 2001; 3: 427 – 439.
591. Roy S, McGuire W, Mascie-Taylor CGN, Saha B, Hazra SK, Hill AVS, Kwiatkowski D. Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy. *J Infect Dis* 1997; 176: 530 – 2.
592. Höhler T, Kruger A, Gerken G, Schneider PM, Meyer zum Büschenfelde KH, Rittner C. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism at position –238 is associated with chronic active hepatitis C infection. *J Med Virol* 1998; 54: 173 – 77.
593. Nuntayanut S, Dharakul T, Chaowagul W, Songsivilai S. Polymorphism in the promoter region of tumor necrosis factor-alpha gene is associated with severe melioidosis. *Hum Immunol* 1999; 60 (10): 979 – 83.
594. Wingerchuk D, Liu Q, Sobell J, Sommer S, Weinshenker BG. A population-based case-control study of the tumor necrosis factor alpha –308 polymorphism in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 626 – 628.
595. Anlar B, Alikasifoglu M, Kose G, Guven A, Gurer Y, Yakut A. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in children with multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2001; 32 (4): 214 – 6.
596. Zúñiga J, Vargas-Alarcón G, Hernández-Pacheco G, Portal-Celhay C, Yamamoto-Furusho JK, Granados J. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms in Mexican patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Genes Immun* 2001; 2 (7): 363 – 6.
597. Koch W, Kastrati A, Bottiger C, Mehilli J, von Beckerath N, Schomig A. Interleukin-10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001; 159 (1): 137 – 44.
598. Wilhborg C, Sjöberg J, Intaglietta M, Axedorph U, Pisa EK, Pisa P. Tumour necrosis factor-alpha cytokine promoter gene polymorphism in Hodgkin's disease and chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1999; 104 (2): 346 – 349.
599. Foster CB, Lehrnbecher T, Samuels S, Stein S, Mol F, Metcalf JA et al. An IL6 promoter polymorphism is associated with a lifetime risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus. *Blood* 2000; 96 (7): 2562 – 2567.
600. Foster CB, Zhu S, Erichsen HC, Lehrnbecher T, Hart ES, Choi E et al. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fc gamma receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br J Haematol* 2001; 113 (3): 596 – 9.
601. Wu MS, Haung SP, Chang YT, Shun CT, Chang MC, Lin MT, Wang HP, Lin JT. Tumor necrosis factor- α and interleukin-10 promoter polymorphisms in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *J Infect Dis* 2002; 185: 106 – 109.
602. Lapinet JA, Scapini P, Calzetti F, Pérez O, Cassatella MA. Gene expression and production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta (IL-1 β), IL-8, macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 α), MIP-1 β , and gamma interferon-inducible protein 10 by human neutrophils stimulated with group B meningococcal outer membrane vesicles. *Infect Immun* 2000; 68 (12): 6917 – 23.

603. Woods JP, Frelinger JA, Warrack G, Cannon JG. Mouse genetic locus *Lps* influences susceptibility to *Neisseria meningitidis* infection. *Infect Immun* 1988; 56: 1950 – 5.
604. Read RC, Pullin J, Gregory S, Borrow R, Kaczmarski EB, di Giovine FS et al. A functional polymorphism of Toll-like receptor 4 is not associated with likelihood or severity of meningococcal disease. *J Infect Dis* 2001; 184: 640 – 2.
605. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000; 181: 176 – 80.
606. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RGJ, Kwappenberg K, Frolich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998; 351: 950 – 3.
607. Tagore A, Gosalkorale WM, Pravica V, Hajeer AH, McMahon R, Whorwell PJ et al. Interleukin-10 (IL-10) genotypes in inflammatory bowel disease. *Tissue Antigens* 1999; 54: 386 – 90.
608. Huizinga TW, Keijsers V, Yanni G, Hall M, Ramage W, Lanchbury J et al. Are differences in interleukin 10 production associated with joint damage? *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1180 – 8.
609. Fijen JW, Tulleken JE, Hepkema BG, van der Werf TS, Ligtenberg JJM, Zijlstra JG. The influence of tumor necrosis factor- α and interleukin-10 gene promoter polymorphism on the inflammatory response in experimental human endotoxemia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1601 – 1603.
610. Waage A, Aasen AO. Different role of cytokine mediators in septic shock related to meningococcal disease and surgery/polytrauma. *Immunol Rev* 1992; 127: 221 – 30.
611. Van Furth AM, Seijmonsbergen EM, Langermans JA, Groenveld PH, de Bel CE, van Furth R. High levels of interleukin 10 and tumor necrosis factor alpha in cerebrospinal fluid during the onset of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (1): 220 – 2.
612. Derkx B, Marchant A, Goldman M, Bijlmer R, van Deventer S. High levels of interleukin-10 during the initial phase of fulminant meningococcal septic shock. *J Infect Dis* 1995; 171 (1): 229 – 32.
613. Riordan FA, Marzouk O, Thomson AP, Sills JA, Hart CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1996; 75 (5): 453 – 4.
614. Roslyi IM. [Antioxidant activity of blood serum and blood enzymes in meningococcal infections in children and adults]. *Vopr Med Khim* 1994, 40 (2): 33 – 4.
615. Henter JI, Carlson LA, Hansson M, Nilsson-Ehle P, Ortvist E. Lipoprotein alterations in children with bacterial meningitis. *Acta Paediatr* 1993; 82 (8): 694 – 8.
616. Padrón J, Bebelagua Y, Lastre M, Lapinet J, Zayas C, Quintero Y et al. Nitric oxide participates in the immune response against *Neisseria meningitidis* serogroup B. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 25 (4): 385 – 9.
617. Boyum A, Tennfjord VA, Gran C, Lovhaug D, Oktedalen O, Brandtzaeg P. Bioactive cytidine deaminase; an inhibitor of granulocyte-macrophage colony-forming cells, is massively released in fulminant meningococcal sepsis. *J Infect Dis* 2000; 182: 1784 – 7.
618. Leppert D, Leib SL, Grygar C, Miller KM, Schaad UB, Hollander GA. Matrix metalloproteinase (MMP)-8 and MMP-9 in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis: association with blood brain barrier damage and neurological sequelae. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (1): 80 – 4.
619. Meningococcal Disease Surveillance Group. Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1976; 134: 201 – 204.
620. Fishman RA. Composition of cerebrospinal fluid. A: Fishman RA, editor. *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980: 168 – 251.

621. Graves M. Cerebrospinal fluid infections. A: Herndon RM, Brumback RA, editors. The cerebrospinal fluid. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1989: 143 – 165.
622. Pickens S, Sangster G, Gray JA, Murdoch J McC. The effects of pre-admission antibiotics on the bacteriological diagnosis of pyogenic meningitis. *Scand J Infect Dis* 1978; 10: 183 – 185.
623. Alpert JS, Rippe JM. Shock. A: Alpert JS, Rippe JM, editors. Manual de diagnóstico y terapéutica cardiovasculares . 2ª ed. Barcelona: Salvat, 1990: 89 – 105.
624. Ferguson DW, Abboud FM. The pathophysiology, recognition, and management of shock. A: Hurst JW, Schlant RC, Rackley CE, Sonnenblick EH, Wenger NK, editors. The heart, arteries, and veins. 7ª ed. Nova York: McGraw-Hill, 1990: 442 – 461.
625. Adams RD, Victor M. Coma and related disorders of consciousness. A: Adams RD, Victor M, editors. Principles of Neurology. 2ª ed. Nova York: McGraw-Hill BC, 1981: 231 – 247.
626. Plum F, Posner JB. The pathologic physiology of signs and symptoms of coma. A: Plum F, Posner JB, editors. The diagnosis of stupor and coma. 3ª ed. Philadelphia: FA Davis Company, 1982: 1 – 86.
627. Ansell JE. Acquired bleeding disorders. A: Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Dalen JE, editors. Intensive care medicine. Boston: Little, Brown & Co, 1985: 871 – 882.
628. Handin RI. Transtornos de la coagulación y trombosis. A: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL , Hauser SL i Longo DL, editors. Harrison – Principios de Medicina Interna. 14ª ed. Madrid: McGraw-Hill – Interamericana de España, 1998: 842 – 850.
629. Wenger NK, Abelmann WH, Roberts WC. Myocarditis. A: Hurst JW, Schlant RC, Rackley CE, Sonnenblick EH, Wenger NK, editors. The heart, arteries and veins. 7ª ed. Nova York: McGraw-Hill, 1990: 1256 – 1277.
630. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult (first of two parts) *N Engl J Med* 1972; 287: 690 – 698.
631. Johanson WG Jr, Peters JI. Respiratory failure: general principles and initial approach. A: Murray JF, Nadel JA, editors. Textbook of respiratory medicine. Filadèlfia: WB Saunders Co, 1988: 1973 – 1975.
632. Grantham JJ. Acute renal failure. A: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, editors. Cecil – Textbook of Internal Medicine. Filadèlfia: WB Saunders Co, 1988: 558 – 562.
633. Brady HR, Brenner BM. Insuficiencia renal aguda. A: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL , Hauser SL i Longo DL, editors. Harrison – Principios de Medicina Interna. 14ª ed. Madrid: McGraw-Hill – Interamericana de España, 1998: 1709 – 1720.
634. Lloret J, Santaló M, Ris J, Domingo P, Net A. Regulación de la temperatura corporal e hipotermia accidental (I). *Med Clín (Barc)* 1987; 88: 817 – 825.
635. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 141 – 152.
636. Schriever H, Gambino SR. Protein turbidity produced by trichloroacetic acid and sulphosalicylic acid at varying temperatures and varying ratios of albumin and globulin. *Am J Clin Pathol* 1965; 44: 667 – 672.
637. Knoll E, Haffner F, Dettmer K, Wisser H. The determination of calcium, glucose, urea and uric acid using the Kodak EKTACHEM multilayer film technology: an evaluation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1982; 20: 491 – 498.

638. Dietz AA, Bond EE. Chloride colorimetric-amperometric methods. A: Faulkner WR, Meites S, editors. Selected methods of clinical chemistry. Vol. 9. American Association for Clinical Chemistry. Washington DC, 1982: 149 – 152.
639. Shah NT. Citology of cerebrospinal fluid. *Am J Med Technol* 1982; 48: 829 – 831.
640. Thomson JM. The implementation of International Normalized Ratios for standardization of the prothrombin time in oral anticoagulant control. A: Thomson, JM, editor. Blood coagulation and haemostasis: a practical guide. 4th. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991: 261 – 285.
641. Refsum N, Collen D, Godal HC. Sensitivity and precision of activated partial thromboplastin time (APTT) methods. A multicenter study. *Scand J Haematol* 1978; 20: 89 – 95.
642. Ellum L, Carvalho A, Colman RW. The Thrombo-wellcotest as a screening test for disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1973; 288: 633 – 634.
643. Heaton D, Billings J, Hickton C. Assesment of D-dimer assays for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 588 – 591.
644. Morello JA, Janda WM, Doern GV. *Neisseria* and *Branhamella*. A: Balows A, Hausler WR Jr, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, editors. Manual of Clinical Microbiology, 5th edition. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1991; 258 – 286.
645. Abdillahi H, Poolman JT. Whole-cell ELISA for typing *Neisseria meningitidis* with monoclonal antibodies. *FEMS Microbiol Lett* 1987; 48: 367 – 371.
646. National Commitee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Third Information Supplement. NCCLS Document M100-S3 (ISBN 1-56238-136-9). NCCLS, 771. E. Lancaster Avenue, Villanova, Pennsylvania 19085, 1991.
647. Mendelman PM, Campos J, Chaffin DO, Serfass DA, Smith AL, Sáez-Nieto JA. Relative penicillin G resistance in *Neisseria meningitidis* and reduced affinity of penicillin-binding protein 3. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 706 – 709.
648. Coll P, Borche L, Ausina V, Mirelis B, Prats G. Dot-Immunobinding assay with a monoclonal antibody for detection of group B meningococcal antigen. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1986, 5:44-46.
649. Eisenberg HD *et al.* : Collection, handling and processing of specimens. A: Lennette EH, Balows A, Hansler WJ Jr, Shadomy HJ, editors. Manual of Clinical Microbiology. Washington D. C.: American Society for Microbiology, 1985.
650. Osborne JM, Chacko GW, Brandt JT, Anderson CL. Ethnic variation in frequency of an allelic polymorphism of human Fc gamma RIIA determined with allele specific oligonucleotide probes. *J Immunol Methods* 1994; 173: 207 – 217.
651. De Haas M, Kleijer M, van Zwieten R et al. Neutrophil Fc gamma RIIIb deficiency, nature, and clinical consequences: a study of 21 individuals from 14 families. *Blood* 1995; 86: 2403 – 2413.
652. Flesch BK, Bauer F, Neppert J. Rapid typing of the human Fc gamma receptor IIA polymorphism by polymerase chain reaction amplification with allele-specific primers. *Transfusion* 1998; 38 (2): 174 – 6.
653. Wilson AG, di Giovine FS, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum Mol Genet* 1992; 1(5): 353.
654. Margaglione M, Grandone E, Cappuci G, Colaizzo D, Giuliani N, Vecchione G et al. An alternative method for PAI-1 promoter polymorphism (4G/5G) typing. *Thromb Haemost* 1997; 77 (5): 605 – 6.

655. Mayer MM. Complement and complement fixation. A: Kabat EA, Mayer MM, editors. *Experimental Immunochemistry*. Illinois: Charles C. Thomas Publisher, 1961: 133 – 240.
656. Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.
657. Bachelot-Loza C, Saffroy R, Lasne D, Chatteler G, Aiach M, Rendu F. Importance of the FcγRIIA-Arg/His polymorphisms in heparin-induced thrombocytopenia diagnosis. *Thromb Haemost* 1998; 79: 523 – 528.
658. Atsumi T, Caliz R, Amengual O, Khamashta MA, Hughes GR. Fc gamma receptor IIA H/R131 polymorphism in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 1998; 79: 924 – 927.
659. Joutsu L, Javela K, Partanen J, Kekomaki R. Genetic polymorphism H131R of Fcγ receptor type IIA (FcγRIIA) in a healthy Finnish population and in patients with or without platelet-associated IgG. *Eur J Haematol* 1998; 61: 183 – 189.
660. Vázquez JA. Infección meningocócica. Informe del Laboratorio de Referencia de Meningococos (1995). *Bol Epidem Sem* 1996; 4 : 37 – 40.
661. Anònim. Informe sobre la Malaltia Meningocòccica a Catalunya, any 2000. Direcció General de Salut Pública. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social.
662. Griffis JM. Mechanism of host immunity. A: Meningococcal disease. Cartwright K, ed. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1995; 35 – 71.
663. Wong VK, Hitchcock W, Mason WH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8(4): 224 – 227.
664. Domingo P. Factores pronósticos en las meningitis bacterianas del adulto. [Tesi doctoral]. Resultados: *Estudios microbiológicos*. Bellaterra: Publicaciones de la Universitat Autònoma de Barcelona, 1993: 207 – 216.
665. Kacika MA, Lepow ML. Meningitis: clinical presentation and workup. *Pediatr Ann* 1994; 2: 69 – 75.
666. Talan DA, Hoffman JR, Yoshikawa TT, Overturf GD. Role of empiric parenteral antibiotics prior to lumbar puncture in suspected bacterial meningitis: state of the art. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 365 – 376.
667. Domingo P, Barquet N, Caylà JA. Sore throat, antibiotics, and progression to meningococcal disease. *Lancet* 1995; 345: 460.
668. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Mediadores de la meningitis: implicaciones terapéuticas. *Hospital Practice (ed esp)* 1991; 6: 33 – 42.
669. Behrman RE, Meyers BR, Mendelson MH, Sacks HS, Hirschman SZ. Central Nervous System infections in the elderly. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1596 – 1599.
670. Brandtzaeg P. Pathogenesis of meningococcal infections. In: Cartwright K, ed. *Meningococcal disease*. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1995; 71 – 115.
671. Parrillo JE, Parker MM, Natanson CH et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227 – 242.
672. Charpentier J, Mira JP. Rôle de l'hôte au cours des infections bactériennes sévères. *Arch Pédiatr* 2001; 8 (Suppl 4): 689 – 96.
673. Desch CE, Kovach NL, Present W, Broyles C, Harlan JM. Production of human tumor necrosis factor from whole blood ex vivo. *Lymphokine Res* 1989; 8: 141 – 6.

674. Brinkman BMN, Zuydgeest D, Kayzel L, Breedveld FC, Verwey CC. Relevance of the TNF-308 promoter polymorphism in the TNF gene regulation. *J Inflammation* 1996; 46: 32 – 41.
675. D'Alfonso S, Richiardi PM. A polymorphic variation in a putative regulation box of the TNF α promoter region. *Immunogenetics* 1994; 39: 150 – 155.
676. Pociot F, D'Alfonso S, Compasso S, Scorza R, Richiardi PM. Functional analysis of a new polymorphism in the human TNF α gene promoter. *Scand J Immunol* 1995; 42: 501 – 504.
677. Westendorp RGJ, Reitsma PH, Bertina RM. Inherited prethrombotic disorders and infectious purpura. *Thromb Haemost* 1996; 75: 899 – 901.
678. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Giuliani N, Vecchione G, Grandadone E et al. The PAI-1 gene locus 4G/5G polymorphism is associated with a family history of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 152 – 156.

CAPÍTOL IX. ÍNDEXS.

1. ÍNDEX DE TAULES.

Taula 1. Classificació, propietats i funcions dels antígens de membrana externa de *N. meningitidis* (pàgina 16).

Taula 2. Factors que influeixen en l'estat de portador (pàgina 21).

Taula 3. Factors de risc intrínsecs a l'hoste (pàgina 34).

Taula 4. Mecanismes de virulència de *N. meningitidis* (pàgina 42).

Taula 5. Síndromes infeccioses associades a malaltia meningocòccica (pàgina 52).

Taula 6. Síntomes de la malaltia meningocòccica (pàgina 54).

Taula 7. Semiologia de la malaltia meningocòccica (pàgina 55).

Taula 8. Diferències semiològiques entre nens i adults en una meningitis bacteriana (pàgina 56).

Taula 9. Criteris definitoris de malaltia meningocòccica invasiva (pàgina 62).

Taula 10. Dades cito-bioquímiques de l'LCR en meningitis de diferents etiologies (pàgina 65).

Taula 11. Complicacions de la malaltia meningocòccica (pàgina 68).

Taula 12. Factors que influencien l'activitat bactericida dels antimicrobians a l'LCR (pàgina 73).

Taula 13. Susceptibilitat de les cefalosporines de 2^a i 3^a generació al meningococ (pàgina 74).

Taula 14. Tractament antimicrobià de la malaltia meningocòccica (pàgina 75).

Taula 15. Línies terapèutiques coadjuvants en investigació de l'MM segons els mecanismes fisiopatològics (pàgina 83).

Taula 16. Classificacions pronòstiques basades en criteris clínics (pàgina 89).

Taula 17. Factors pronòstic en la malaltia meningocòccica (pàgina 89).

Taula 18. Contactes de risc per a esdevenir casos secundaris d'MM invasiva (pàgina 92).

Taula 19. Indicacions de la quimioprofilaxi (pàgina 93).

Taula 20. Fàrmacs utilitzats en la quimioprofilaxi enfront l'MM (pàgina 94).

- Taula 21.** Indicacions de la vacuna antimeningocòccica (pàgina 99).
- Taula 22.** Consells d'educació sanitària (pàgina 105).
- Taula 23.** Mesures inútils en la prevenció de l'MM (pàgina 105).
- Taula 24.** Defenses de la pell i de les superfícies mucoses enfront el meningococ (pàgina 109).
- Taula 25.** Defenses del teixit i la sang enfront el meningococ (pàgina 111).
- Taula 26.** Activitats fisiològiques del sistema del complement (pàgina 113).
- Taula 27.** Iniciadors de les tres vies d'activació del complement (pàgina 114).
- Taula 28.** Principals citocines i les seves funcions (pàgina 130-132).
- Taula 29.** Fases de la resposta immunològica (pàgina 134).
- Taula 30.** Estructura, gens i còpies dels principals FcR (pàgina 137).
- Taula 31.** Estudis publicats sobre l'associació del polimorfisme Fc γ RIIa i altres malalties infeccioses (pàgina 171).
- Taula 32.** Estudis publicats sobre l'associació del polimorfisme Fc γ RIIa i malalties sistèmiques (1) (pàgina 174).
- Taula 33.** Estudis publicats sobre l'associació del polimorfisme Fc γ RIIa i malalties sistèmiques (2) (pàgina 175).
- Taula 34.** Estudis publicats sobre la implicació del polimorfisme 4G/5G del PAI-1 en diverses malalties (pàgina 183).
- Taula 35.** Estudis publicats sobre la implicació del polimorfisme del TNF (-308G/A) en diverses malalties (pàgina 189).
- Taula 36.** Principals malalties subjacents trobades en pacients amb malaltia meningocòccica (pàgina 239).
- Taula 37.** Altres malalties subjacents trobades en pacients amb MM (pàgina 240).
- Taula 38.** Relació entre nivell de consciència i semiologia en pacients amb MM (pàgina 244).
- Taula 39.** Signes neurològics focals en pacients amb MM (pàgina 245).
- Taula 40.** Valors de proteïnorràquia en els pacients amb MM (pàgina 248).
- Taula 41.** Valors de proteïnorràquia segons el nivell de consciència dels pacients amb MM (pàgina 249).

Taula 42. Valors de RGG en pacients amb MM (pàgina 249).

Taula 43. Valors de leucòcits en LCR en pacients amb MM (pàgina 250).

Taula 44. Valors de leucòcits en sang i valor pronòstic dels pacients amb MM (pàgina 250).

Taula 45. Valors mitjans de les diferents proves de coagulació (pàgina 251).

Taula 46. Alteracions de l'ECG en els pacients amb MM (pàgina 252).

Taula 47. Altres exploracions complementàries en pacients amb MM (pàgina 253).

Taula 48. Positivitat del cultiu de l'LCR segons el nivell de consciència (pàgina 256).

Taula 49. Resultat de les proves de làtex i comparació amb el resultat del cultiu (pàgina 256).

Taula 50. Serogrups i serotips dels meningococs aïllats (pàgina 258).

Taula 51. Concentració mínima inhibidora dels meningococs aïllats per als diferents antimicrobians (pàgina 259).

Taula 52. Valors cito-bioquímics dels pacients amb meningitis meningocòccica amb LCR normal (pàgina 260).

Taula 53. Principals tipus de complicacions neurològiques (pàgina 263).

Taula 54. Complicacions extraneurològiques en els pacients amb MM (pàgina 268).

Taula 55. Altres complicacions extraneurològiques en els pacients amb MM (pàgina 274).

Taula 56. Seqüeles neurològiques en els pacients amb MM (pàgina 276).

Taula 57. Seqüeles extraneurològiques en els pacients amb MM (pàgina 278).

Taula 58. Nivell de consciència dels pacients que van desenvolupar seqüeles extraneurològiques (pàgina 279).

Taula 59. Valors pronòstics dels pacients amb MM (pàgina 280).

Taula 60. Factors de mal pronòstic en l'MM en aquest treball (pàgina 280).

Taula 61. Distribució dels al·lotips del Fc γ RIIA entre els pacients amb MM i els donants de sang sans (pàgina 284).

Taula 62. Distribució dels al·lotips del Fc γ RIIA entre els pacients respecte de les formes clíniques i microbiològiques de l'MM (pàgina 286).

Taula 63. Distribució dels al·lotips del Fc γ RIIA respecte de variables microbiològiques entre els pacients amb MM (pàgina 288).

Taula 64. Distribució dels al·lotips del Fc γ RIIA respecte de variables d'importància pronòstica en els pacients amb MM (pàgina 289).

Taula 65. Distribució dels al·lotips del TNF entre els pacients amb malaltia meningocòccica i els donants de sang sans (pàgina 292).

Taula 66. Distribució dels al·lotips del TNF entre els pacients respecte de les formes clíniques i microbiològiques de la malaltia meningocòccica (pàgina 294).

Taula 67. Distribució dels al·lels del TNF respecte de variables d'importància pronòstica en l'MM entre els pacients estudiats (pàgina 295).

Taula 68. Distribució dels al·lotips PAI entre els pacients amb MM i els donants de sang sans (pàgina 298).

Taula 69. Distribució dels al·lotips del PAI entre els pacients respecte de les formes clíniques i microbiològiques de l'MM (pàgina 300).

Taula 70. Distribució dels al·lels del PAI-1 respecte de variables d'importància pronòstica en l'MM entre els pacients estudiats (pàgina 301).

Taula 71. Prevalença dels al·lotips del Fc γ RIIA entre la població sana i els pacients amb malaltia meningocòccica a diferents països (pàgina 309).

Taula 72. Prevalença dels al·lotips TNF entre la població sana i en pacients amb malaltia meningocòccica descrita a diferents països (pàgina 338).

Taula 73. Prevalença dels al·lotips PAI-1 entre la població sana i en pacients amb malaltia meningocòccica descrita a diferents països (pàgina 342).

2. ÍNDEX DE FIGURES.

Figura 1. Tinció de Gram de l'LCR (pàgina 5).

Figura 2. Estructura capsular del meningococ (pàgina 14).

Figura 3. Distribució de serogrups meningocòccics als EEUU (anys 1992 – 1997) (pàgina 24).

Figura 4. Cinturó africà de la meningitis cerebro-espinal (pàgina 26).

Figura 5. Taxes d'incidència de l'MM per comunitats autònomes espanyoles, l'any 1997 (pàgina 29).

Figura 6. Taxes d'incidència d'MM a l'Estat Espanyol al període 1995 – 1999 (pàgina 30).

Figura 7. Taxes d'incidència d'MM a Catalunya al període 1995 – 1999 (pàgina 31).

Figura 8. Distribució estacional de l'MM a Catalunya, període 1993 – 1999 (pàgina 32).

Figura 9. Colonització de la naso-faringe i entrada de *N. meningitidis* a la circulació sanguínia i a l'LCR (pàgina 46).

Figura 10. Activació endotelial de la coagulació i de la via de la proteïna C (pàgina 50).

Figura 11. Petèquies en la sèpsia meningocòccica (pàgina 56).

Figura 12. Equimosi en la sèpsia meningocòccica (pàgina 57).

Figura 13 Lesions necròtiques per confluència de les equimosis en l'MM (pàgina 57).

Figura 14. Mostres d'LCR (pàgina 64).

Figura 15. Gangrena seca d'EEII en una pacient amb MM (pàgina 69).

Figura 16. Gangrena seca distal de les mans d'un pacient amb MM (pàgina 70).

Figura 17. Síndrome de Waterhouse-Friderichsen (pàgina 80).

Figura 18. Fases en la ingesta i la destrucció dels bacteris per part dels fagòcits (pàgina 112).

Figura 19. Vies d'activació del complement: clàssica, alternativa i la via de la lectina unidora de manosa (pàgina 115).

Figura 20. Regulació de l'escissió de C3 per part del factor B i del factor H (pàgina 116).

- Figura 21.** Classes de cèl.lules T efectores (pàgina 120).
- Figura 22.** Lesions immunopatològiques mediatitzades per cèl.lules (pàgina 121).
- Figura 23.** Origen de les cèl.lules que intervenen en la resposta immunològica (pàgina 123).
- Figura 24.** Mecanismes de la resposta immunitària humoral (pàgina 124).
- Figura 25.** Estructura bàsica de l'anticòs (pàgina 124).
- Figura 26.** Dominis dels anticòssos (pàgina 125).
- Figura 27.** Diferències entre isotip, al·lotip i idiotip (pàgina 126).
- Figura 28.** Activació de les cèl.lules efectores segons la localització dels patògens (pàgina 129).
- Figura 29.** Cascada de citocines que s'indueix a través del lipo-oligo-sacàrid (pàgina 133).
- Figura 30.** Receptors per a la regió Fc dels diferents isotips d'immunoglobulines (pàgina 136).
- Figura 31.** Fagocitosi a través dels receptors Fc dels fagòcits (pàgina 138).
- Figura 32.** Citotoxicitat mediatitzada per cèl.lules dependent d'anticòssos (ADCC) (pàgina 139).
- Figura 33.** Localització cromosòmica i complexitat genètica del Fc γ R humà (pàgina 142).
- Figura 34.** Representació esquemàtica de la família del Fc γ R humà (pàgina 145).
- Figura 35.** Activació de les cèl.lules efectores a través dels Fc γ Rs (pàgina 149).
- Figura 36.** Paper del Fc γ R en la reacció d'hipersensibilitat tipus III (pàgina 159).
- Figura 37.** Paper del Fc γ R en la reacció d'hipersensibilitat tipus II (pàgina 160).
- Figura 38.** Família dels Fc γ R humans (pàgina 162).
- Figura 39.** Porpra fulminant en una pacient amb coagulació intravascular disseminada (pàgina 179).
- Figura 40.** Efectes de la interleucina-6 (pàgina 192).
- Figura 41.** Determinació del genotip Fc γ RIIA mitjançant PCR-ASPA (pàgina 223).
- Figura 42.** Determinació del genotip del TNF α (pàgina 224).

Figura 43. Determinació del genotip del PAI-1 (pàgina 225).

Figura 44. Distribució estacional dels casos d'MM (pàgina 233).

Figura 45. Serotips dels meningococs aïllats (pàgina 235).

Figura 46. Distribució dels pacients segons l'edat de 5 en 5 anys (pàgina 236).