

# Sobrepeso y obesidad como factores de riesgo del estado de portador asintomático de *N. meningitidis* en una población pediátrica

J. Uberos, M. Molina-Oya, R. Rodríguez-Belmonte, A. Molina-Carballo, E. Narbona-López, A. Muñoz-Hoyos

*Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Cecilio de Granada.*

(Artículo publicado originalmente en J. Uberos, A. Molina-Carballo, V. Fernandez-Puentes, R. Rodriguez-Belmonte, and A. Munoz-Hoyos. *Overweight and obesity as risk factors for the asymptomatic carrier state of Neisseria meningitidis among a paediatric population. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010.29:333-334.)

## Originales

### RESUMEN

**Objetivo.** El presente estudio pretende analizar la relación existente entre el incremento del índice de masa corporal en una población pediátrica y la prevalencia del estado de portador asintomático de *N. meningitidis*.

**Métodos.** Mediante la realización de un frotis faríngeo, analizamos el estado de portador asintomático de meningococo en una comarca rural con 704 niños de edades comprendidas entre 0 a 14 años. Se analizan y registran los datos de peso y talla del niño para el cálculo de su índice de masa corporal. Se aplican los puntos de corte de T.J. Cole para el IMC y se agrupa a la población en normal, con sobrepeso y obesa.

**Resultados.** De los 339 niños estudiados, obtenemos 20 portadores de *N. meningitidis*, de los que 12 son niños y 8 niñas; el riesgo de ser portador ligado al sexo es de 0.81 (IC 95%: 0.32-2.02). El 24.5% (n=83) de la población estudiada tenía antecedente consumo de antibióticos en los 2 meses anteriores. El riesgo de ser portador de *N. meningitidis* ligado al antecedente de haber consumido antibióticos es de 1.35 (IC 95%: 0.5 – 3.6). Se

observa una tendencia estadísticamente significativa a aumentar el riesgo de ser portador con el aumento del IMC ( $z=2.03$ ;  $p=0.04$ ), tras el ajuste por edad con la ponderación de Mantel-Haenszel esta relación aumenta ( $z=2.38$ ;  $p=0.01$ ).

**Conclusiones.** Los pacientes pediátricos con aumento del IMC en rango de obesidad muestran un riesgo tres veces mayor de ser portadores de *N. meningitidis* que los pacientes no obesos, con una tendencia a incrementar este riesgo con el aumento del índice de masa corporal.

### INTRODUCCIÓN

El ser humano es el único huésped natural de *N. meningitidis*, su permanencia en la nasofaringe es por lo general inferior a 5-6 meses, este periodo de colonización durante el que habitualmente no se produce enfermedad se denomina estado de portador. La diferente duración del estado de portador en cada sujeto parece estar relacionada con: a) las características genéticas del clon de *N. meningitidis*, b) la respuesta inmunitaria local del huésped a la cepa de *N. meningitidis* en cuestión, y c)

las características del microambiente de la orofaringe (1). En función de la duración del estado de portador se pueden presentar casos de portadores transitorios, intermitentes o crónicos.

La mayoría de los portadores asintomáticos, lo son de bacterias no serogrupables y no capsuladas, capaces de inducir una respuesta inmunológica frente a los componentes no capsulares de la bacteria, que son compartidos tanto por las formas capsuladas como no capsuladas de la bacteria(2). Según diversas fuentes (1), en Europa hasta el 35% de los adultos jóvenes han sido portadores de *N. meningitidis* en algún momento de su vida. El porcentaje de portadores varía en las diferentes edades y comunidades estudiadas, desde menos del 2% en niños hasta próximo al 15% en adolescentes (3). Según datos epidemiológicos de uso común cuando el porcentaje de portadores de una comunidad esta próximo al 20% existe riesgo para el desarrollo de una epidemia causada por el serogrupo de *N. meningitidis* predominante.

Contrariamente al pensamiento tradicional el portador asintomático de *N. meningitidis* es un transmisor mucho mas eficaz de la bacteria que el sujeto enfermo (4). Por tanto, siendo la colonización de la orofaringe un requisito para el desarrollo la bacteria, es su transmisibilidad y no su virulencia la que asegura la supervivencia de *N. meningitidis* en la orofaringe. Los factores de riesgo relacionados con el aislamiento de *N. meningitidis* en orofaringe son el tabaquismo activo o pasivo, varones, hacinamiento, uso de antibióticos, convivencia con un sujeto enfermo o el antecedente de infecciones virales previas, que además pueden aumentar el riesgo de enfermedad diseminada. La dualidad en *N. meningitidis* entre virulencia y transmisibilidad es aún hoy objeto de debate e intervienen tanto factores genéticos como reguladores ambientales (5), donde la adhesión de la bacteria, su virulencia o su transmisibilidad,

suponen una sofisticada señalización entre proteínas reguladoras de la bacteria y su reconocimiento o inactivación por el huésped.

En los últimos 15 años se ha asistido a un aumento progresivo en la prevalencia de obesidad y sobrepeso, que en algunos países industrializados alcanza frecuencias próximas al 30% de la población infantil (6). El sobrepeso, la obesidad y en general el aumento de la adiposidad se han implicado como factores favorecedores de la lipoperoxidación y la inflamación (7). Existe cierto consenso en que las leptinas, producidas principalmente por el tejido adiposo, ejercen cierto papel proinflamatorio, induciendo un aumento del estrés oxidativo en células epiteliales (8). En anteriores estudios (9), pudimos comprobar que el contenido en antioxidantes de la sangre periférica disminuía significativamente en portadores de *N. meningitidis*, situación que de forma indirecta indicaría un mayor consumo de moléculas antioxidantes en portadores asintomáticos de *N. meningitidis*. Diversos estudios (10;11), han observado una relación de causa-efecto entre hiporrespuesta inmunológica y estrés oxidativo, y han comprobado como las situaciones de hiporrespuesta inmunológica se normalizaban con tratamientos antioxidantes (12).

Dada la estrecha relación existente entre la prevalencia de portadores en la población y el desarrollo de epidemias por *N. meningitidis*, nos parece del mayor interés conocer todos los posibles factores de riesgo que pudieran influir sobre el estado de portador. Los aspectos nutricionales y somatométricos no han sido tradicionalmente estudiados en este sentido, pensamos que si el balance redox del organismo puede relacionarse con el estado de portador de *N. meningitidis* (13), el estado nutricional del individuo debe tener igualmente importancia. Diversos autores (3;14), han descrito un aumento de la prevalencia de portadores de *N. meningitidis* durante la adolescencia,

periodo donde además observamos una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad (6;15). Con este punto de partida hemos querido comprobar la contribución del sobrepeso y la obesidad sobre el riesgo del estado portador de *N. meningitidis* en una población infantil.

## MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se realiza sobre la población infantil de la Zona Básica de Salud de Marquesado (Granada-Spain), comarca rural de 6320 habitantes, que agrupa 8 municipios con una población estimada de 704 niños con edades comprendidas entre 1 a 14 años. Los sujetos participantes se reclutaron tras solicitud expresa del padre o tutor. Para ello, se anunció en los Tablones de los Consultorios médicos de las localidades dependientes del Centro de Salud, el inicio del estudio, su fundamento, finalidad. El Proyecto de investigación fue aprobado por el Comité local de investigación, no existiendo conflictos de interés en su realización.

### *Selección de la muestra de estudio:*

Como único requisito para su inclusión en el estudio, el sujeto debía estar asintomático y no debía tomar tratamiento antibiótico en el momento de la realización del frotis faríngeo. Se recogen los datos de filiación del paciente, antecedente de consumo de antibióticos en los últimos 2 meses, y se anota el peso y la talla actual del participante. Se establecen como puntos de corte para la definición de sobrepeso y obesidad los criterios de T.J. Cole y cols. (16) para el índice de masa corporal.

Para la identificación de portadores de *N. meningitidis*, se procede a la recogida de frotis faríngeo, con ayuda de un depresor se pide al niño que abra la boca y con una torunda estéril en medio de transporte Stuart (Biomedics, Ltda.) siguiendo un movimiento circular en la hipofaringe se hace que contacte con

amígdalas, paladar blando y faringe posterior, procurando que la torunda no toque los labios se retira de la cavidad oral y se introduce en el medio de transporte Stuart, que se mantiene a 37°C hasta su siembra en medio Mueller-Hinton-agar con incubación posterior a 37°C durante 24 horas. Se identifican las colonias blanco-grisáceas, a las que se les realiza una tinción de Gram. A las colonias con tinción de Gram negativa se les realiza un test de oxidasa. Aquellas colonias con test de oxidasa positivo se siembran en medio de Hugh-Leifson con glucosa, maltosa y lactosa al 10%, respectivamente. *N. meningitidis* tiene capacidad de fermentar glucosa, maltosa y no es fermentadora de lactosa.

El análisis estadístico consistió en un análisis descriptivo de las variables y un análisis estratificado de tendencias, cálculo del riesgo crudo y ponderado (Mantel-Haneszel) con las macros !STCOR y !SCOR para SPSS, Created 03.09.2005, Last revised 05.09.2006 (c) JM. Domenech, A. Bonillo; Universidad Autónoma de Barcelona ([MacrosSPSS@metodo.uab.es](mailto:MacrosSPSS@metodo.uab.es)).

## RESULTADOS

Se estudia una muestra poblacional de 339 niños con edades de 1 a 14 años y una edad media de 7.1 años (DS:3.8). El 55% de los participantes eran niños y el 45% niñas. Del total de la muestra, 32 (10.7 %) eran obesos y 35 (11.7%) tenían sobrepeso según los criterios de Cole y cols., sin diferencias estadísticamente significativas entre niños y niñas, aunque observándose un aumento lineal del porcentaje de obesidad con la edad (Tabla 2). Analizando el estado de portador de *N. meningitidis* obtenemos 20 portadores de los que 12 son niños y 8 niñas; el riesgo de ser portador ligado al sexo es de 0.81 (IC 95%: 0.32-2.02).

El 24.5% (n=83) de la población estudiada tenía antecedente de consumo

Tabla 1. Portadores de *N. meningitidis* por estratos de edad.

			Edad (años)			Total
			< 3 años	3-7 años	> 7 años	< 3 años
Portador meningococo	Negativo	Recuento	61	98	160	319
		% de Edad (años)	89,7%	96,1%	94,7%	94,1%
	Positivo	Recuento	7	4	9	20
		% de Edad (años)	10,3%	3,9%	5,3%	5,9%
Total	Recuento		68	102	169	339
	% de Edad (años)		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

de antibióticos en los 2 meses anteriores a la inclusión en el estudio; de ellos 6 eran portadores de *N. meningitidis*. El riesgo de ser portador de *N. meningitidis* ligado al antecedente de haber consumido antibióticos es de 1.35 (IC 95%: 0.5 – 3.6).

La Tabla 1, recoge los portadores de *N. meningitidis* por estratos de edad. Se observa que en la muestra menor de 3 años, el 10.3% es portador de *N. meningitidis*. En el estrato de 3 a 7 años el 3.9% es portador de *N. meningitidis* y en los niños mayores de 7 años el 5.3% es portador. Hemos calculado el riesgo de ser portador de *N. meningitidis* por estrato de edad y observamos que en los menores de 3 años el riesgo de portador es del 11.5% (IC 95%: 4.7 a 22.2); en los niños entre 3 y 7 años es del 4.1% (IC 95%: 1.1 a 10.1) y en los mayores de 7 años es del 5.6% (IC 95%: 2.6 a 10.4).

Valoramos la influencia del índice de masa corporal (IMC) en los 3 estratos de edad definidos anteriormente y en las categorías de IMC normal, con sobrepeso y obesos, según los puntos de corte definidos por TJ Cole y cols. (16). Tomamos como categoría de referencia los sujetos sin sobrepeso y realizamos un análisis de tendencias estratificado por edad, cuyos resultados se reproducen en la Tabla 2.

Se observa una tendencia estadísticamente significativa a aumentar el riesgo de portador de *N. meningitidis* con el aumento del IMC ( $z=2.03$ ;  $p=0.04$ ), tras el ajuste por edad con la ponderación de Mantel-Haenszel esta relación aumenta ( $z=2.38$ ;  $p=0.01$ ). De la valoración del riesgo se puede deducir que el riesgo de ser portador de *N. meningitidis* de los niños obesos es tres veces mayor que en los niños sin sobrepeso (IC 95%: 1.3-9.9).

## DISCUSION

Los pacientes pediátricos con aumento del IMC en rango de obesidad muestran un riesgo tres veces mayor de ser portadores de *N. meningitidis* que los pacientes no obesos, con una tendencia a incrementar el riesgo de ser portador con el aumento del IMC. El sobrepeso, la obesidad y en general el aumento de la adiposidad se han implicado como factores favorecedores de la lipoperoxidación, aumento del estrés oxidativo y la inflamación (7). Anteriores estudios (9), permitieron demostrar una disminución de la capacidad antioxidante total del plasma en niños portadores de *N. meningitidis*, estas observaciones nos han sugerido la hipótesis de que los sujetos portadores de *N. meningitidis* tienen un balance oxidativo favorable a los prooxidantes con consumo compensador de moléculas antioxidantes.

## J. Uberos y cols. Sobrepeso y obesidad como factores de riesgo del estado de portador asintomático de *N. meningitidis*

**Tabla 2.** Análisis del riesgo de portadores de *N. meningitidis* estratificado por edad e IMC en sus tres categorías de normal, sobrepeso y obesos; se toma como categoría de referencia el IMC normal.

Edad	IMC			TOTAL
	Normal	Sobrepeso	Obeso	
<b>&lt; 3 años</b>				
Portadores	6	0	1	7
No portadores	47	6	1	54
Test para tendencia z=0.75; p=0.45				
<b>3-7 años</b>				
Portadores	0	0	4	4
No portadores	82	3	9	94
Test para tendencia z=5.03; p=0.0001				
<b>&gt;7 años</b>				
Portadores	6	3	0	9
No portadores	103	26	22	151
Test para tendencia z=0.52; p=0.60				
<b>Todas las edades</b>				
Portadores	12	3	5	20
No portadores	232	35	32	299
Riesgo crudo	-	1.6 (0.5-5.4)	2.75 (1.0-7.4)	
Test para tendencia z=2.03; p=0.04				
Riesgo ajustado Mantel-Haenszel	-	1.3 (0.4-4.6)	3.6 (1.3-9.9)	
Test para tendencia corregido z=2.38; p=0.01				

Esta situación parece repetirse en niños obesos, donde la peroxidación del tejido adiposo esta incrementada y el balance redox se inclina en el sentido de los prooxidantes (17).

La prevalencia de portadores de *N. meningitidis* varia en las diferentes series, desde un 0.9% en niños griegos menores de 12 años (3), a un 1.5% en niños daneses (18) que muestran además una correlación positiva entre estado de portador de *N. meningitidis* y *St. pneumoniae*. En nuestra serie, observamos una prevalencia de 5.6% de portadores de *N. meningitidis*, prevalencia similar a la comunicada por N. Cardeñosa y cols. (19), quienes encuentran que el 5.3% de los estudiantes de 0 a 14 años de edad son portadores. A diferencia de A. Dominguez y cols. (20) quienes observan una prevalencia de portadores del 0.2% en niños menores de 3 años, en nuestra serie la prevalencia en menores de 3 años fue del 10.3%.

J. MacLennan y cols. (14), sugieren que el aumento de la prevalencia de portadores de *N. meningitidis* en adolescentes se debe mas a la conducta y hábitos sociales de los sujetos que a la edad de los mismos; así el hábito de fumar, o el tabaquismo pasivo, la asistencia a locales concurridos, el consumo de alcohol y el número de personas besadas en la última semana son actividades que se relacionan estrechamente con el estado de portador de *N. meningitidis*. Otros autores (3), han comunicado un aumento de frecuencia de portadores de *N. meningitidis* en varones; en nuestra muestra, al igual que comunican MacLennan y cols., no observamos un aumento del riesgo de estado de portador en niños o niñas.

El antecedente de consumo de antibióticos es otro factor relacionado habitualmente con el estado de portador (14), nuestros resultados no muestran un aumento de riesgo de ser portador de *N.*

*meningitidis* ligado al consumo previo de antibióticos, resultados similares son obtenidos por Pavlopoulou y cols., (3).

La pertenencia a un bajo nivel socioeconómico se ha relacionado también con mayor prevalencia de portadores en algunos estudios (3), aunque para otros autores (14), este hallazgo se relacionaría más con el desarrollo de enfermedad meningocócica que con el estado de portador. En nuestra muestra no hemos considerado el nivel socioeconómico del participante, aunque todos ellos pertenecen a un entorno rural.

Caugant y cols., (1), revisan los mecanismos que influyen en la permanencia del estado de portador o el desarrollo de enfermedad meningocócica. La permanencia del estado de portador asintomático supone el desarrollo por parte de *N. meningitidis* de mecanismos capaces de eludir la respuesta inmunitaria local. En los portadores asintomáticos se han comunicado niveles de IgA en saliva aumentados, con un aumento progresivo de las concentraciones de IgA antimeningocócica con la edad del paciente (21). Estos autores relacionan los niveles de IgA con otro factor de riesgo conocido para el estado de portador como es el hábito de fumar, observan que los niveles de IgA antimeningocócica son menores en la saliva de no fumadores que en la saliva de fumadores. Concluyendo que los niveles de IgA en saliva parecen limitar la progresión de la enfermedad meningocócica y favorecen en cierto sentido el estado de portador asintomático de *N. meningitidis*.

Las cepas de *N. meningitidis* aisladas de portadores sanos son habitualmente no capsuladas y no virulentas. La cápsula de *N. meningitidis* tiene un papel ambiguo en la patogenia de la bacteria, su presencia es dependiente de la posesión o expresión de genes responsables de la biosíntesis de la cápsula (22). Mediante diversos cálculos matemáticos CL Trotter y cols., (23) consideran que a lo largo de la vida de un

sujeto sano se puede llegar a ser portador de *N. meningitidis* tipo B en 4 ocasiones, de otros meningococos en 7 ocasiones y hasta en 6 ocasiones de *N. lactámica*. El riesgo de desarrollar enfermedad invasiva es mayor en los primeros años de vida y durante los primeros contactos con *N. meningitidis*. Se considera que los repetidos contactos con *N. meningitidis* durante los periodos de portador estimulan el sistema inmunológico para el desarrollo de algún tipo de protección frente a la enfermedad invasiva por *N. meningitidis*. La incidencia de la enfermedad invasiva en los primeros tres meses de vida es de 7.3/100000, muy inferior a la incidencia de enfermedad a partir de los 3 meses de edad (20.6/100000) esta diferencia probablemente se deba a la influencia de la inmunidad pasiva transferida por la madre (23).

Diversas propiedades del huésped como el porcentaje de grasa corporal o el estado nutricional podrían: a) modificar propiedades de la bacteria que intervienen en su adhesión al epitelio, en la colonización de mucosas y en su transmisibilidad o virulencia; en este sentido, ensayos realizados in vitro, mostraron que la adición de antioxidantes al medio de cultivo modificaban las propiedades hidrofóbicas de la bacteria y en consecuencia su adhesión a epitelios (24); y b) modificar la respuesta inmunitaria local del huésped, favoreciendo su permanencia en la nasofaringe y el estado de portador.

Sobre la base de nuestros resultados y la revisión del estado actual del conocimiento, podemos concluir que la obesidad y los hábitos nutricionales son aspectos poco investigados en los estudios de portadores de *N. meningitidis*. Creemos que además de los factores de riesgo clásicamente implicados en la prevalencia del estado de portador meningocócico, otros factores relacionados con la nutrición y hábitos de vida del paciente, como es la obesidad infanto-juvenil, deben conside-

rarse como factores de riesgo en el estado de portador meningocócico.

#### REFERENCIAS

1. Barness LA (2007) Obesity in children. *Fetal Pediatr Pathol* 26:75-85
2. Bogaert D, Hermans PW, Boelens H, Sluiter M, Luijendijk A, Rumke HC, Koppen S, van BA, de GR, Verbrugh HA (2005) Epidemiology of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in healthy Dutch children. *Clin Infect Dis* 40:899-902
3. Bryans AM (1967) Childhood obesity—prelude to adult obesity. *Can J Public Health* 58:486-490
4. Cardeñosa N, Dominguez A, Orcau A, Panella H, Godoy P, Minguell S, Camps N, Vazquez JA (2001) Carriers of *Neisseria meningitidis* in household contacts of meningococcal disease cases in Catalonia (Spain). *Eur J Epidemiol* 17:877-884
5. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P (2007) Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev* 31:52-63
6. Cemerski S, Cantagrel A, van Meerwijk JP, Romagnoli P (2002) Reactive oxygen species differentially affect T cell receptor-signaling pathways. *The Journal of Biological Chemistry* 277:19585-19593
7. Cemerski S, van Meerwijk JP, Romagnoli P (2003) Oxidative-stress-induced T lymphocyte hyporesponsiveness is caused by structural modification rather than proteasomal degradation of crucial TCR signaling molecules. *Eur J Immunol* 33:2178-2185
8. Cheeseman KH, Slater TF (1993) An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 49:481-493
9. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH (2000) Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 320:1240-1243
10. Dominguez A, Cardenosa N, Izquierdo C, Sanchez F, Margall N, Vazquez JA, Salleras L (2001) Prevalence of *Neisseria meningitidis* carriers in the school population of Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect* 127:425-433
11. Fantuzzi G (2005) Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 115:911-919
12. Hall RG (2002) The control of meningococcal disease. *Med J Aust* 176:573-574
13. Hilda SN, Hernandez L, Velazquez C, Rodriguez J, Murillo E (2007) [Asthma and obesity: related inflammatory diseases]. *Rev Alerg Mex* 54:24-28
14. Horton RE, Stuart J, Christensen H, Borrow R, Guthrie T, Davenport V, Finn A, Williams NA, Heyderman RS (2005) Influence of age and carriage status on salivary IgA to *Neisseria meningitidis*. *Epidemiol Infect* 133:883-889
15. Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, Tancini G, Conti A, Maestroni G (1994) A randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in patients with brain metastases due to solid neoplasms. *Cancer* 73:699-701
16. MacLennan J, Kafatos G, Neal K, Andrews N, Cameron JC, Roberts R, Evans MR, Cann K, Baxter DN, Maiden MC, Stuart JM (2006) Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis* 12:950-957
17. Mueller JE, Yaro S, Madec Y, Somda PK, Idohou RS, Lafourcade BM, Drabo A, Tarnagda Z, Sangare L, Traore Y, Fontanet

A, Gessner BD (2008) Association of respiratory tract infection symptoms and air humidity with meningococcal carriage in Burkina Faso. Trop Med Int Health 13:1543-1552

meningococci isolated from healthy carriers. Int J Med Microbiol 296:475-484

18. Pavlopoulou ID, Daikos GL, Alexandrou H, Petridou E, Pangalis A, Theodoridou M, Syriopoulou VP (2004) Carriage of *Neisseria meningitidis* by Greek children: risk factors and strain characteristics. Clin Microbiol Infect 10:137-142

19. Taha MK, Deghmane AE, Antignac A, Zarantonelli ML, Larribe M, Alonso JM (2002) The duality of virulence and transmissibility in *Neisseria meningitidis*. Trends Microbiol 10:376-382

20. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ (2006) The natural history of meningococcal carriage and disease. Epidemiol Infect 134:556-566

21. Uberos J, Alarcon JA, Penalver MA, Molina-Carballo A, Ruiz M, Gonzalez E, Castejon J, Munoz-Hoyos A (2008) Influence of the antioxidant content of saliva on dental caries in an at-risk community. Br Dent J 205:E5

22. Uberos J, Molina A, Liebana J, Augustin MC, Munoz A (2000) The influence of different concentrations of melatonin on the cell surface hydrophobic characteristics of *Neisseria meningitidis*. Lett Appl Microbiol 31:294-298

23. Uberos J, Molina-Carballo A, Galdo-Munoz G, Munoz-Hoyos A (2006) Total antioxidant capacity of plasma in asymptomatic carrier state of *Neisseria meningitidis*. Epidemiol Infect doi:10.1017/S0950268806007539:1-4

24. Weber MV, Claus H, Maiden MC, Frosch M, Vogel U (2006) Genetic mechanisms for loss of encapsulation in polysialyltransferase-gene-positive