

## CASO CLÍNICO

### *Estado epiléptico y encefalopatía por Shigella flexneri. Reporte de un caso*

*Status epilepticus and encephalopathy caused by Shigella flexneri. Case report*

María Luisa Stiglich Watson <sup>1</sup>, Margarita Llontop Panta <sup>2</sup>, Iván Espinoza Quinteros <sup>3</sup>, María del Pilar Medina Alva <sup>4</sup>, Daniel Guillén Pinto <sup>3</sup>

#### RESUMEN

Es reconocido que la shigellosis produce una variedad de complicaciones intestinales y extraintestinales, siendo la encefalopatía y las crisis epilépticas manifestaciones frecuentes del compromiso cerebral. Estas manifestaciones pueden anteceder la aparición de diarrea disintérica. Se presenta a continuación un caso inusual de shigellosis en un paciente de 2 años que presentó encefalopatía y estado epiléptico febril aislándose *Shigella flexneri* del coprocultivo. Esta condición se presentó en ausencia de causas metabólicas o intestinales que explicaran el cuadro clínico.

**Conclusión:** La encefalopatía por *Shigella* ha de considerarse en el diagnóstico diferencial de todo paciente que acude a emergencia con cuadro de diarrea y crisis epilépticas febriles. El cuadro neurológico puede anteceder a las manifestaciones gastrointestinales y sistémicas. La presencia de encefalopatía prolongada y estado epiléptico son hallazgos anormales que sugieren una forma severa de shigellosis y potencialmente letal. **Palabras clave:** Shigellosis, encefalopatía, estado epiléptico, convulsión febril, crisis febril.

#### ABSTRACT

It is recognized that shigellosis produces a wide range of intestinal and extra-intestinal complications, being seizures and encephalopathy frequent neurologic symptoms. These symptoms may appear prior to dysenteric diarrhea. An unusual case of shigellosis is reported of a two-year-old patient who presented with febrile status epilepticus and encephalopathy and who had *Shigella flexneri* in his stool. He presented no other metabolic or intestinal disturbances to explain his symptoms.

**Conclusion:** *Shigella*-induced encephalopathy has to be considered in the differential diagnosis of patients who present to the emergency room with diarrhea, and febrile seizures. Neurologic symptoms may appear before onset of dysentery. A severe and potentially lethal form of shigellosis must be considered in patients with prolonged encephalopathy and status epilepticus.

**Key words:** Shigellosis, status epilepticus, encephalopathy, febrile seizures.

#### INTRODUCCIÓN

La *Shigella* es un bacilo gram negativo de la familia de las enterobacterias, aeróbico, no móvil que produce diarrea disintérica. Su único reservorio es el hombre. Cuatro especies son patógenas: *S. dysenteriae* (serogrupo A), *S. flexneri* (serogrupo B), *S. boydii* (serogrupo C), *S. sonnei* (serogrupo D) <sup>(1,2)</sup>. La mayoría de infecciones de *Shigella spp.* se producen en países en desarrollo y predominantemente en niños menores de 5 años (69% de las infecciones), particularmente entre el año y tres años, quienes a su vez presentan una elevada morbilidad y letalidad de 61% <sup>(3)</sup>. La infección en menores de 6 meses es rara, posiblemente por el efecto protector de la leche materna <sup>(3)</sup>.

En países desarrollados, la causa más frecuente de infecciones por *Shigella* se atribuyen a la especie menos virulenta *S. sonnei*, seguido de *S. flexneri*. Mientras que en los países en desarrollo, el agente más frecuente es *S. flexneri*, seguido de *S. sonnei*. *S. dysenteriae* suele aparecer en brotes epidémicos, aunque también es endémica en Asia <sup>(1-3)</sup>; esta especie produce infecciones más severas e incluso letales, además de ser productora de la toxina Shiga.

La shigellosis también produce manifestaciones extraintestinales entre la que destaca por frecuencia el compromiso del Sistema Nervioso Central (SNC) con convulsiones y encefalopatía (Tabla 1) <sup>(4-8)</sup>. En esta presentación se describe el caso de un paciente con manifestaciones neurológicas prominentes e inusuales.

1 Residente de Neurología Pediátrica, Hospital Nacional Cayetano Heredia

2 Residente de Medicina Pediátrica, Hospital Nacional Cayetano Heredia

3 Médico Asistente, Neurología Pediátrica, Hospital Nacional Cayetano Heredia

4 Profesor Auxiliar, Neurología Pediátrica, Universidad Peruana Cayetano Heredia

Tabla 1. Complicaciones intestinales y extra-intestinales de la shigelosis

Intestinales	Proctitis y/o prolapso rectal Megacolon tóxico Obstrucción Intestinal Perforación Intestinal
Sistémicas	Enteropatía perdedora de proteínas Bacteremia Sepsis (raro) Reacción leucemoide
Metabólicas	Hiponatremia Hipocalcemia
Neurológicas	Crisis epilépticas Encefalopatía Alucinaciones Cefalea Rigidez de nuca
Otras	Artritis reactiva - Síndrome de Reiter ( <i>S. flexneri</i> ) Síndrome Urémico Hemolítico ( <i>S. dysenteriae</i> )

## REPORTE DE UN CASO

Paciente varón de 2 años de edad, previamente sano y con desarrollo normal, con antecedente de haber presentado dos episodios diarreicos en el último año, sin historia de epilepsia en la familia. Acude con enfermedad de 12 horas, caracterizada por fiebre y deposiciones acuosas, de poco volumen. El motivo de urgencia fueron crisis convulsivas. En la primera crisis, el niño presentó versión ocular a la derecha seguida de movimientos clónicos generalizados, de breve duración, y en los siguientes minutos repitió estas crisis por espacio de 30 minutos, quedando flácido sin recuperar la conciencia.

Al examen se encontró febril (38,2 °C), taquicárdico, el examen de sistemas fue anodino, y al examen neurológico se presentó confuso y somnoliento alternando con irritabilidad, hipertonía, e hiperreflexia de las extremidades.

A los 30 minutos de observación, se encontraba sin cambio en el estado de conciencia, presentó nueva crisis de similares características por 15 minutos, requiriendo manejo con diazepam y fenitoína. Posteriormente, presentó diarrea disintérica. El niño permaneció encefalopático por 48 horas, no desarrollando otras complicaciones; con mejoría clínica salió de alta a los 4 días. Durante este tiempo recibió tratamiento antibiótico con ceftriaxona endovenosa.

Los exámenes auxiliares demostraron hemograma con 34 500 leucocitos, segmentados 36%, linfocitos 30% y 20% monocitos. Electrolitos séricos sodio 136 mEq/l, potasio 3.9 mEq/l, cloro 109 mEq/l, calcio 9 mg/dl. La glicemia inicial fue 237 mg/dl y el control fue normal. Se realizó una tomografía cerebral contrastada que no presentó alteraciones. Posterior a ello se realizó una punción lumbar, obteniéndose líquido cefalorraquídeo (LCR) claro con presión de apertura de 20 cm de agua, 2 leucocitos (100% LMN), glucosa 92 mg/dl y proteínas 10 mg/dl, y tinción de Gram sin evidencia de gérmenes. Además, los hemocultivo y cultivo de LCR fueron negativos. Por coprocultivo se identificó *Shigella flexneri*. El EEG demostró desorganización de la actividad cerebral y paroxismos generalizados de ondas lentas.

## DISCUSIÓN

El compromiso del SNC en la shigelosis es una complicación ampliamente reconocida, frecuente y de severidad variable cuyo mecanismo se desconoce en la actualidad. Puede presentarse de forma benigna como convulsiones autolimitadas con fiebre o encefalopatía transitoria; rara vez, como crisis epilépticas recurrentes o refractarias y encefalopatía letal. Además, algunos pacientes pueden presentar alucinaciones y cefalea. En 20% de los casos, las manifestaciones neurológicas pueden anteceder al cuadro diarreico.

Buena parte de la literatura actual hace referencia a los trabajos de Ashkenazi *et al.* publicados en los años 80. A través del tiempo, se ha reportado una incidencia variable de crisis epilépticas en shigellosis de 8 - 45% (ver Tabla 2) <sup>(5, 10)</sup>. Las tasas más altas se presentan en series de pacientes hospitalizados, ya que los pacientes con enfermedad leve y de manejo ambulatorio rara vez presentan crisis <sup>(8)</sup>. La máxima incidencia de crisis reportada ha sido 45%, reportada en un estudio realizado en Alabama antes de 1956 <sup>(8)</sup>. La incidencia más baja corresponde a un estudio en Bangladesh, donde la incidencia de crisis se subestima según sus autores, debido a una mayor

tasa de hospitalización por diarrea prolongada en su medio.

Generalmente, el cuadro neurológico por *Shigella* antecede a la enfermedad diarreica. Las crisis epilépticas en shigellosis se caracterizan por ser predominantemente generalizadas, de corta duración (menos de 10 minutos), únicas, asociada a fiebre por encima de 39°C y no se asocian a secuelas neurológicas. Por estas características es que muchos autores opinan que la mayoría de estas crisis epilépticas se deben a episodios de convulsiones febriles típicas en niños susceptibles, más no a un efecto tóxico por *Shigella*.

**Tabla 2. Incidencia de crisis epilépticas y shigellosis infantil**

Autor	Nº Pacientes Hospitalizados	Incidencia de Crisis Epilépticas	Especie de <i>Shigella</i> más aislada	País	Año
Ashkenazi <i>et al.</i>	158	23.4%	<i>S. sonnei</i>	Israel	1983
Tsang <i>et al.</i>	97	13.4%	<i>S. sonnei</i>	Hong Kong	1994
Khan <i>et al.</i>	863*	8%**	<i>S. flexneri</i>	Bangladesh	1999
Galanakis <i>et al.</i>	72	9.7%	<i>S. flexneri</i>	Creta	2002
Hiranratana <i>et al.</i>	80	27.6%	<i>S. sonnei</i>	Tailandia	2005

\* Niños 0 - 15 años, 792 pacientes

\*\* Crisis sólo se presentaron en niños menores de 9 años, 5% evidenciadas por el personal del hospital y 3% reportadas por los familiares previo al ingreso del paciente

Todos estos estudios se realizaron en poblaciones menores de 14 años, salvo el realizado en Bangladesh.

Se han publicado 2 estudios de seguimiento de pacientes con convulsiones y shigellosis: Lahat *et al.* realizaron el seguimiento a 55 niños y sólo dos de ellos presentaron en la evolución convulsiones febriles <sup>(11)</sup>. Además, 15% de estos pacientes tenían familiares o ellos mismos tenían antecedentes de convulsiones febriles. Zvulunov *et al.* también realizaron el seguimiento a 111 niños, encontrando la recurrencia de convulsión febril en 15.7% y epilepsia en sólo un paciente <sup>(12)</sup>.

Otras causas que deben de ser consideradas en pacientes con crisis epilépticas y shigellosis son las alteraciones metabólicas, principalmente hipocalcemia e hiponatremia, además de efectos secundarios a la deshidratación de grado severo. A pesar de todo ello, llama la atención que la incidencia de crisis epilépticas sea mayor en shigellosis que en otras enfermedades febriles <sup>(8)</sup>. En el caso de nuestro paciente, este presentó un cuadro complejo caracterizado por estado epiléptico con fiebre de bajo grado y encefalopatía, sin causa metabólica

o sistémica que lo explique. Por ello es que el cuadro neurológico se atribuye directamente a la enfermedad por *S. flexneri*.

No se ha encontrado reportes sobre la incidencia de estado epiléptico y shigellosis aunque se menciona como una manifestación rara de esta enfermedad y ligada a severidad <sup>(9)</sup>. Tampoco se encontraron reportes específicos sobre hallazgos electroencefalográficos en pacientes con shigellosis, realizándose este análisis en sólo unos cuantos de los pacientes de estos estudios <sup>(5-9)</sup>. Los EEG en pacientes con crisis epilépticas cortas son generalmente normales, y los de pacientes con encefalopatía presentan hipovoltaje <sup>(8, 13 - 15)</sup>.

Aunque a menudo, los síntomas sugieren una infección del SNC e incluso se encuentra esporádicamente una leve pleocitosis con hiperproteínorraquia en el LCR; la meningitis por *Shigella* es rara. Este paciente presentó un estudio de LCR normal.

Un hallazgo importante en nuestro paciente fue el estado encefalopático prolongado. Cabe remarcar que en el estudio de Bangladesh se vio que pacientes con encefalopatía caracterizada por confusión, letargo y coma presentaban 9.6 veces mayor probabilidad de fallecer por shigellosis, y aquellos que habían presentado crisis epilépticas 5.6 veces. Es decir, que estas manifestaciones son síntomas de una enfermedad severa por *Shigella*<sup>(8)</sup>. Si bien la mayoría de pacientes presentan encefalopatía transitoria, existen varios reportes antiguos y recientes de un síndrome de toxicidad extrema por *Shigella* que puede o no estar acompañado por crisis epilépticas. Los pacientes con este síndrome presentan deterioro del sensorio precoz y severo, cursan con una evolución tórpida y fallecen rápidamente en 2 a 7 días. Muchos de estos pacientes no presentan mayores alteraciones metabólicas ni signos de sepsis asociados; las necropsias demuestran edema cerebral severo<sup>(8, 13-15)</sup>. A esta encefalopatía se le ha denominado Encefalopatía Tóxica Letal. En Japón, antes de la Segunda Guerra Mundial, se produjo una epidemia mortal por *S. sonnei* que afectó a 15 000 personas y que se denominó Síndrome de Ekiri, caracterizado por colitis leve, crisis epilépticas refractarias, hiperpirexia, encefalopatía y muerte, en estos casos, la necrosis cerebral fue un hallazgo en las necropsias<sup>(8, 13)</sup>. Una epidemia de esta magnitud no se ha vuelto a repetir en Japón u otro lugar y se especula que las condiciones sanitarias y de malnutrición hayan sido causales de tan alta mortalidad.

Mucha de la investigación sobre la causa de convulsiones en shigellosis se relacionó con la toxina Shiga, que además es responsable del síndrome urémico hemolítico. Como ya mencionamos anteriormente, esta toxina sólo es producida por *S. dysenteriae*, de manera que no tendría relación

con la mayoría de manifestaciones neurológicas relacionadas a *S. sonnei* y *S. flexneri*. En estudios experimentales si se ha logrado provocar crisis epilépticas en ratones, pero no en humanos<sup>(8)</sup>.

Asimismo, estudios en ratones han demostrado que cuando la *Shigella* es fagocitada por el macrófago, se liberan citocinas inflamatorias que alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y la interleukina uno beta (IL - 1 $\beta$ )<sup>(16-18)</sup>. Estas citocinas también se han dosado y encontrado elevadas en pacientes con shigellosis<sup>(17)</sup>. Cuando se usó una sustancia inhibitoria de las citocinas, se bloqueó el desarrollo de las crisis epilépticas en ratones<sup>(17)</sup>. La liberación de las mismas también explica por qué las crisis epilépticas anteceden a la disentería, ya que se liberan muy tempranamente en la enfermedad. Por último, otro mediador inflamatorio en estudio es el óxido nítrico, que también se libera en respuesta a la infección por *Shigella* y a su vez favorece el desarrollo de crisis en ratones<sup>(16)</sup>. Nuestro paciente también presentó un hemograma con leucocitosis con monocitosis, hecho sugerente de un estado inflamatorio importante. Sin embargo, parece haber otros mecanismos implicados en las manifestaciones neurológicas de la shigellosis<sup>(17, 18)</sup>.

En el presente caso se ha querido destacar que el compromiso neurológico se debe a un mecanismo relacionado con los productos inflamatorios generados a la infección por *S. flexneri*; aunque no hemos podido determinarlos, los hallazgos clínicos y de laboratorio así lo demuestran. No se descarta que en otros casos la shigellosis pueda desencadenar otros compromisos encefálicos y también crisis febriles en niños susceptibles. Asimismo, este caso ha sido un ejemplo de la severidad del estado encefalopático por *Shigella*.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sur D, Ramamurthy T, Deen J, Bhattacharya SK. Shigellosis: challenges and management issues. *Indian J Med Res* 2004; 120: 454-462
2. Lopez EL, Prado-Jimenez V, O'Ryan-Gallardo M, Contrini M. *Shigella* and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* causing bloody diarrhea in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14(1): 41-65
3. Raqib R, Sabri F, Sarker et al. Delayed and reduced humoral immune responses in children with shigellosis compared with in adults. *Scan J Immunol* 2002;55: 414-423
4. Bennish ML. Potentially lethal complications of shigellosis. *Rev Infect Dis* 1991;13: S319-S324
5. Ashkenazi S, Dinari G, Weitz R, Nitzan M. Convulsions in shigellosis. Evaluation of possible risk factors. *Am J Dis Child* 1983; 137(10): 985-987
6. Ashkenazi S, Dinari G, Zevulunov A, Nitzan M. Convulsions in childhood shigellosis. Clinical and laboratory features in 153 children. *Am J Dis Child* 1987; 141(2): 208-210
7. Tsang AMC, Ting LY, Lau YL, Low LCK. *J Hong Kong Med Assoc* 1994; 48(3): 239-241
8. Khan WA, Dhar U, Salam MA et al. Central nervous system manifestations of childhood shigellosis: prevalence, risk factors, and outcome. *Pediatrics* 1999; 103(2):e18

9. Galanakis E, Tzoufi M, Charisi M et al. Rate of seizures in patients with shigellosis. *Acta Paediatr* 2002; 92: 101-102
10. Hiranrattana A, Mekmullica J, Chatsuwan T et al. Childhood shigellosis at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand: a 5-year review (1996-2000). *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005; 36(3): 683-5.
11. Lahat E, Katatz Y, Bisritzer T et al. Shigella-associated convulsions. *Ann Neurol* 1990; 28: 393-295
12. Zvulunov A, Lerman M, Ashkenazi S et al. The prognosis of convulsions during childhood shigellosis. *Eur J Paediatr*. 1990; 149(4): 293-294. (abstract)
13. Goren A, Freier S, Passwell JH. Lethal toxic encephalopathy due to childhood shigellosis in a developed country. *Pediatrics* 1992; 89(6): 1189-1193
14. Plotz FB, Arets HGM, Fleer A, Gemke RBB. Lethal encephalopathy complicating childhood shigellosis. *Eur J Paediatr* 1999; 158: 550-552
15. Erqou SA, Teferra E, Mulu A, Kassu A. A case of shigellosis with intractable septic shock and convulsions. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 314-316
16. Balter-seri J, Yuhas Y, Weizman A et al. Role of nitric oxide in the enhancement of pentylentetrazole-induced seizures by Shigella dysenteriae. *Infect Immun* 1999; 67(12): 6364-6368
17. Yuhas Y, Shulman L, Weizman A et al. Involvement of tumor necrosis alpha and interleukin 1 $\beta$  in enhancement of pentylentetrazole-induced seizures caused by Shigella dysenteriae. *Infect Immun* 1999; 67(3): 1455-1460
18. Yuhas Y, Weizman A, Ashkenazi S. Bidirectional concentration -dependent effects of Tumor necrosis factor alpha in Shigella dysenteriae-related seizures. *Infect Immun* 2003; 71(4): 2288-229

**Correspondencia:**        **Maria Luisa Stiglich Watson**  
   **mauisw@gmail.com**

**Fecha de Recepción:**    **17 - 08 - 09**

**Fecha de Aceptación:**   **22 - 10 - 09**