

A propósito de complicaciones infrecuentes de enfermedades comunes. Síndrome de Ekiri

Fabio Andrés Varón Vega^{1,2}, Ana María Uribe Hernández^{1,3}, Kenny Buitrago-Toro⁴

Resumen

La infección por enterobacterias desencadena usualmente síntomas gastrointestinales caracterizados por vómito, diarrea y dolor abdominal, de severidad y curso variable. El compromiso extraintestinal está descrito, inclusive sin las manifestaciones gastrointestinales clásicas lo que favorece diagnósticos y tratamientos tardíos pudiendo llegar a ser incapacitantes y letales. El síndrome de Ekiri, también denominado síndrome de encefalopatía letal tóxica, se caracteriza por una disfunción aguda del sistema nervioso central secundaria a infección por enterobacterias las cuales favorecen el desarrollo de microtrombos a nivel cerebral con inflamación mediada por el factor de necrosis tumoral α e IL- 1β y disfunción de la barrera hematoencefálica con una alta tasa de mortalidad. Dentro de nuestro conocimiento, presentamos el primer caso reportado en Colombia sobre el síndrome de Ekiri.

Palabras clave: Encefalopatía, *Escherichia coli*, Toxina Shiga, Gastroenteritis, Colombia

About Infrequent complications of common diseases: Ekiri Syndrome

Abstract

Gastrointestinal infection usually manifests with nausea, vomit and abdominal pain, all of them with course and variable severity. Extraintestinal compromise is described, even without gastrointestinal symptoms, what causes a delay on diagnosis and treatment, worsening the prognosis. Ekiri syndrome, also known as lethal toxic encephalopathy is characterized by an acute neurological dysfunction secondary to enterobacterial infection which favors thrombi development and local inflammation mediated by tumor necrosis factor alpha and IL- 1β with blood brain barrier dysfunction and high mortality. As we know, we present the first Ekiri syndrome case reported in Colombia.

Key words: Brain diseases, *Escherichia coli*, Shiga toxins, Gastroenteritis, Colombia

Introducción

La presencia de enterobacterias en el ser humano es frecuente y su detección es cada vez más rápida y certera, especialmente por el desarrollo de pruebas de detección molecular que permiten, con un importante grado de certeza, la confirmación de la presencia del microorganismo, aunque no necesariamente su rol causal en el desarrollo de la enfermedad¹.

La infección por enterobacterias desencadena cuadros gastrointestinales caracterizados por vómito, diarrea y dolor abdominal, de severidad variable, y que pueden o no desencadenar síntomas sistémicos como astenia, adinamia o fiebre. A pesar de que pueden tener un curso leve y ser autolimitados,

en muchas oportunidades requieren atención médica e incluso tratamiento intrahospitalario¹.

Por otra parte, están descritos una serie de complicaciones que derivan en compromiso extraintestinal, inclusive sin las manifestaciones gastrointestinales clásicas, y que llevan a diagnósticos y tratamientos tardíos. *Shigella* está asociado a cuadros de meningitis, osteomielitis, abscesos esplénicos, vaginitis, síndrome de Reiter o síndrome hemolítico urémico (SHU). Así mismo, *Salmonella* se ha asociado a abscesos renales, óseos, pulmonares o empiemas. De igual forma *Escherichia coli* ha sido ampliamente relacionado con SHU, especialmente en brotes epidémicos asociado a uso previo de antibióticos²⁻⁴.

1 Fundación Neumológica Colombiana, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

2 Médico internista, intensivista, neumólogo. <https://orcid.org/0000-0002-4000-6007>

3 Médico intensivista, epidemióloga. <https://orcid.org/0000-0001-6784-8186>

4 Médico residente de medicina interna. Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia. Grupo de investigación MI Dneuropsy, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-8145-5194>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: kbuitrago@utp.edu.co

Recibido: 26/03/2020; Aceptado: 23/06/2020

Cómo citar este artículo: E. Angles-Yanqui, *et al.* Colistina en el tratamiento de infecciones por *pseudomonas aeruginosa* y *acinetobacter baumannii* extensivamente resistentes (XDR) en un hospital de tercer nivel. *Infectio* 2021; 25(1): 67-70

Presentamos el caso de una paciente con síntomas gastrointestinales y un rápido desarrollo de síntomas neurológicos severos asociados a estatus epiléptico no convulsivo, documentándose posteriormente la presencia de *E. Coli* productora de toxina Shiga y que englobó un síndrome de Ekiri con evolución satisfactoria.

Descripción del caso

Mujer de 44 años, procedente y residente en Bogotá, Colombia, odontóloga de profesión. Consulta por 12 horas de múltiples episodios diarreicos no disintéricos y emesis de contenido alimentario, posterior a ingesta de pollo en su sitio laboral. Familiares refirieron pérdida transitoria del estado de conciencia por aproximadamente dos minutos con relajación de esfínter vesical, no estando asociado a movimientos tónico clónicos, desviación de la mirada o sialorrea y con recuperación completa a

estado basal después del evento. La paciente tenía antecedente de adenoma hipofisiario resecado 14 años atrás, sin secuelas neurohormonales o metabólicas y actualmente no estaba bajo ninguna medicación. No refería historia médica adicional.

Al ingreso se documentó presión arterial 90/40 mm Hg, frecuencia cardiaca 115 por minuto, frecuencia respiratoria 19 por minuto, temperatura 39.5 grados con saturación 98% al aire ambiente. Al examen físico tenía regular estado general, palidez generalizada, sequedad de mucosas, abdomen distendido sin signos de irritación peritoneal y llenado capilar retardado. En urgencias la paciente presentó un nuevo episodio de alteración del estado de conciencia de iguales características al descrito previamente, ahora asociado a hipotensión refractaria que no respondió a reanimación hídrica vigorosa, fue necesario el inicio de doble soporte vasopresor con noradrenalina y vasopresina. Además, al no recuperar completamente su estado de conciencia, se decidió realizar secuencia de intubación rápida y traslado a unidad de cuidado intensivo (UCI). El cubrimiento antibiótico empírico se inició con vancomicina, ceftriaxona, ampicilina y aciclovir.

Tabla 1. Reporte de exámenes de Laboratorio en el caso presentado

Laboratorios	
Leucocitos	7890
Neutrófilos	57%
Linfocitos	33%
Eosinófilos	0.89%
Hemoglobina	16.5
VCM	89.6
Plaquetas	198.000
VSG	16
VIH	negativo
Creatinina	2.5
Nitrógeno ureico	42
Sodio	137
Potasio	3.9
Calcio	9.3
Cloro	106
Fósforo	3.5
Amonio	18.4
Amilasa	29
AST	73
ALT	30
Bilirrubina T – D - I	2.4 – 0.7 – 1.7
TP – TPT – INR	25.3 – 46.5 – 1.66
TSH	0.81
Hba1c %	5.8 %
Albúmina	2.6
Folatos	14
Vitamina B12	342
Coombs directo	Negativo
ADAMTS 13	82 %
Cultivos LCR, copro, hemo, uro, micobacterias	Negativos
Film Array gastrointestinal	+ <i>E. coli</i> enteroagregativa, Shiga Like toxin , Enterotoxigenica.

VSG velocidad de sedimentación globular TSH hormona estimulante de la tiroides

Los laboratorios no sugerían un proceso infeccioso manifiesto. El hemograma no reveló leucocitosis, el uroanálisis no presentaba sedimento activo ni datos de infección, coproscopico negativo para leucocitos o sangre y las pruebas de injuria hepática eran normales, excepto por hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta y elevación de azoados en patrón prerrenal, congruente con lo documentado al examen físico. Electrolitos normales, perfil hormonal normal y acidemia metabólica con anión gap elevado.

Dado aparente episodio convulsivo, se realizó una punción lumbar que descartó neuroinfección. Sin embargo, la video-telemetría reportó múltiples descargas epileptiformes frontales derechas y tomografía de cráneo simple reveló edema cerebral difuso (Imagen 1), sin lesiones focales, y secuelas de procedimiento quirúrgico, englobando un síndrome clínico de estatus epiléptico no convulsivo, por lo que se inició sedación profunda con midazolam y fentanilo, además de manejo anticomicial con levetiracetam y lacosamida. (Tabla 2)

Hacia el segundo día de hospitalización con reportes de laboratorios descritos se ajusta el manejo antibiótico cubriendo foco gastrointestinal con cefepime y metronidazol. Paulatinamente se logró el destete del soporte vasopresor y la normalización de la función renal, tiempos de coagulación y bilirrubinas. Se descartó microangiopatía trombótica por episodio aislado de trombocitopenia de 60.000 que presentó durante su estancia en UCI considerando disfunción multiorgánica de origen séptico, además de descartar intoxicación por alcoholes ante hallazgo en gases arteriales descrito.

El cuadro neurológico resolvió hacia el octavo día de hospitalización, ya culminado el manejo antibiótico con reportes de hemocultivos, líquido cefalorraquídeo, urocultivo y coprocultivo negativo. El panel gastrointestinal identificó, por

reacción en cadena de la polimerasa, la presencia de *Escherichia Coli* enteroagregativa, enterotoxigénica y productora de toxina shiga. La resonancia magnética cerebral mostró resolución completa de edema cerebral de ingreso y se consiguió desmonte de soporte ventilatorio hacia el día doce de ingreso con videotelemedicina de control normal.

La presunción diagnóstica de síndrome de Ekiri se fundamentó en sintomatología gastrointestinal aguda asociada al componente neurológico severo en presencia de toxina Shiga. La encefalopatía por verotoxinas sería otra alternativa diagnóstica, más probable Stx2a que Stx1a, pero no es fácil su identificación en la práctica clínica.^(5, 6) La paciente fue dada de alta sin secuelas neurológicas, continuando manejo antimicrobial profiláctico.

Discusión

El síndrome de Ekiri, también denominado síndrome de encefalopatía letal tóxica, fue descrito por primera vez en población infantil japonesa entre 2 y 6 años hacia el año 1949, en los cuales se desarrollaban síntomas neurológicos rápidamente progresivos asociados a sintomatología gastrointestinal leve a moderada⁷.

El aislamiento de patógenos no siempre es una constante en el escenario de sintomatología gastrointestinal dado que en la mayoría de oportunidades pueden cursar de forma autolimitada secundaria a infecciones por enterobacterias. Sin embargo, los síntomas pueden ser de una severidad tal que requieran intervención médica e inclusive hospitalización. El síndrome ha sido reportado secundario principalmente a infecciones por diversas especies de shigella tanto de la especie Flexnieri y Sonnei, causantes de más de 200 millones de infecciones por año a nivel mundial, así como por E.coli productora de toxina shiga, como es el caso que presentamos^{8,9}.

La fisiopatología de esta encefalopatía severa y rápidamente progresiva, asociada al compromiso gastrointestinal, no está del todo dilucidada. Se consideraba que estaba exclusivamente ligada a la presencia de toxina shiga, pero el hecho de que pueda desarrollarse en infecciones por shigella flexnieri, incapaz de producir esta toxina, han hecho reconsiderar su rol dentro de la patogénesis, aunque su presencia acarrea mayor severidad dado que se magnifica la respuesta inmune del huésped tanto por acción directa de la toxina como también en respuesta a citoquinas producidas en el sistema nervioso central u otros órganos diana como el intestino y el riñón. La presencia de microtrombos a nivel de sistema nervioso central y cambios isquémicos locales con inflamación a través de factores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral α e IL- 1β y disfunción de la barrera hematoencefálica favorecen la presencia de edema cerebral difuso, desencadenando la sintomatología neurológica. Además se presenta disregulación del sistema nervioso autónomo, lo que facilita episodios de hipotensión y requerimiento de soporte vasopresor, acorde a la evolución que se presentó en nuestro caso^{10,11}.

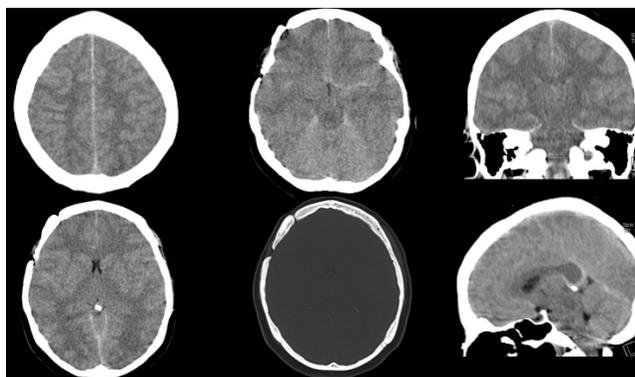


Imagen 1. Tomografía axial computarizada de cráneo simple evidenciando edema cerebral difuso y secuelas de neurointervención

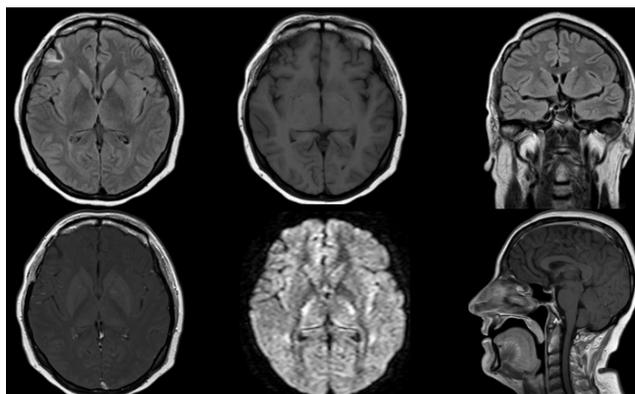


Imagen 2. Resonancia magnética nuclear de cerebro simple que demuestra resolución de edema cerebral difuso, tomada 14 días después de su ingreso.

Sus manifestaciones por lo general tienen un curso agudo con presencia de emesis, diarrea de severidad variable y en niños se puede observar irritabilidad. Se ha descrito una gama de síntomas de índole neurológico amplia que va desde somnolencia hasta coma, pasando por eventos convulsivos no asociados a neuroinfección, tal como ocurrió en nuestra paciente. Se destaca, para nuestro caso, la documentación de estatus epiléptico no convulsivo que cedió con el tratamiento propuesto y el cual no se ha reportado en otros casos en la literatura, frente a lo cual hipotetizamos que no es frecuente la videotelemedicina de rutina en estos escenarios, por lo que pudiese pasar desapercibido favoreciendo el subdiagnóstico^{8,12}.

El tratamiento se fundamenta en la administración de antibióticos de forma empírica con cubrimiento para enterobacterias, además de tratamiento de soporte por el compromiso multisistémico y medidas de control del edema cerebral, previniendo complicaciones neurológicas y mejorando el pronóstico^{7,8}.

Dentro de nuestro conocimiento a la fecha, y en la búsqueda no sistémica realizada de publicaciones en inglés y español en bases de datos indizadas, este es el primer caso reportado en Colombia sobre el síndrome de Ekiri.

Conclusiones

El tratamiento antibiótico dirigido por la epidemiología local, con administración oportuna de antibiòticoterapia, sigue siendo el pilar del manejo en sepsis. Sin embargo, el compromiso sistémico severo asociado a inusual deterioro neurológico, orientan a sospechar etiologías menos comunes como el Síndrome de Ekiri, especialmente cuando se logra documentar la presencia de toxina shiga, cuya evolución y pronóstico son variables e inclusive letales.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que ha seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Referencias

1. Dekker JP, Frank KM. Salmonella, Shigella, and yersinia. *Clinics in laboratory medicine*. 2015;35(2):225-46.
2. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, Pavlinac P, Zaidi AKM. Shigellosis. *The Lancet*. 2018;391(10122):801-12.
3. Aneundi R, Banerjee B, Mukhopadhyay C, Nishanthi A, Shyamasunder Bhat N. Finding Salmonella in unusual sites: look before you leap. A case series. *Tropical doctor*. 2018;48(2):127-31.
4. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, Hamilton WL, Hartling L, Tarr PI, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection, antibiotics, and risk of developing hemolytic uremic syndrome: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(10):1251-8.
5. Melton-Celsa AR. Shiga toxin (Stx) classification, structure, and function. *Microbiology spectrum*. 2014;2(2).
6. Gould LH, Bopp C, Strockbine N, Atkinson R, Baselski V, Body B, et al. Recommendations for diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 2009;58(12):1-14.
7. Huaypar JJQ. Síndrome de Ekiri como Complicación de Infección por Shigelosis. *Revista Médica Carriónica*. 2017;4(4).
8. Schuster HJ, Gompelman M, Ang W, Kooter AJ. An adult case with shigellosis-associated encephalopathy. *Case Reports*. 2018;2018:bcr-2017-222372.
9. Ephros M, Cohen D, Yavzori M, Rotman N, Novic B, Ashkenazi S. Encephalopathy associated with enteroinvasive *Escherichia coli* 0144: NM infection. *Journal of clinical microbiology*. 1996;34(10):2432-4.
10. Yamada Y, Fujii J, Murasato Y, Nakamura T, Hayashida Y, Kinoshita Y, et al. Brainstem mechanisms of autonomic dysfunction in encephalopathy-associated Shiga toxin 2 intoxication. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1999;45(6):716-23.
11. Lee M-S, Tesh VL. Roles of Shiga Toxins in Immunopathology. *Toxins*. 2019;11(4):212.
12. Monajemzadeh SM, Assar S, Momen AA. The case report of a survival from ekiri syndrome. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2007;17(4):375-8.