### Bacteriemia por Shigella flexneri en dos lactantes

Micaela Delgado, Carolina Saenz, Patricia Glasman, Ximena Juárez, Andrea Mónaco, Cecilia Echave, Patricia Dondoglio, Alejandra Baich, César Molinari, Rosana Pereda y Aldo Cancellara

### Shigella flexneri bacteremia in children: two case report and review of literature

Shigella spp. is the most frequent micro-biological isolation in bacterial diarrhea in Argentina. It causes a watery diarrhea or dysenteric disease. It rarely causes extraintestinal problems. It has an incidence of bacteremia of 0,4-7,3%, and its appearance compels us to look for associated risk factors, as children under one year of age and immunodeficiency, among others. We describe two children with Shigella flexneri bacteremia. They presented with fever and diarrhea. One of them had primary immune deficiency.

Key words: Shigella flexneri; bacteremia; dysentery; pediatrics. Palabras clave: Shigella flexneri; bacteriemia; disentería; pediatría.

#### Introducción

a diarrea aguda por *Shigella* spp. es un problema de salud pública en países en vías de desarrollo, donde representa una causa importante de morbilidad y mortalidad pediátrica<sup>1</sup>. La enfermedad es transmitida por vía fecal-oral con un bajo inóculo de microorganismos (10-100). Esta razón, junto con la labilidad de la bacteria fuera del intestino explica la ausencia de un ciclo largo de transmisión. Las fuentes de infección están asociadas principalmente a medidas de higiene deficientes<sup>2,3</sup>. No existe un reservorio animal, por lo que no constituye una zoonosis.

Se estima que *Shigella* spp. causa anualmente al menos 80 millones de casos de diarrea con sangre y 700.000 muertes en el mundo. El 90% de las infecciones causadas por *Shigella* ocurren en países en vías de desarrollo, y la mayoría de los casos y muertes son en niños bajo los cinco años<sup>4</sup>.

Shigella spp. es responsable de 10% de todas las diarreas y de un tercio de los casos de disentería. Tiene un pico de incidencia entre los 12 meses de vida y los cuatro años, afectando en forma infrecuente a adultos<sup>3</sup>.

Las complicaciones extraintestinales son infrecuentes, con una incidencia de bacteriemia de 0,4-7,3%<sup>5</sup>. El compromiso sistémico se observa con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos (infección por VIH o cáncer), niños con desnutrición y de corta edad<sup>3,5,6</sup>.

Presentamos dos lactantes menores de un año que evolucionaron con una bacteriemia por *Shigella flexneri*. Revisamos la epidemiología y el patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Shigella* spp. en nuestro centro y realizamos una revisión del tema.

#### Caso clínico 1

Lactante de sexo masculino de 11 meses de edad que consultó por fiebre de tres días de evolución asociada a

diarrea con sangre, tres episodios al día. En la sala de urgencia se encontró en regular estado general, febril (38,2°C), hidratado, con taquicardia y polipnea (frecuencia cardíaca 168 por minuto y frecuencia respiratoria 60 por minuto), obstrucción bronquial y requerimientos de oxígeno suplementario, por lo que se decidió su internación. Como antecedente, el niño estaba en estudio por un mal progreso ponderal y cuadros obstructivos a repetición. Al ingreso, en los análisis de laboratorio se evidenció una leucocitosis de 18.800/mm<sup>3</sup> y neutrofilia (55%), anemia con hemoglobina de 8,5 g/dl y hematocrito de 26,6% y una proteína C reactiva de 53 mg/L. Por sospecha de una neumonía (consolidación en la base pulmonar izquierda en la radiografía de tórax), compromiso del estado general y diarrea se solicitaron hemocultivos, coprocultivo y se inició tratamiento con ceftriaxona i.v. Ambos hemocultivos y el coprocultivo fueron positivos para Shigella flexneri. El estudio de susceptibilidad mostró resistencia a ampicilina, ampicilina/sulbactam y cefalotina. La cepa era sensible a cefotaxima, amikacina, cotrimoxazol y ciprofloxacina.

El paciente evolucionó favorablemente, con defervescencia del cuadro febril a los dos días y cese de la diarrea al cuarto día. Los hemocultivos de control a las 48 h fueron negativos, recibiendo 10 días de terapia antibacteriana. Se realizó una ecografía abdominal y una radiografía de tórax de control que fueron normales (la imagen radiológica del ingreso se interpretó como una atelectasia). Dentro del estudio para descartar una inmunodeficiencia se realizó una serología para VIH que fue negativa, las poblaciones linfocitarias resultaron con una inversión de la relación CD4/CD8, los niveles de anticuerpos IgG, IgA, IgM e IgE fueron normales con funcionalidad alterada y déficit de isohemaglutininas. El paciente mantiene seguimiento en inmunología con diagnóstico de una inmunodeficiencia humoral por déficit en la producción de anticuerpos.

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Buenos Aires, Argentina.

Servicio de Infectología (MD, CS, PG, XJ, AM, CE, PD, AC). Servicio de Microbiología (AB, CM, RP)

Sin financiamiento. No existen conflictos de intereses

Recibido: 17 de agosto de 2017 Aceptado: 2 de mayo de 2018

317

Correspondencia a: Micaela Delgado micadlg@gmail.com

Rev Chilena Infectol 2018; 35 (3): 317-320 www.sochinf.cl

## Caso Clínico

#### Caso clínico 2

Lactante de tres meses, previamente sano y eutrófico, consultó por fiebre de siete días de evolución a la que se agregó diarrea sanguinolenta (no disentérica), en las últimas 48 h. En urgencia ingresó en mal estado general, somnoliento, taquicárdico (frecuencia cardíaca 150 latidos por minuto), con llene capilar enlentecido. Recibió expansión de volumen con solución fisiológica con buena respuesta. Dentro de los exámenes de laboratorio del ingreso se evidenció una leucocitosis de 32.000 céls/mm³, con 57% de neutrófilos y proteína C reactiva de 158 mg/L. El cuadro inicial se asumió como una deshidratación grave con hiponatremia secundaria a la diarrea por lo que se manejó con reposición hidroelectrolítica. A las 48 h, el paciente persistía febril por lo que se solicitaron hemocultivos, se realizó una punción lumbar y se inició tratamiento antimicrobiano con ceftriaxona i.v. por sospecha de una diarrea invasora. El coprocultivo y hemocultivos fueron positivos para Shigella flexneri resistente a ampicilina, ampicilina/sulbactam, amikacina y cefalotina y sensible a cefotaxima, cotrimoxazol y ciprofloxacina. El cultivo de LCR fue negativo. El paciente continuó febril durante cinco días y con diarrea sanguinolenta por 11 días, que cedió en forma gradual. Se realizó una ecografía abdominal que fue normal. Los hemocultivos a los dos días de iniciado el tratamiento fueron negativos cumpliéndose 10 días con ceftriaxona. Tenía como antecedente de riesgo que era alimentado con leche de vaca en polvo preparada con agua de red potable.

Se realizó un estudio inmunológico (niveles séricos de IgG, A, M y E, y poblaciones linfocitarias) que fue normal. La serología para VIH resultó negativa.

El aislamiento de *Shigella flexneri* en ambos pacientes se realizó en el laboratorio microbiológico de nuestro hospital. Para los coprocultivos se utilizaron medios sólidos selectivos para *Shigella*, *Yersinia* y *Salmonella* (Medio XLD/SS/Levine). Los hemocultivos se procesaron en el sistema BACT/ALERT (medio líquido no selectivo).

La tipificación bacteriana se realizó a través del sistema automatizado Vitek y se confirmó por serología. El patrón de sensibilidad se estudió por método de difusión en discos de Kirby Bauer (con puntos de corte del CLSI).

#### Discusión

318

A pesar de ser una entidad relativamente frecuente, existen escasas publicaciones de *Shigella* spp. en Latinoamérica. Al realizar una búsqueda en LILACS con la palabra *Shigella* se obtuvieron 570 resultados desde 1981, todos referidos a aspectos de salud pública, frecuencia de detección, susceptibilidad *in vitro*, frecuencia en alimen-

tos y mecanismos patogénicos. Encontramos 10 casos publicados en pediatría -de los cuales uno fue un paciente hemato-oncológico- el más reciente de 2006, y tres casos en adultos -todos pacientes inmunocomprometidos: dos con infección por VIH/Sida y una paciente oncológica- los más actuales de 2013. Si se busca *Shigella* y bacteriemia se agrega un caso pediátrico publicado que se presentó con un *status* convulsivo (año 1998).

Shigella spp. es un bacilo gramnegativo entérico, no capsulado, inmóvil y que no forma esporas. Presenta 47 serotipos divididos en cuatro serogrupos en función de su similitud serológica y capacidad de fermentación a azúcares: grupo A dysenteriae, B. flexneri, C. boydii, D. sonnei<sup>5,7</sup>.

En Argentina, *Shigella* spp. es el agente etiológico más frecuentemente aislado en las diarreas de origen bacteriano. En un estudio realizado en el Hospital Pediátrico del Niño Jesús de la ciudad de Córdoba, de 5.387 coprocultivos se obtuvo desarrollo bacteriano en 34% de las muestras (n = 1.835), de los cuales 53% (n = 972) correspondió a *Shigella* spp., siendo *flexneri* la especie más frecuente<sup>8</sup>. Le siguieron en frecuencia, *S. sonnei* y *S. boydii*<sup>9,10</sup>.

La incidencia de shigelosis es de 187 casos por año cada 100.000 niños y, al igual que en la literatura científica internacional, se observó una mayor incidencia en niños bajo los cinco años<sup>9</sup>. Es infrecuente en adultos sanos, afectando generalmente a pacientes con infección por VIH o ancianos<sup>11</sup>.

En nuestro hospital, en el período entre enero de 2010 y diciembre de 2015 se realizaron 8.092 coprocultivos, de los cuales 1.861 fueron positivos para un microorganismo único. De éstos, 781 muestras correspondieron al género *Shigella* (41,9%). La distribución según especies fue la siguiente: *S. flexneri* 70,9%, *S. sonnei* 23,1%, *Shigella* spp. 5,8% y *Shigella boydii* 0,1%; coincidiendo con los datos encontrados en otros centros de nuestro país<sup>8-10</sup>.

El aislamiento de *Shigella* en deposiciones es más probable al inicio de la enfermedad debido a una mayor carga bacteriana. Con el transcurso de los días ésta va disminuyendo y el coprocultivo puede ser negativo al momento de la consulta. Se debe tener en cuenta que a temperatura ambiente por más de 24 h se produce una gran caída del número de bacterias viables en las deposiciones, por esta razón son importantes una toma de muestra adecuada, el transporte correcto y el procesamiento rápido de la misma para aumentar la probabilidad de aislamiento microbiológico<sup>7</sup>.

Actualmente se encuentran disponibles nuevas técnicas, como el panel molecular Filmarray<sup>®</sup> gastrointestinal, para aumentar la detección en menor tiempo. Tal es así que arroja resultados en una hora, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 94,5% para 22 microorganismos enteropatógenos (entre virus, bacterias y parásitos)<sup>12</sup>. En

www.sochinf.cl Rev Chilena Infectol 2018; 35 (3): 317-320



319

Argentina son pocos los centros que han incluido esta técnica, a pesar de sus ventajas, debido su alto costo.

La fisiopatología de la disentería implica la presencia de factores de virulencia codificados en un plásmido y en el cromosoma bacteriano<sup>4</sup>.

Se cree que la patogenicidad es la misma para todos los serogrupos, mientras que la invasividad es mayor para *Shigella flexneri*, principal responsable de la bacteriemia<sup>11-13,14</sup>.

En un comienzo, *Shigella* secreta factores de virulencia que inducen inflamación y median efectos enterotóxicos en el colon, produciendo la clásica diarrea acuosa que se ve tempranamente en la infección. Posteriormente, inyecta efectores de virulencia en las células epiteliales colónicas a través de su sistema de secreción tipo III (codificado en el plásmido bacteriano) para alterar su estructura y función. Esto permite la invasión de las células epiteliales, estableciendo un nicho replicativo y causando destrucción errática del epitelio colónico. Este daño se traduce clínicamente en una disentería, manifestación clínica principal de la shigelosis. En una tercera etapa produce efectores que regulan en menos la inflamación y la respuesta inmune del hospedero para establecer la infección especialmente en el nicho epitelial<sup>2</sup>.

Al cabo de cinco a siete días el sistema inmune logra contener la replicación bacteriana, autolimitando el cuadro en individuos sanos. La falla en este mecanismo sería el motivo por el cual pacientes con inmunodeficiencia, malnutrición, diabetes mellitus y edades extremas de la vida tendrían una peor evolución<sup>2,6</sup>.

Estas características fisiopatológicas explican el cuadro clínico de la shigelosis, que inicialmente se presenta como una diarrea acuosa, con fiebre alta y malestar general. Con los días evoluciona a diarrea con sangre y mucus de escaso volumen, asociada a pujo y tenesmo (disentería). Excepcionalmente el cuadro puede complicarse con un prolapso rectal, megacolon tóxico y perforación intestinal<sup>4</sup>. Los adultos suelen tener diarrea acuosa, fiebre y deshidratación<sup>11</sup>. Los niños son más susceptibles a la shigelosis y sus complicaciones debido a la falta de inmunidad específica preexistente<sup>15</sup>.

Las complicaciones extraintestinales son infrecuentes. La bacteriemia tiene una incidencia de 0,4 a 7,3%<sup>13</sup>. El mecanismo patogénico de la misma involucra la penetración de *Shigella* spp. a través del epitelio intestinal hacia la lámina propia. Las diferencias en la virulencia o el tamaño del inóculo podrían explicar el ocasional pasaje hacia la sangre<sup>16</sup>. Los factores de riesgo mayormente asociados a bacteriemia son la edad bajo los cinco años, la desnutrición y alguna inmunodeficiencia<sup>3,6</sup>.

La bacteriemia y la enfermedad sistémica son infrecuentes en adultos, aunque en pacientes con infección por VIH estas complicaciones se reconocen en forma creciente<sup>6</sup>. En nuestro hospital en el período analizado se detectaron sólo dos bacteriemias por *Shigella* sp., que corresponde a una tasa de internación para el año 2015 de 2,2 por 10.000 egresos/año.

En cuanto al compromiso extraintestinal puede causar neumonía, convulsiones, encefalopatía, anomalías metabólicas, coagulación intravascular diseminada y muerte<sup>3,14</sup>. Otras complicaciones incluyen el síndrome hemolítico urémico (*S. dysenteriae* productora de shigatoxina) y artritis reactiva (asociada al antígeno de histocompatibilidad HLA- B27)<sup>3,4</sup>. La colitis grave a menudo asociada a bacteriemia es la principal causa de muerte en estos pacientes<sup>14</sup>.

Con respecto a la susceptibilidad antimicrobiana, en un estudio realizado en las provincias de Chaco y Corrientes, entre 1998 y 2002, a partir de 132 aislados de *Shigella* (78% *S. flexneri* y 22% *S. sonnei*), se observó mayor resistencia en *S. flexneri* (p < 0,001). El patrón de resistencia para la misma fue: ampicilina 80,6%; cotrimoxazol 59,2%; ampicilina- sulbactam 45,6%; cefalotina 16,5%; sin resistencia a ciprofloxacina<sup>10</sup>.

En el período de seis años analizado en nuestro hospital, se detectó resistencia a: ampicilina 82%, cotrimoxazol 66%, azitromicina y cefpodoxima 1%. Tampoco se observó resistencia a ciprofloxacina.

Para el tratamiento de la disentería por *Shigella* se sugiere utilizar azitromicina, una cefalosporina de tercera generación, ácido nalidíxico o ciprofloxacina (éste último de uso reservado en pediatría), durante cinco días. La terapia antimicrobiana apropiada disminuye la duración de la fiebre y la diarrea y reduciría el riesgo de desarrollar complicaciones<sup>3,5</sup>.

Para el tratamiento de la bacteriemia las fluoroquinolonas o cefalosporinas de tercera generación son recomendadas<sup>3</sup>. No hay consenso respecto a la duración del tratamiento debido a la falta de estudios controlados. Por lo general, se indica un curso de cinco a 10 días, dependiendo de la gravedad y duración de los síntomas<sup>11,13</sup>. En nuestro centro optamos por un curso de 10 días en ambos pacientes, dada la presentación clínica de sepsis y la sospecha de inmunodeficiencia en el primer caso y la persistencia de la fiebre y diarrea con sangre en el segundo caso.

#### Conclusión

Shigella spp. es el microorganismo más frecuentemente aislado en las diarreas bacterianas en nuestro país y su asociación con bacteriemia es baja.

En nuestro hospital, en un período de seis años, se encontraron solo dos pacientes con bacteriemia por *Shigella* secundaria a diarrea con sangre que requirieron internación. Ambos pacientes evolucionaron en forma

Rev Chilena Infectol 2018; 35 (3): 317-320 www.sochinf.cl

# Caso Clínico

satisfactoria con tratamiento adecuado, uno de ellos con diagnóstico actual de inmunodeficiencia primaria de tipo humoral.

La presencia de bacteriemia por este microorganismo obliga a considerar factores de riesgo asociados, y la evolución clínica tórpida a buscar focos secundarios.

Con respecto a la toma de hemocultivos en pacientes con disentería, se sugiere en pacientes inmunocomprometidos, desnutridos, en edades extremas de la vida o que cursan con mal estado general.

De acuerdo con los datos de susceptibilidad antibacteriana en nuestro hospital y en otros centros de nuestro país, es adecuado iniciar el tratamiento de la shigelosis con azitromicina, cefalosporinas de tercera generación o ciprofloxacina.

La duración del tratamiento en episodios de bacteriemia es objeto de controversia. Se sugieren cursos más prolongados en pacientes inmunocomprometidos y de evolución tórpida. Son necesarios estudios comparativos para realizar una recomendación universal.

#### Resumen

Shigella spp. es el aislamiento microbiológico más frecuente en las diarreas bacterianas en Argentina. Clínicamente puede causar desde una diarrea acuosa hasta disentería. En forma infrecuente causa complicaciones extraintestinales, con una incidencia de bacteriemia desde 0,4 a 7,3%; asociado a factores de riesgo como niños menores de un año de edad e inmunodeficiencias, entre otros. Presentamos los casos clínicos de dos lactantes con bacteriemia por Shigella flexneri, que consultaron por fiebre y diarrea, uno de ellos con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria.

#### Referencias bibliográficas

- Ashkenazi S, Cleary T G. Shigella Species. Long S S, Pickering L K and Prober C G, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Fourth edition, Elsevier Saunders; 2012: 819-23.
- Mattock E, Blocker A J. How do the virulence factors of *Shigella* work together to cause disease?. Front Cell Infect Microbiol 2017; 7: 64. doi: 10.3389/fcimb.2017.00064.
- Ochoa T J, Cleary T G. Shigella. Feigin R D, Cherry J D, Demmler- Harrison G J, Kaplan S L, eds. Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Sixth edition, Philadelphia, Elsevier Saunders; 2009: 1552-63.
- 4.- WHO. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. World Health Organization 2005: 1-64.
- Ashkenazi S. Shigella infection in children: new insights. Semin Pediatr Infect Dis 2004, 15: 246-52.
- Keddy K H, Sooka A, Crowther-Gibson P, Quan V, Meiring S, Cohen C, et al. Systemic shigellosis in South Africa. Clin Infect Dis

320

- 2012; 54: 1448-54. doi: 10.1093/cid/cis224.
- DuPont H L. Shigella Species (Bacillary Dysentery). Mandell G L, Bennett J E, Dolin R eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Seventh edition, Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier. 2010: 2905-10.
- 8.- Huerta V G, González P A, Contreras Funes V P, Barcudi D, Dichiara D M, Cortés P R. Etiología de la diarrea bacteriana aguda en pacientes pediátricos de la ciudad de Córdoba. Boletín Colegio de Bioquímicos de Córdoba. (Fecha de acceso: 26 de noviembre de 2015). Disponible en: http://cobico.com.ar/wp-content/archivos/2014/02/Dra.-Huerta-VERSION-FINAL-corregido-noviembre-2013-febrero.pdf
- Rolfo F, Marin G H, Silberman M, Pattin J, Giugnio S, Gatti B, et al. Epidemiological study of shigellosis in an urban area of Argentina. J Infect Dev Ctries 2012; 6: 324-8.
- Merino L A, Hreñuk G E, Ronconi M C, Alonso J M. Resistencia a antibióticos y epidemiología molecular de *Shigella* spp. en el nordeste argentino. Rev Panam Salud Publica 2004; 15 (4): 219-24.

- 11.- Grondin C, Imbert P, Ficko C, Mérens A, Dutasta F, Bigaillon C, et al. *Shigella flexneri* bacteremia in two immune-competent adult travelers. J Travel Med 2012; 19: 258-60. doi: 10.1111/j.1708-8305.2012.00627.x.
- Buss S N, Leber A, Chapin K, Fey P D, Bankowski M J, Jones M K, et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray Gastrointestinal Panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. J Clin Microbiol 2015; 53: 915-25.
- 13.- Yen J B, Chang K W, Wu T L, Kuo A J, Su L H. *Shigella flexneri* sepsis in an infant. Chang Gung Med J 2003; 26: 611-4.
- Greenberg D, Marcu S, Melamed R, Lifshitz M. Shigella bacteremia: a retrospective study. Clin Pediatr (Phila) 2003; 42: 411-5.
- Keusch G T, Bennish M L. Shigellosis: recent progress, persisting problems and research issues. Pediatr Inf Dis J 1989; 8: 713-9.
- 16.- Morduchowicz G, Huminer D, Siegman-Igra Y, Drucker M, Block C S, Pitlik S D. Shigella bacteremia in adults. A report of five cases and review of the literature. Arch Intern Med 1987; 147: 2034-7.

www.sochinf.cl Rev Chilena Infectol 2018; 35 (3): 317-320