

Angiomatosis bacilar por Bartonella Henselae en un paciente con sida. Presentación de un caso y revisión de la literatura

BACILLARY ANGIOMATOSIS DUE TO BARTONELLA HENSELAE IN AN AIDS PATIENT. REPORT OF A CASE AND LITERATURE REVIEW



Ene - Mar 2014 | Vol. 95 N°1

Trabajo de Revisión

Rev. argent. dermatol. 2014; 95 (1): 5 - 15.

Publicado en línea 2014, Marzo / Published online March 2014.

Angiomatosis bacilar por *Bartonella Henselae* en un paciente con SIDA. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Autores | Contacto

M Corti *, H Metta **, N Trione ***, D Nicita ***, Y Romer ****
y E Maronna *****

* Jefe de División VIH/SIDA. Profesor Titular. Departamento de Medicina. Orientación Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

** Jefe de Unidad 17. División VIH/SIDA. Profesor Adjunto. Departamento de Medicina. Orientación Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

*** Médicos de Planta. Unidad 17. División VIH/SIDA.

**** Médica de Planta. Laboratorio de Zoonosis.

***** Médico de Planta. Laboratorio de Anatomía Patológica. Hospital de Infecciosas "Dr. Francisco J. Muñiz". Uspallata 2272 (C1406CQG). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Autor para correspondencia: Marcelo Corti, Puán 381, 2º piso (C1406CQG). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

E-mail: marcelocorti@fibertel.com.ar

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

RESUMEN

Se presenta un paciente con enfermedad VIH/SIDA avanzada, que desarrolló un cuadro de angiomatosis bacilar por *Bartonella henselae*, con manifestaciones cutáneas, mucosas, sistémicas y que respondió favorablemente al tratamiento con antibióticos más la terapia antirretroviral.

PALABRAS CLAVES

Angiomatosis bacilar; *Bartonella henselae*; Warthin Starry; PCR.

SUMMARY

We report a case of a patient with advanced HIV/AIDS disease who developed a bacillary angiomatosis due to *Bartonella henselae* with cutaneous, mucosae, systemic compromise and a good response to the antimicrobial therapy plus highly active antiretroviral therapy.

KEY WORDS

Bacillary angiomatosis; *Bartonella henselae*; Warthin Starry; PCR.

INTRODUCCIÓN

La angiomatosis bacilar (AB) es una enfermedad poco frecuente, secundaria a la infección por dos especies de bacilos Gram negativos del género *Bartonella*: *Bartonella henselae* y *Bartonella quintana*. Su patogenia se relaciona con una proliferación vascular anómala, que afecta principalmente la piel ¹. Las lesiones cutáneas suelen ser variables, pápulas y nódulos de color rojo purpúrico, representan las lesiones más características. Puede comprometer otros órganos como hígado, bazo, hueso y médula ósea ². Cuando compromete el hígado o el bazo, se la conoce como peliosis bacilar o peliosis hepática ³.

La AB fue descrita por primera vez en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ³, siendo una complicación poco frecuente en las etapas avanzadas de la enfermedad, en sujetos con recuentos de linfocitos T CD4+ < 100 células/uL ⁴. Raramente se han comunicado casos en pacientes inmunocompetentes ⁵.

La infección es transmitida por varios vectores, incluyendo piojos, pulgas, mosquitos y gatos, los que provocan en el ser humano diversos síndromes clínicos. Los más frecuentes son: la enfermedad por arañazo de gato (EAG) causada por *B. henselae*, la enfermedad de Carrión y verruga peruana, por *B. bacilliformis*, la fiebre de las trincheras por *B. quintana*, endocarditis y neurorretinitis, por *B. elizabethae* y la angiomatosis bacilar y peliosis hepática en hospederos inmunocomprometidos, por *B. henselae* y *B. quintana* ^{6,7,8}. Tanto la angiomatosis bacilar como la peliosis hepática bacilar, son diferentes manifestaciones clínicas de un proceso de proliferación vascular, secundarias a la infección por el género *Bartonella*, el que ocurre, principalmente, en pacientes con SIDA ^{9,10}. Se presenta un paciente con enfermedad VIH/SIDA avanzada, que desarrolló un cuadro de angiomatosis bacilar por *Bartonella henselae*.

CASO CLÍNICO

Varón de 20 años, VIH positivo, con antecedentes de hospitalización reciente por cuadro de histoplasmosis diseminada. Recibió tratamiento con anfotericina B desoxicolato (dosis acumulada 625 mg), mejorando el cuadro clínico por lo que se indicó itraconazol a la dosis de 400 mg/día, al momento del alta hospitalaria. Tres semanas después presentó lesiones cutáneas generalizadas asociadas a cefalea y mareos, por lo que requirió nueva hospitalización. La exploración física evidenció palidez cutáneo mucosa y numerosas lesiones papulosas y nodulares, generalizadas, a predominio del rostro (algunas de las cuales eran de aspecto “botriomicoide”, eritematosas a rojo-violáceas, blandas y dolorosas al tacto) ([Figs 1 y 2](#)). Además presentaba lesiones en borde posterior izquierdo de la lengua ([Fig 3](#)) y en úvula, de aspecto exofítico, blanco grisáceas y dolorosas. El laboratorio mostró anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con neutrofilia (79,8%), plaquetopenia (103.000/mm³) y eritrosedimentación discretamente acelerada (37 mm en la primera hora). El recuento de linfocitos T CD4+ fue de 54 células/uL (3 %) y la carga viral para VIH en sangre resultó mayor a 500.000 copias/mL. Se tomaron muestras de hemocultivos para bacterias y hongos (por lisis centrifugación) y para micobacterias. La radiografía de tórax no evidenció infiltrados patológicos. Se realizó una punción lumbar que mostró un líquido cefalorraquídeo (LCR) incoloro, límpido, proteinorraquia 0,61 g/l, glucorraquia de 41 mg/dl, y 1 célula/mm³. La ecografía de abdomen mostró un hígado con áreas periportales con aumento de la ecogenicidad y una vía biliar con el colédoco de paredes mínimamente engrosadas. La tomografía computarizada de tórax y abdomen sin contraste, demostró un nódulo calcificado en su totalidad en la base pulmonar derecha e imágenes ganglionares intercavaoárticas. Se tomaron muestras de biopsias de las lesiones cutáneas para estudio anátomo-patológico. El examen histopatológico mostró epidermis con hiperqueratosis y un sector ulcerado recubierto de material fibrino-leucocitario; en la dermis se

observó una proliferación de estructuras vasculares de pequeño calibre con células endoteliales de núcleos tumefactos, observándose en el intersticio un infiltrado inflamatorio leve constituido predominantemente por neutrófilos ([Figs 4 y 5](#)). Además se vieron acúmulos de material basofílico intersticial, con estructuras cocobacilares sugerentes de *Bartonella* spp, que resultó positivo con la técnica de Warthin Starry ([Fig 6](#)). Para el análisis molecular de las muestras se tomaron biopsias con punch de 5 mm de las lesiones dérmicas, de líquido cefalorraquídeo y de sangre periférica anticoagulada con EDTA, las que fueron obtenidas y conservadas a -20°C hasta su procesamiento. Se utilizaron 25 mg de tejido y 150 µl de líquidos. El DNA fue extraído utilizando columnas de extracción de sílica para tejidos (*NucleoSpin Tissue*, Macherey-Nagel, Germany) y líquidos (*NucleoSpin Blood*, Macherey-Nagel, Germany). Un total de 100 µl de buffer de elusión se utilizó para resuspender el DNA extraído, que fue conservado a 4°C hasta su utilización como templado. Se realizó un protocolo de *seminested* PCR para la amplificación de un fragmento del gen *pap* 31 de *Bartonella henselae* con tres cebadores simultáneamente: PAPn1 (5'-TTCTAGGAGTTGAAACCGAT-3') Posición (dirección): 438-457 (→), PAPn2 (5'-GAAACACCACCAGCAACATA-3') Posición (dirección): 695-714 (←) y PAPns2 (5'-GCACCAGACCATTTTCCTT-3') Posición (dirección): 629-648 (←). La amplificación se realizó en las siguientes condiciones, utilizando 40 µl de volumen final: amortiguador de PCR 1x, dNTPs 10 mM, MgCl₂ 2 mM, PAPn1 10 uM, PAPn2 10 uM, PAPns2 10 uM, Taq-polimerasa 1U y ADN 8 ul. Y el siguiente perfil de PCR: pre-tratamiento 3 min at 95°C, seguido de 40 ciclos de desnaturalización a 95°C por 20 segundos, "annealing" a 60°C por 30 segundos, extensión a 72°C por 60 segundos y una extensión final a 72°C por 5 minutos. El producto amplificado se separó por electroforesis en gel de agarosa al 1.5% y se visualizó por tinción con SYBR Green. Las muestras fueron procesadas en condiciones de esterilidad para evitar la contaminación cruzada y cada procedimiento se realizó en habitaciones separadas. Se incluyeron los correspondientes controles positivos y negativos. La *seminested*-PCR del gen *pap*31 resulta en dos bandas de amplificación. Los productos generados presentaron fragmentos de 209 y 275-bp. Finalmente, los estudios moleculares mediante PCR en las muestras de biopsia de piel y en sangre resultaron positivas para *Bartonella henselae*. Se reinició tratamiento con anfotericina B en complejo lipídico (dosis acumulada de 300 mg) y claritromicina a la dosis de 1 g/día por vía oral. Posteriormente se suspendió la anfotericina B y se continuó tratamiento con itraconazol a la dosis de 400 mg/día por vía oral y claritromicina 1 g/día hasta el alta. Además se inició terapia antirretroviral en base a abacavir/lamivudina/efavirenz a las dosis habituales con buena tolerancia. Se da de alta en buena condición clínica, con resolución de las lesiones cutáneas angiomatoides ([Figs 7 y 8](#)), regresión de los síntomas sistémicos e indicación para continuar controles ambulatorios por consultorios externos.



Fig 1: numerosas lesiones angiomatoides en la cara.



Fig 2: pápulas y nódulos de color rojo vinoso en la cara.



Fig 3: lesión nodular en la lengua.

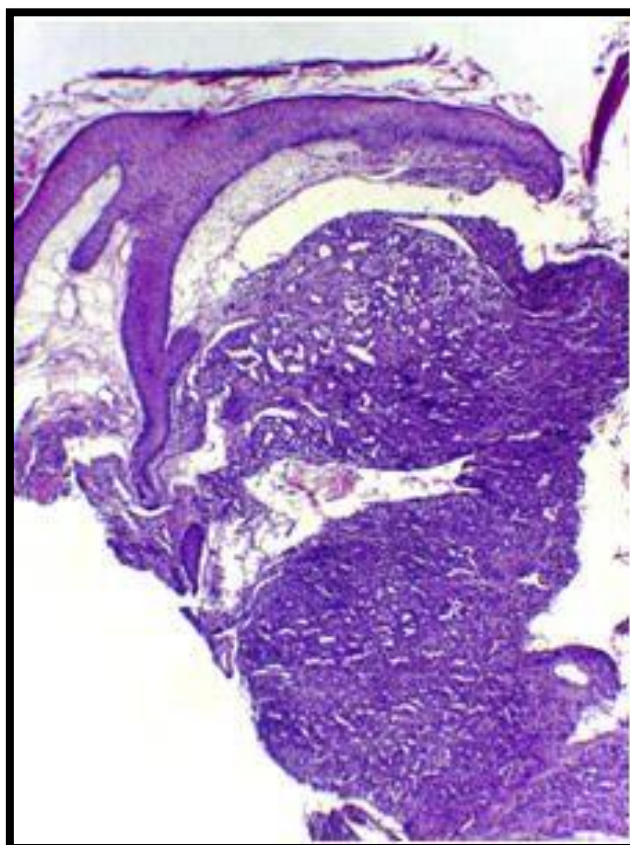


Fig 4: H y E 40x: epidermis con paraqueratosis y acantosis; en la dermis se observa proliferación de estructuras vasculares irregulares y de pequeño calibre.

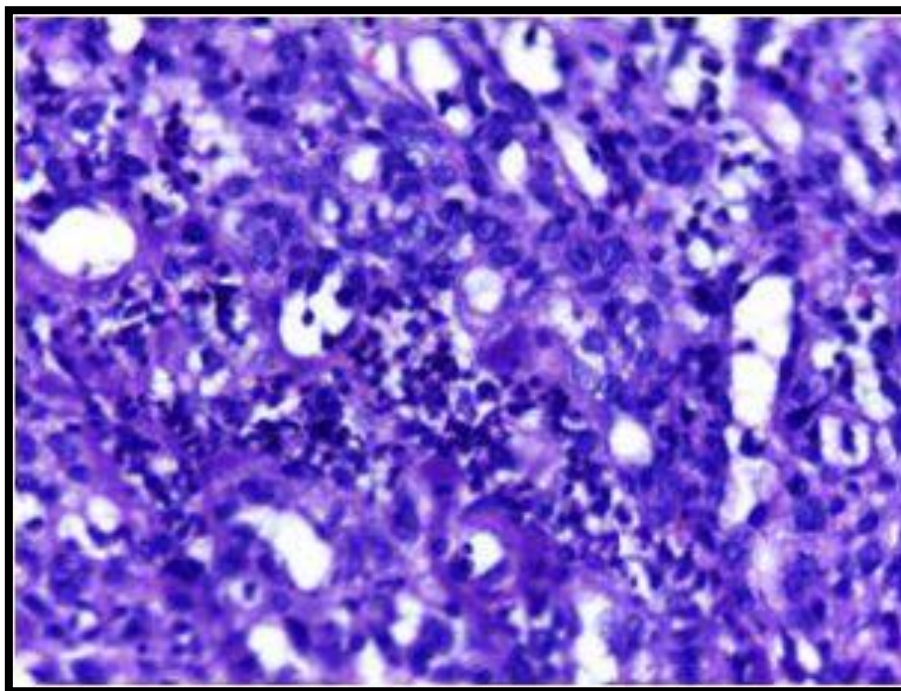


Fig 5: H y E 100x: se observan estructuras vasculares revestidas por células endoteliales con núcleos tumefactos. El estroma adyacente muestra focos de un infiltrado inflamatorio con predominio de neutrófilos y depósito de material basofílico.

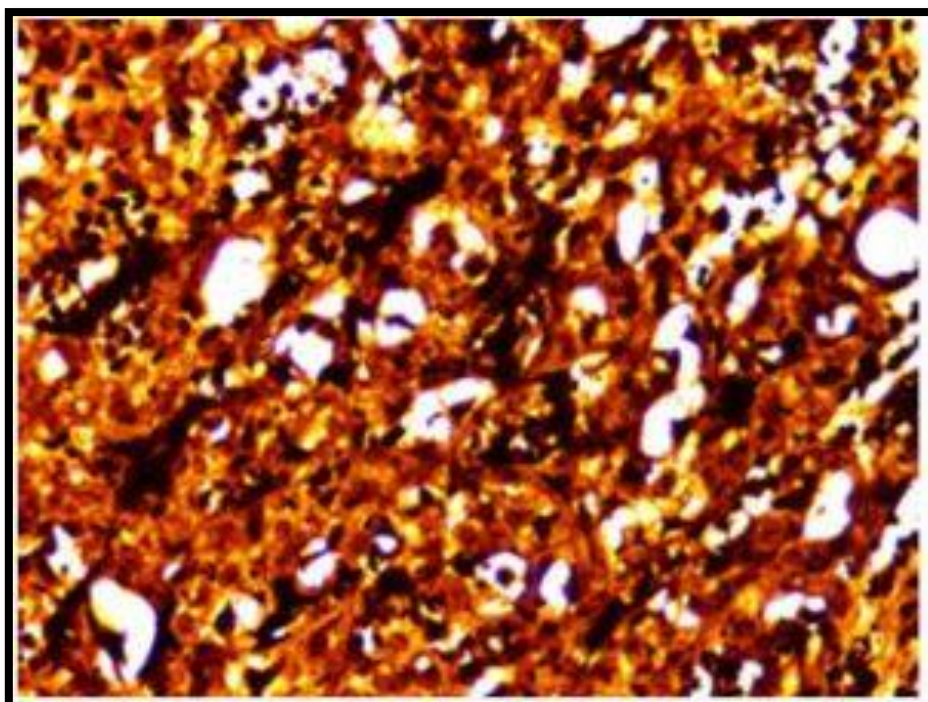


Fig 6: coloración de Warthin-Starry 400x: se observan depósitos filamentosos en las paredes capilares, compatibles con acúmulos de microorganismos del género *Bartonella*.



Fig 7: mejoría marcada de las lesiones al mes de tratamiento.



Fig 8: aspecto del paciente luego de un mes de tratamiento con claritromicina.

DISCUSIÓN

La angiomatosis bacilar es una enfermedad oportunista producida por *Bartonella henselae* o *quintana* con manifestaciones generales y compromiso predominantemente cutáneo. Los pacientes afectados presentan compromiso del estado general con fiebre y una erupción compuesta por pápulas, nódulos o tumores de aspecto angiomatoide o botriomicroide, en número variable y fácil tendencia al sangrado. Predominan en la cara y los miembros inferiores pero pueden comprometer cualquier parte de la superficie cutánea y las mucosas (oral y conjuntival). Puede cursar con

bacteriemia y compromiso hepático (peliosis), esplénico, óseo (huesos largos) y ganglionar. También puede haber formas clínicas sin compromiso cutáneo. Los pacientes con angiomatosis bacilar, presentan una marcada inmunodeficiencia con recuentos de linfocitos T CD4 positivos, inferiores a 100 células/ μ L^{11,12}.

La especie responsable se puede sospechar según los factores de riesgo epidemiológico involucrados y la predilección por algún órgano. Es así como la infección por *B. quintana* se encuentra en pacientes de bajo nivel socio-económico, vagabundos, con alcoholismo crónico y pediculosis corporal (*Pediculus humanus*) y sus manifestaciones clínicas se asocian, además, a compromiso óseo y subcutáneo^{13,14}. En cambio, *B. henselae* tiene un reservorio felino y se asocia a mordeduras o rasguños de gatos y a picaduras de pulgas portadas por éstos (ectoparásito *Ctenocephalides felis*)¹⁵. El compromiso clínico clásico es la enfermedad por arañazo de gato, con linfo-adenopatías regionales, pudiendo existir compromiso extra-ganglionar relacionado con la peliosis hepática^{14,15}. El diagnóstico definitivo de la AB requiere de la biopsia cutánea que muestre estructuras cocobacilares en acúmulos, sugerentes de *Bartonella* spp con tinción de Warthin Starry y de la reacción de polimerasa en cadena (PCR), específica para cada género de *Bartonella*, que es el método de elección para identificar directamente la bacteria en sangre y en tejidos¹⁶. En el caso que se presenta, la biopsia cutánea con tinción de Warthin-Starry fue compatible con el diagnóstico de AB y se confirmó el diagnóstico de infección por *Bartonella henselae* a través de la PCR¹⁷. El principal diagnóstico diferencial de esta infección oportunista en los pacientes con SIDA es la enfermedad de Kaposi y se basa en la histopatología. En la angiomatosis bacilar se observa proliferación y dilatación de capilares y vénulas, en la dermis con células endoteliales grandes que protruyen hacia la luz vascular y pueden ocluirla. El estroma circundante muestra un intenso infiltrado a predominio de polimorfonucleares, con un material granular correspondiente a los bacilos, que con la coloración argéntica de Warthin-Starry se tiñen de oscuro^{18,19,20}. El pronóstico de estos pacientes es favorable con tratamiento antibiótico adecuado y las lesiones generalmente revierten en corto plazo, como pudimos apreciar en el paciente que se describe. El tratamiento con antibióticos macrólidos resulta casi siempre efectivo. Puede utilizarse roxitromicina a la dosis de 600 mg/día o claritromicina 500 mg, dos veces por día durante 6 a 8 semanas. También pueden indicarse azitromicina a la dosis de 500 mg/día o ciprofloxacina 500 mg, cada 12 horas por vía oral durante el mismo tiempo. Se recomienda implementar profilaxis secundaria con doxiciclina o un macrólido^{21,22,23}. La probabilidad de recaídas se reduce al alcanzar un recuento de linfocitos T CD4+ mayor a 200 céls/uL, mediante la terapia antiretroviral²⁰.

REFERENCIAS

1. Koehler JE, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1993; 17: 612-624.
2. Perkocha LA, Geaghan SM, Yen TSB. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatitis in association with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1990; 323: 1581-1586.
3. Stoler MH, Bonfi Glio TA, Steigbigel RT, Pereira M. An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. Am J Clin Pathol 1983; 80: 714-718.
4. Plettenberg GA, Rasokat H, Kalibe T. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients. An epidemiological and clinical study. Dermatology 2000; 201: 326-331.

5. Tappero JW, Koehler JE, Berger TG. Bacillary angiomatosis and bacillary splenitis in immunocompetent adults. *Ann Intern Med* 1993; 118: 363-365.
6. Blanco J, Raoult D. Enfermedades producidas por *Bartonella* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 313-319.
7. Foucault C, Brouqui P, Raoult D. *Bartonella quintana* characteristics and clinical management. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 217-223.
8. Slater LN, Welch DF, Min KW. *Rochalimaea henselae* causes bacillary angiomatosis and peliosis hepatis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 602-606.
9. Cockerell C, Whitlow M, Webster G, Friedman-Kien A. Epithelioid angiomatosis: a distinct vascular disorder in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *Lancet* 1987; 2: 654-646.
10. Tappero J, Mohle J, Koehler J, Swaminathan B, Berger T, LeBoit P y col. The epidemiology of bacillary angiomatosis and bacillary peliosis. *JAMA* 1993; 269: 770-775.
11. Cockerell CJ, Le Boit PE. Bacillary angiomatosis: a newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 501-512.
12. Gasquet S, Maurin M, Brouqui P, Lepidi H, Raoult D. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. *AIDS* 1998; 12: 1793-1803.
13. Abarca K, Vial P, Rivera M, García C, Oddo D, Prado P y col. Infección por *Bartonella henselae* en pacientes inmunocompetentes: enfermedad por arañazo de gato. *Rev Med Chile* 1996; 124: 1341-1349.
14. Vásquez P, Chanqueo L, García P, Poggi H, Ferrés M, Bustos M y col. Angiomatosis bacilar por *Bartonella quintana* en un paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chil Infect* 2007; 24: 155-159.
15. Foucault C, Brouqui P, Raoult D. *Bartonella quintana* characteristics and clinical management. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 217-223.
16. Doern G. Detection of selected fastidious bacteria. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 166-173.
17. Sander A, Posselt M, Bohm N, Ruess M, Altwegg M. Detection of *Bartonella henselae* DNA by two different PCR assays and determination of the genotypes of strains involved in histologically defined cat scratch disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3800-3806.
18. Bermejo A, Da Bouza J, Corti M y col. Angiomatosis bacilar. *Arch Arg Dermatol* 1992; 32: 127-132.
19. Corti M, Benetucci J, Ortega G y col. Angiomatosis bacilar: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Arg Infectol* 1993; 6: 11-17.

20. Corti M, Villafañe MF, Castello T y col. Angiomatosis bacilar con peliosis hepática en un paciente con sida. Medicina (Buenos Aires) 2006; 66: 153.
21. Maquina C, Gotuzzo E. Bartonellosis. New Old Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 1-22.
22. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A y Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2009; 58: 39-41.
23. Uribe P, Elvira Balcells M, Giensen L, Cárdenas C, García P y González S. Angiomatosis bacilar por Bartonella quintana como primera manifestación de infección por VIH. Rev Med Chil 2012; 140: 910-914.