

# Casos de Microbiología Clínica

## Caso nº 439

### Fiebre, linfadenopatías y *Bartonella henselae*.

#### Descripción

Paciente varón de 60 años con fiebre de origen desconocido y adenopatías en región retroauricular izquierda y laterocervical posterior, de un mes de evolución. Refiere fiebre desde hacía 5-6 días con tos y expectoración, y aumento de los ganglios en región auricular izquierda. Estuvo en tratamiento con Augmentine y Urbasón durante una semana, con lo que mejoró el cuadro respiratorio. No refiere viajes al extranjero. Tiene animales domésticos: un gato desde un año antes, no refiere mucho contacto con él y no le ha arañado. También tiene aves de corral. Como antecedentes personales presenta beta-talasemia, colecistectomía, esplenectomía y prostatectomía. Se biopsia una adenopatía cervical en la que se diagnostica linfadenitis granulomatosa necrotizante supurativa, que sugiere proceso infeccioso; ante este hallazgo histológico es recomendable considerar los diagnósticos de micobacteriosis, tularemia, enfermedad por arañazo de gato (EAG), yersiniosis, linfogranuloma venéreo, brucelosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o enfermedad granulomatosa crónica de la infancia. Los cultivos de esta biopsia en medios convencionales (agar sangre, agar chocolate, caldo tioglicolato) y en medios para micobacterias (MGIT y Lowes-

tein) fueron negativos al igual que los hemocultivos, que se incubaron durante 28 días en el sistema BactAlert (bioMérieux). Se realizan las siguientes serologías con resultado negativo: VIH, Paul Bunnell, virus de Epstein Barr (IgM), RPR, toxoplasma (IgM), CMV (IgM) y rosa de bengala. Se hace un ecocardiograma que es normal. La exploración ORL también fue normal. Durante su ingreso, el valor de la PCR mejora tras 12 días, pasa de 12 a 1. Estuvo 7 días con amoxicilina-clavulánico y persistía febrícula, por lo que se inició tratamiento con doxiciclina. Ante la sospecha de EAG, se realizó PCR de la región intergénica 16S-23S del género *Bartonella* cuyo resultado fue positivo. El análisis por secuenciación de los productos obtenidos y el alineamiento de secuencias en GeneBank (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) confirmó la presencia de ADN de *Bartonella henselae* en la muestra. Para asegurar el diagnóstico, se realizó PCR y secuenciación de la región gltA del género *Bartonella* (gen de la citrato sintetasa) que fue también positiva para *B. henselae*. El paciente fue diagnosticado de EAG y tratado con doxiciclina 100 mg/12 horas durante 14 días. Un mes después las adenopatías habían desaparecido. ■

### 1.

¿En que síndromes clínicos se ha reconocido a *B. henselae* como agente infeccioso? ¿Afecta también a inmunocompetentes?

Puede ocasionar una variada presentación clínica que va desde la linfadenopatía hasta la enfermedad sistémica. Aunque la gravedad y presentación de la enfermedad está rela-

cionada con la situación inmunológica del individuo, se han descrito casos de enfermedad sistémica en pacientes con respuesta humoral y celular normal, lo que sugiere que cepas bacterianas

continúa ➤

#### Caso descrito y discutido por:

M. Isabel García Arata<sup>1</sup>,  
Mercedes Marín<sup>2</sup>,  
Víctor Castellano<sup>3</sup> y  
Ana M. Rodríguez Benavente<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Microbiología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital de Fuenlabrada. Madrid

<sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Gregorio Marañón. Madrid

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Fuenlabrada. Madrid

<sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital de Fuenlabrada. Madrid

Correo electrónico:  
[igarata@yahoo.co.uk](mailto:igarata@yahoo.co.uk)

#### CON LA COLABORACIÓN EDITORIAL DE:

Dr. JUAN IGNACIO ALÓS

Servicio de Microbiología.  
Hospital Universitario de Getafe  
Getafe - Madrid.

Editado por:

 FRANCISCO  
SORIA  
MELGUIZO, S.A.

Caramuel 38, 28011 Madrid  
Tel. 91 464 94 50  
Fax. 91 464 62 58  
<http://www.f-soria.es>

más virulentas pueden ser responsables de la variada presentación clínica. Los síndromes clínicos en los que se encontrado son: angiomatosis bacilar, peliosis bacilar del hígado, bacteriemia, endocarditis y EAG.

- a.- La angiomatosis bacilar (AB) es una enfermedad vascular proliferativa a menudo asociada a la piel, que puede diseminarse a otros órganos. Se presenta con más frecuencia en pacientes infectados por el VIH y en pacientes trasplantados, aunque también se encuentra en inmunocompetentes. Puede tener también manifestaciones extracutáneas afectando mucosa respiratoria y gastrointestinal, hígado y bazo, médula ósea y nódulos linfáticos, músculos, huesos y SNC. La enfermedad diseminada se presenta generalmente con síntomas constitucionales como fiebre y pérdida de peso. Las lesiones consisten histológicamente en proliferaciones de capilares que se agrupan en lobulillos y cuyas células endoteliales son epitelioides o histiocitoides, por lo que protruyen hacia las luces capilares. Destaca además, de importancia en el diagnóstico diferencial con otras lesiones vasculares, la presencia de grupos de neutrófilos, cariorrexis y depósitos de un material granular purpúrico constituido por las colecciones de bacterias.
- b.- En la peliosis bacilar del hígado este órgano presenta múltiples espacios quísticos rellenos de sangre, que miden habitualmente de uno a varios milímetros y que están revestidos sólo parcialmente por endotelio, que suele estar atenuado. Cuando están relacionados con esta infección pueden verse bacilos de *B. henselae* en ellos. Puede presentarse como condición aislada o concomitante con AB o bacteriemia. Clínicamente se caracteriza por síntomas gastrointestinales, fiebre, escalofríos y hepato-esplenomegalia.
- c.- La bacteriemia desarrolla una prolongada sintomatología que incluye malestar, fatiga, anorexia, pérdida de peso y fiebre recurrente. Se ha descrito también en pacientes inmunocompetentes.
- d.- Especialmente en la endocarditis con cultivo negativo (del 2,5% al 31%) se han encontrado las especies *B. quintana* y *B. henselae* cada vez con más frecuencia. De éstas, en un 1-17% se encuentra una especie de *Bartonella*. Las características clínicas son similares al resto de endocarditis, suele producirse en pacientes sin valvulopatía previa y en un 60% de los casos existe contacto con gatos. ■

## 2. ¿Qué características patogénicas presentan las especies de *Bartonella*?

La bacteria entra en la sangre vía arañazo o mordedura y se desplaza hasta sitios "santuario", implicada también la médula ósea. Desde aquí se liberan periódicamente oleadas de bacterias hacia sangre, que atraviesan las células del hospedador, se multiplican y persisten tanto en eritrocitos como en células del endotelio vascular. Además de poder alcanzar concentraciones de hasta  $10^4$  bacterias por ml de sangre sin producir shock séptico y con ello aumentar su transmisibilidad por las pulgas del gato, se protege de la inmunidad humoral. Se produce una angioproliferación (formación de nuevos vasos sanguíneos) con lo que se generan más células sensibles de ser infectadas por *Bartonella*.

La invasión de las células endoteliales se produce por adhesión de las proteínas de membrana externa de *B. henselae*, y por mecanismos de adherencia en los que intervienen pili bacterianos. Se produce una invasión por endocitosis rápida característica de *B. henselae* en la que cientos de bacterias son fagocitadas por protrusiones de las células endoteliales dando lugar a "invasomas" que inhiben la endocitosis bacteriana convencional. ■

## 3. ¿Qué métodos diagnósticos podemos emplear para su identificación?

a.- **Examen histológico** de la biopsia: es un método rápido y rentable. Además de las lesiones arriba descritas de AB y peliosis hepática, la infección por *Bartonella* puede producir granulomas necrotizantes con una morfología característica, como en el presente caso, de EAG. No obstante, ninguna de las lesiones histológicas a las que puede asociarse es patognomónica de infección por *Bartonella*. Los granulomas en la EAG consisten en zonas centrales de necrosis abscesificada que están rodeadas por empalizadas de macrófagos y fibroblastos, con presencia de células gigantes multinucleadas. Estos granulomas son frecuentemente estrellados y contienen en su interior bacilos. Con la tinción de Warthin-Starry pueden identi-

carse microscópicamente los bacilos en el interior de estas lesiones. Sin embargo, esta técnica argéntica es engorrosa y no es completamente específica. Se han desarrollado más recientemente algunos anticuerpos anti *B. henselae* que permiten su identificación mediante estudio inmunohistoquímico.

b.- **Cultivo microbiológico**: es difícil y requiere procesos especiales que no se dan en laboratorios de microbiología de manera habitual. Son considerados microorganismos exigentes y hay que tener presente que un hemocultivo o cultivo de biopsia negativo después de un largo periodo de incubación no excluye la sospecha de infección

por *Bartonella*. Si la muestra que se cultiva es sangre, ha de realizarse una lisis antes de inocular la botella del hemocultivo (puede ser mediante congelación a  $-80^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas de una muestra recogida en un tubo con EDTA) y después de inocular la muestra ha de incubarse al menos 21 días. La detección mediante los sistemas automatizados es difícil debido a la baja o inexistente producción de  $\text{CO}_2$ . Pasados estos 21 días, si el incubador da un resultado negativo, ha de concentrarse la muestra, sembrar en una placa de agar sangre e incubar al menos 2 meses.

El cultivo positivo da pequeñas colonias blanco-amarillentas y de aspecto rugoso, muy adheridas al medio, incrustadas en la superficie y difíciles de arrastrar con un asa de siembra. Son muy heterogéneas, de formas irregulares. Los siguientes subcultivos crecen con menor dificultad, entre 3 y 10 días, y las colonias son más brillantes y se adhieren menos al medio.

La identificación de los microorganismos por métodos bioquímicos es muy difícil ya que se trata de bacilos gramnegativos pequeños (0,3-2  $\mu\text{m}$ ), oxidasa, ureasa, nitrato reductasa y catalasa negativas. No utiliza azúcares que se encuentran en la mayoría de pruebas comercia-

lizadas por lo que su identificación por estos métodos no es concluyente, ni aceptable ni fiable.

- c.- Entre las **pruebas serológicas** la más utilizada es la IFI por su sensibilidad y especificidad. Se consideran positivos los títulos  $>1/64$ ; los títulos superiores a  $1/800$  son muy predictivos de endocarditis. Los resultados pueden ser negativos al inicio de la infección por lo que han de analizarse dos muestras recogidas con un intervalo de 2 a 3 semanas y observar seroconversión.
- d.- Los **métodos moleculares** son útiles para la identificación de cepas aisladas, pero tienen mucha más relevancia para un diagnóstico directo a partir de muestras clínicas. A partir de un cultivo puro del microorganismo o de una muestra se realiza una extracción de ADN cromosómico, que puede conservarse en nevera o congelarse hasta la reacción de PCR. Existen numerosas secuencias para amplificar el género *Bartonella* y para diferenciar especies, bien por el tamaño y secuencia del fragmento de amplificación obtenido (PCR de la región intergénica entre el ADN ribosomal 16S y 23S) o bien por diferencias de secuencia (PCR del gen *gItA*). ■

## 4. ¿Cuál es el tratamiento específico de la EAG y otros síndromes asociados a *B. henselae*?

Clásicamente la EAG no se ha tratado con antibióticos, sino que se utilizaban analgésicos para minimizar el dolor y se realizaba un seguimiento de los síntomas clínicos del paciente. Si precisa antibioterapia se suele tratar con azitromicina 5 días (250 mg/día), y se asocia doxiciclina (200 mg/día) y rifampicina (600 mg/día) en las formas más graves. La angiomasitosis bacilar suele tratarse con eritromicina (500 mg/6 horas) durante 3 meses o doxiciclina (200 mg/día) durante 3 meses.

En el caso de endocarditis se asocia con gentamicina (3 mg/kg/día) durante 14 días y azitromicina (250 mg/día) o doxiciclina (100 mg/día) durante 4-6 meses. En los casos de bacteriemia se recomienda doxiciclina 200 mg/día o azitromicina 500 mg/día durante 4 semanas. Es muy importante un buen tratamiento antibiótico pero también ha de prevenirse la infección mediante desparasitación de los animales domésticos (pulgas de gato y pijos). ■

## Bibliografía

1. Anda P, Blanco JR, Jado I, et al. 27. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por patógenos bacterianos emergentes: *Anaplasma*, *Bartonella*, *Rickettsia*, *Tropheryma whippelii*. En: Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Ed: Cercenado E, Cantón R.
2. Greub G, Raoult D. *Bartonella*: new explanations for old diseases. J Med Microbiol 2002; 51: 915-23.