

CASO CLINICO

## *Osteomielitis, una manifestación inusual de la enfermedad por arañazo de gato*

MARLIS TÄGER F.<sup>1</sup> y JUANA ZAMORANO R.<sup>1</sup>

### OSTEOMYELITIS, AN UNCOMMON INVOLVEMENT OF CAT SCRATCH DISEASE.

*Cat-scratch disease (CSD) has been recognized with increasing frequency in our country. Although CSD is a benign and self-limited disorder, in 5-25% of cases it can present with systemic complications including, among others, visceral, skin and bone manifestations. Because of the unusual bone involvement reported in the literature, we regard it interesting to describe a medical case of vertebral osteomyelitis associated to CSD and to discuss the eventual benefit of antimicrobial therapy on this disease.*

**Key words:** *Bartonella henselae, Cat-scratch disease, Osteomyelitis.*

#### INTRODUCCION

La enfermedad por arañazo de gato (EAG) es producida por un pequeño bacilo pleomórfico Gram negativo denominado *Bartonella henselae* y transmitida por gatos pequeños a través de una mordedura, rasguño o lamedura y ocasionalmente, por inoculación conjuntival. Afecta principalmente a niños y adolescentes, concentrándose el 80% de los casos en personas bajo 21 años de edad. Su manifestación más común en el huésped inmunocompetente es una linfadenitis regional subaguda o crónica, de curso benigno, que se resuelve espontáneamente al cabo de 2 a 6 meses.<sup>1</sup>

Sin embargo, 5 a 25% de los casos tiene evolución atípica con diseminación extranodal y

compromiso sistémico que da origen a diversas complicaciones.<sup>1-3</sup> Recientes publicaciones señalan la multiplicidad de nuevos síndromes clínicos atípicos producidos por *B. henselae*, entre los que destacan manifestaciones neurológicas: encefalitis y encefalopatía, convulsiones, meningitis, mielitis, radiculitis y neuropatía periférica<sup>1,4,5</sup>; manifestaciones abdominales: granulomas y microabscesos hepatoesplénicos, hepatitis, hepatoesplenomegalia, adenitis mesentérica y peritonitis<sup>6,7</sup>; manifestaciones cutáneas: erupción maculopapular, papulovesicular, petequial o urticarial, eritema nodoso y eritema marginado;<sup>8</sup> manifestaciones oculares: retinitis, coroiditis, neuritis óptica y síndrome oculoglandular de Parinaud;<sup>1,9</sup> manifestaciones óseas: osteítis, osteomielitis, absce-

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Parroquial de San Bernardo.

so paravertebral y artritis reactiva<sup>10-18</sup> y otras manifestaciones como púrpura trombocitopénica<sup>19</sup>, endocarditis<sup>20</sup>, neumonitis y derrame pleural.<sup>19,21</sup>

La EAG diseminada puede presentarse como un síndrome febril prolongado en ausencia de linfadenopatía periférica<sup>6</sup>.

El compromiso óseo es infrecuente y desde 1954 se han reportado en la literatura sólo 16 casos en huéspedes inmunocompetentes con rangos de edad entre 2,5 y 18 años<sup>18</sup>, por lo que creemos interesante describir un caso con evolución atípica de la enfermedad y desarrollo de alertarnos a sospechar esta enfermedad que está presente en nuestro medio y que puede tener múltiples formas de presentación.

**Caso clínico.** Escolar de 9 años, sexo masculino, previamente sano. Consultó por aumento de volumen ganglionar de 3 x 2,5 cm en la región cervical izquierda, asociado a fiebre y el antecedente de arañazo facial por gato en la zona preauricular izquierda 3 semanas antes, donde presentaba una pequeña lesión papular eritematosa.

Se planteó como diagnóstico la EAG y se inició tratamiento con cotrimoxazol en dosis habituales. La serología IgG para *B. henselae* con título 1:1.024 por técnica de IFI confirmó posteriormente el diagnóstico.

Los exámenes iniciales mostraron 7.700 leucocitos/mm<sup>3</sup> con 53% de neutrófilos, VHS de 28 mm/h y PCR de 136,8 mg/l (rango normal < a 5 mg/l).

Durante la primera semana de tratamiento evolucionó febril, se agregó decaimiento, anorexia, erupción cutánea maculopapular eritematosa transitoria en tronco y extremidades y, tanto la VHS como la PCR, ascendieron a 47 mm/h y a 160,2 mg/l respectivamente, por lo que se cambió antibiótico a azitromicina (10 mg/kg/día oral).

La ecografía cervical y parotídea demostró 2 imágenes hipocogénicas sólidas en la glándula parotídea izquierda, una de 2,3 x 1,3 cm y la otra de 1 x 1 cm, compatibles con linfonodos intraparotídeos, y además, linfonodos aislados en las cadenas cervical lateral y submaxilar izquierdas. La ecografía abdominal detectó 7

u 8 imágenes hipocogénicas de aspecto sólido, con diámetro de 5 a 10 mm en el bazo.

Al duodécimo día de tratamiento (7 días cotrimoxazol y 5 días azitromicina) persistía febril, con palidez y baja de peso, evolución que motivó la asociación de rifampicina (20 mg/kg/día oral) con lo cual la temperatura descendió a las 48 horas. Una semana después reapareció la fiebre con carácter intermitente, se acentuó el compromiso general y el paciente manifestó dolor óseo localizado en la región dorsolumbar, asociado a contractura muscular paravertebral. La adenopatía cervical se tornó fluctuante y al aspirarla se obtuvo abundante pus espeso. El Gram reveló regular cantidad de PMN sin visualización de bacterias y el cultivo aerobio-anaerobio fue negativo (no se realizaron tinciones ni cultivos en medios especiales).

Fue hospitalizado para drenaje quirúrgico y por sospecha de foco óseo. Los hemocultivos resultaron negativos pero tanto la VHS como la PCR ascendieron, a 83 mm/h y 222 mg/l respectivamente.

El cintigrama óseo demostró dos focos con aumento de actividad osteoblástica difusa en el arco posterior de la 2° costilla izquierda y la región costovertebral de la 11° costilla derecha. Se inició tratamiento endovenoso con ciprofloxacina + gentamicina constatándose la mejoría clínica y de laboratorio desde el 7° día, con descenso de VHS a 64 mm/h y de PCR a 68,4 mg/l.

Paralelamente durante este período aparecieron lesiones cutáneas urticariales aisladas en tronco y extremidades y nódulos indurados sensibles en la superficie extensora de ambas extremidades inferiores que se resolvieron en pocos días y que fueron interpretados como eritema nodoso.

La serología para *B. henselae* repetida en la 6° y 10° semanas de evolución de la enfermedad demostró títulos decrecientes de 1:512 y 1:256 respectivamente. Se realizaron estudios que descartaron tuberculosis e inmunodeficiencia.

Completó 14 días de gentamicina y 6 semanas de ciprofloxacina, con recuperación clínica y normalización de VHS y PCR, persistiendo sólo lesiones esplénicas asintomáticas.

## DISCUSION

En nuestro país la incidencia de EAG es desconocida, Abarca et al publicaron en 1996 la primera serie de 10 pacientes cuyas edades fluctuaban entre 6 y 13 años.<sup>22</sup> En Norteamérica se estima en 9,3 casos x 100.000 habitantes.<sup>1</sup> Desde que Debré describiera esta afección en Francia en 1950, el avance en las técnicas de diagnóstico ha logrado una mayor comprensión de la magnitud y el espectro clínico de esta enfermedad.<sup>23</sup>

Su agente etiológico pertenece al género *Bartonella* compuesto por 14 especies, de las cuales cinco son documentadas como patógenas para el hombre y de éstas sólo dos adquieren mayor importancia clínica: *B. henselae* en EAG y *B. quintana* en fiebre de las trincheras, ambas responsables de enfermedad sistémica en inmunosuprimidos.<sup>24</sup>

La forma típica de presentación de la EAG como linfadenitis regional y el conocimiento de sus posibles complicaciones, obliga al médico a tener un alto índice de sospecha de ella frente a un caso en que exista contacto, mordedura o arañazo por gato, pudiendo actualmente confirmarse el diagnóstico por los siguientes métodos:

- serología, donde el CDC de Atlanta-E.U.A. establece títulos de anticuerpos IgG mayores a 1:64 como evidencia positiva de infección por *B. henselae*,<sup>1,18,25</sup> test con alta especificidad para detectar el género (93-96%) pero no claramente definida a nivel de especie por la existencia de reacciones cruzadas. Recientes publicaciones consideran como títulos más confiables en poblaciones con alta seroprevalencia, aquellos  $\geq 1:512$  y recomiendan el seguimiento evolutivo de la curva serológica.<sup>2,23</sup>
- histopatología de las lesiones, con hallazgos bastante característicos en ganglios afectados que incluyen granulomas, microabscesos e hiperplasia folicular y evidencia del bacilo con la tinción argéntica de Warthin-Starry.<sup>25</sup>
- aislamiento de *B. henselae* en pacientes con enfermedad sistémica a partir de sangre y muestras de tejidos, por técnica de lisis-centrifugación y medios especiales de cultivo, ya que en medios rutinarios requiere

periodos de incubación prolongados que van desde 2 a 6 semanas.<sup>22, 25</sup>

- reacción de polimerasa en cadena (RPC), sólo recientemente en uso para el diagnóstico de EAG y especialmente útil en muestras de tejidos y LCR.<sup>25, 26</sup>

El test cutáneo ha dejado de utilizarse como herramienta diagnóstica de esta enfermedad por su baja sensibilidad, falta de estandarización y riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de los preparados de antígenos que son extraídos de ganglios linfáticos de pacientes con EAG. En la pesquisa de complicaciones o frente a manifestaciones atípicas de la enfermedad es muy útil el estudio de imágenes<sup>25</sup>.

Las lesiones óseas asociadas a EAG son infrecuentes y ocurren en 0,3% de los pacientes<sup>25</sup>. Adams e Hindman describieron el primer caso en 1954.<sup>10</sup> Carithers en 1983 relató sólo 2 casos en una serie de 1.200 pacientes.<sup>27</sup> El compromiso puede ser multifocal; sin embargo, lo habitual es encontrar lesiones únicas de localización variable que pueden afectar vértebras, cráneo, esternón, costillas, clavícula, pelvis, húmero, fémur y metatarso.<sup>28</sup>

En la mayoría de los casos la lesión ósea es distante al sitio de inoculación de la linfadenopatía, sugiriendo una diseminación hematógena de la bacteria; en aquellas lesiones contiguas al ganglio afectado, se supone la invasión vía linfática o por vecindad. La radiología demuestra lesiones osteolíticas, esclerosis marginal o reacción perióstica, el cintigrama revela aumento de captación del radioisótopo y la histología de la lesión ósea muestra focos de inflamación granulomatosa y necrosis central, similares a la histología ganglionar vista en EAG. Este último hallazgo sugirió la presencia del agente en el hueso<sup>15</sup> y que se confirmó en 1994 al identificarse *B. henselae* por técnica de RPC en ganglios y tejido óseo de pacientes con enfermedad diseminada.<sup>25</sup> La evolución de estas lesiones óseas es hacia la completa recuperación tras un período variable de 4 a 20 meses desde el diagnóstico.<sup>18, 25</sup>

En los casos descritos en la literatura, el compromiso óseo no se asoció a enfermedad más severa, fiebre más elevada o supuración ganglionar. Se ha descrito leucocitosis y ele-

vación de la VHS, ambos son inespecíficos y no útiles para predecir una complicación ósea. En la serie chilena de K. Abarca et al, la mitad de los pacientes tuvo VHS sobre 50 mm/h con valores que alcanzaron hasta 114 mm/h, cifras mayores a las observadas en nuestro caso clínico, pese a que ninguno de ellos tuvo compromiso óseo. No hay estudios basados en el uso de la PCR en osteomielitis por EAG debido al pequeño número de casos reportados; sin embargo, pareciera ser de mayor utilidad que los exámenes anteriores para sospechar esta complicación y evaluar la respuesta al tratamiento, al igual como en otras etiologías infecciosas.<sup>13</sup>

Frente a una lesión osteolítica aislada, especialmente en niños y adolescentes, se debe pensar en EAG entre otros diagnósticos diferenciales como histiocitosis, granuloma eosinofílico, tuberculosis, osteomielitis bacteriana y neoplasia primaria o metastásica. Más aún, la asociación de adenopatía regional unilateral y lesión osteolítica contigua o distante obliga a investigar el contacto con gatos y a descartar esta enfermedad mediante serología específica, y/o RPC para *B. henselae* en tejido óseo.<sup>13, 18, 23</sup>

El compromiso hepato-esplénico ocurre cuando *B. henselae* causa granulomas necrotizantes en el bazo o en el hígado.<sup>6-8</sup> Se han sugerido varias formas de transmisión de la infección a estos órganos, pero, dado que el organismo ha sido cultivado en sangre, la vía más probable es hematogena. El compromiso visceral debe sospecharse en pacientes cuya enfermedad curse con síndrome febril prolongado, dolor abdominal o compromiso sistémico aun en ausencia de adenopatía periférica y/o anomalías hepáticas clínicas o bioquímicas.<sup>6</sup> La ecografía abdominal y/o TAC abdominal demuestran múltiples áreas hipocogénicas o hipodensas redondas, ovaladas o irregulares, que miden desde 3 mm a 3 cm y que tras algunos meses (4 semanas a 19 meses) se resuelven o calcifican.<sup>2, 17</sup> La esplenomegalia es más común que la hepatomegalia y los granulomas esplénicos pueden evolucionar a la abscedación.<sup>17</sup>

García et al han descrito que la presencia de adenopatías regionales hipocogénicas con aumento de vascularización en la ecografía-

doppler con color permite diferenciar la EAG de otras causas de linfadenopatías en niños, aun antes de la confirmación serológica<sup>29</sup>. Estos hallazgos ecográficos podrían relacionarse con procesos de neovascularización que ocurren en infecciones por especies de *Bartonella*.

Las manifestaciones cutáneas parecen reflejar más que una diseminación sistémica, una respuesta inmunológica del huésped frente al agente infeccioso y son descritas típicamente como lesiones no pruriginosas.<sup>8</sup>

El tratamiento de la EAG clásica en pacientes inmunocompetentes es controversial pues la mayoría se recupera espontáneamente sin terapia específica y la respuesta a antibióticos es variable aun cuando el microorganismo sea sensible *in vitro* a los fármacos.<sup>1-2, 22</sup> Los pacientes inmunosuprimidos tienen en cambio una excelente respuesta al tratamiento lo que podría explicarse por diferencias en la respuesta inflamatoria del huésped o de la carga bacteriana. En inmunosuprimidos la respuesta patológica es vasculoproliferativa y las manifestaciones clínicas están directamente relacionadas con la capacidad invasora y multiplicación local de la bacteria en algunos tejidos, evolucionando hacia una infección progresiva y fatal de no mediar tratamiento; en tanto en inmunocompetentes la respuesta es de tipo granulomatosa y supurativa, afecta principalmente ganglios linfáticos y tiene un curso benigno y autolimitado.<sup>2</sup>

Margileth publicó en 1992 una revisión basada en la efectividad de 18 diferentes antibióticos administrados a 268 pacientes con EAG, demostrando la utilidad de sólo 4 de ellos con éxito de 87, 84, 73 y 58% empleando rifampicina, ciprofloxacina, gentamicina y cotrimoxazol respectivamente.<sup>30</sup> En pequeñas series de pacientes adultos con enfermedad complicada se señala una rápida mejoría clínica tras la administración de ciprofloxacina y, acortamiento del curso de la enfermedad con gentamicina.<sup>2</sup>

Actualmente existe consenso para manejar en forma sintomática a la mayoría de los pacientes con enfermedad leve a moderada y, en caso de usar antibióticos, elegir aquellos que alcancen alta concentración intracelular, tales como macrólidos: eritromicina, claritromicina o

azitromicina, con una duración de 14 días.<sup>1, 2</sup> En aquellos que cursen con enfermedad complicada, diseminada o atípica, se recomienda utilizar ciprofloxacina, gentamicina o macrólidos, asociados a rifampicina; sin embargo, la duración de la terapia no está establecida y no existen guías ni trabajos controlados y randomizados en los cuales basarse.<sup>1, 2, 27, 30-33</sup>

En osteomielitis asociada a EAG no es clara la contribución de los antibióticos, reportándose incluso mejoría espontánea tras algunos meses sin mediar terapia.<sup>25</sup> Sin embargo, creemos que el tratamiento en estos casos es útil para prevenir la progresión de la enfermedad y acelerar la recuperación clínica.<sup>28</sup>

## RESUMEN

La enfermedad por arañazo de gato (EAG) ha sido reconocida con frecuencia creciente en nuestro medio. Si bien se presenta habitualmente como un cuadro benigno y autolimitado, 5 a 25% de los casos pueden presentar complicaciones sistémicas que incluyen, entre otras, manifestaciones viscerales, cutáneas y óseas. Debido al inusual compromiso óseo descrito en la literatura, consideramos de interés presentar un caso clínico de una osteomielitis costovertebral asociada a EAG y discutir el eventual beneficio de la terapia antibacteriana en esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- BASS J, VINCENT J, PERSON D. The expanding spectrum of *Bartonella* infections: II. Cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16: 163-79.
- 2.- SPACH D, KOEHLER J. *Bartonella*-associated infections. *Infect Dis Clin North Amer* 1998; 12 (1): 137-55.
- 3.- KLEIN J. Cat scratch disease. *Pediatr Rev* 1994; 15 (9): 348-53.
- 4.- HAHN J, SUM J, LEE P. Unusual MRI findings after status epilepticus due to cat-scratch disease. *Pediatr Neurol* 1994; 10 (3): 255-8.
- 5.- CARITHERS H. Cat-scratch disease. *Amer J Dis Child* 1985; 139: 1124-33.
- 6.- DUNN M, BERKOWITZ F, MILLER J, SNITZER J. Hepatosplenic cat scratch disease and abdominal pain. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 269-72.

- 7.- ESTRADA B, SILIO M, BEGUE R, VAN DYKE R. Unsuspected hepatosplenic involvement in patients hospitalized with cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15 (8): 720-1.
- 8.- GROSSMANN M, AZIMI P. Fever, abdominal pain and an intracranial mass. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 (8): 725-6.
- 9.- ORMEROD D, SCOLNICK K, MENOSKY M, PAVAN R, PON D. Retinal and choroidal manifestations of cat-scratch disease. *Ophthalmology* 1998; 105 (6): 1024-31.
- 10.- ADAMS W A, HINDMAN S M. Cat-scratch disease associated with an osteolytic lesion. *J Pediatr* 1954; 44: 665-9.
- 11.- COLLIP P J, KOCH R. Cat-scratch fever associated with an osteolytic lesion. *N Engl J Med* 1959; 260: 278-80.
- 12.- CARITHERS H A, CARITHERS C M, EDWARDS R O. Cat-scratch disease: Its natural history. *JAMA* 1969; 207: 312-6.
- 13.- CARITHERS H. Cat-scratch disease associated with an osteolytic lesion. *Amer J Dis Child* 1983; 137: 968-70.
- 14.- JOHNSON J F, LEHMAN R M, SHIELS W E et al. Osteolysis in cat-scratch fever. *Radiology* 1985; 156: 373-4.
- 15.- MUSZYNSKI M, EPPES S, RILEY H. Granulomatous osteolytic lesion of the skull associated with cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6 (2): 199-201.
- 16.- SHANON A B, MARCHESSAULT J H, MCDONALD P. Cat-scratch disease associated with a vertebral osteolytic lesion. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 51-2.
- 17.- LARSEN C, PATRICK L. Abdominal (liver, spleen) and bone manifestations of cat-scratch disease. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 353-5.
- 18.- BERG L, NORELLE A, MORGAN W et al. Cat-scratch disease simulating Histiocytosis X. *Hum Pathol* 1998; 29 (6): 649-51.
- 19.- GROSSMAN M, PARVIN A. Fever, back pain and pleural effusion in a four-year-old boy. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13 (7): 657-9.
- 20.- BAORTO E, PAYNE M, SLATER L et al. Culture-negative endocarditis caused by *Bartonella henselae*. *J Pediatr* 1998; 132 (6): 1051-54.
- 21.- ABASSI S, CHESNEY J. Pulmonary manifestations of cat-scratch disease; a case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 (6): 547-8.
- 22.- ABARCA K, VIAL P, RIVERA M et al. Infección por *Bartonella henselae* en pacientes inmunocompetentes: Enfermedad por arañazo de gato. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 1241-9.
- 23.- SHENEP J. Cat-scratch disease and *Bartonella* infections in children. *Pediatr Ann* 1996; 25 (9): 518-23.
- 24.- SANDER A, PENNO S. Semiquantitative species-specific detection of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* by PCR-enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1999; 37(10): 3097-101.

- 25.- ANDERSON B, NEUMAN M. *Bartonella sp* as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 1997; 10 (2): 203-19.
- 26.- SANDER A, POSSELT M, BÖHM N et al. 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 1999; 37(4): 993-7.
- 27.- CARITHERS H. Cat-scratch disease. Amer J Dis Child 1985; 139: 1124-33.
- 28.- HULZEBOS C, KOETZE H, KIMPEN J, WOLFS T. Vertebral osteomyelitis associated with cat-scratch disease. Clin Infect Dis 1999; 28: 1310-12.
- 29.- GARCIA C, VARELA C, VIAL P et al. Regional lymphadenopathy in cat scratch disease. Ultrasonographic findings. Pediatr Radiol 2000; (in press).
- 30.- MARGILETH A. Antibiotic therapy for cat-scratch disease: clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and a review of the literature. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 474-8.
- 31.- BASS J, FREITAS B et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 447-52.
- 32.- ADAL K, COCKERELL C, PETTRI W. Cat scratch disease, bacillary angiomatosis, and other infections due to *Rochalimaea*. N Engl J Med 1994; 330: 1509-15.
- 33.- ZANGWILL K. Therapeutic options for cat-scratch disease. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 1059-60.

Correspondencia a  
Marlis Täger F.  
Hospital Parroquial de San Bernardo  
O'Higgins 04.  
Santiago, Chile  
Fono: 56(2) 859 5000  
Fax: 56(2) 859 2630  
Email: mtager@med.puc.cl