Angiomatosis bacilar por *Bartonella quintana* como primera manifestación de infección por VIH

PABLO URIBE¹, M. ELVIRA BALCELLS², LAURA GIESEN³,
CONSUELO CÁRDENAS¹, PATRICIA GARCÍA³, SERGIO GONZÁLEZ⁴

Bacillary angiomatosis. Report of one case

Bacillary angiomatosis is an unusual infectious disease, with angioproliferative lesions, typical of immunocompromised patients. It is caused by Bartonella quintana and Bartonella henselae, two infectious agents of the genus Bartonella, which trigger variable clinical manifestations, including cutaneous vascular and purpuric lesions, and regional lymphadenopathy, and even a systemic disease with visceral involvement. We report a 38-year-old HIV positive male presenting with a history of six months of cutaneous growing purple angiomatous lesions, located also in nasal fossae, rhinopharynx and larynx. The skin biopsy was compatible with bacillary angiomatosis. Polymerase chain reaction of a tissue sample showed homology with B. quintana strain Toulouse. The patient was treated with azithromycin and ciprofloxacin with a favorable evolution.

(Rev Med Chile 2012; 140: 910-914).

Key words: Angiomatosis bacillary; *Bartonella quintana*; HIV; Immunocompromised host.

¹Departamento de Dermatología.

²Departamento de Medicina Interna.

³Departamento de Laboratorio Clínico.

⁴Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

⁵Alumna de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Santiago de Chile.

Recibido el 29 de julio de 2011, aceptado el 29 de diciembre de 2011.

Correspondencia a:

Dr. Pablo Uribe G.

Dirección: Av. Vicuña Mackenna 4686. San

Joaquín, Santiago, Chile.

Teléfono: (56 2) 354 8659.

Fax: (56 2) 552 9974.

E-mail: puribeg@med.puc.cl

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 piel y linfonodos¹. Las lesiones cutáneas suelen ser variables, siendo una pápula purpúrica de color rojo la lesión más característica. Puede comprometer otros órganos como hígado, bazo, hueso y médula ósea². Cuando compromete el hígado o el bazo, se conoce como peliosis bacilar o peliosis hepática³. La AB fue descrita por primera vez en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁴, siendo frecuente en etapas avanzadas, con recuento de linfocitos CD4 < 200 células/mm³⁵, aunque también se han reportado casos en pacientes inmunocompetentes⁶.

Se presenta el caso de un paciente que debuta con una AB severa por *Bartonella quintana*, al momento del diagnóstico de infección por VIH.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, 38 años de edad, con antecedentes de alcoholismo y poli-consumo de drogas, trastorno del ánimo y hepatitis B diagnosticada en 2005.

Consultó a Infectología en febrero de 2011 por tumores eritemato-violáceos dolorosos, de crecimiento progresivo de 6 meses de evolución, asociados a compromiso del estado general y baja de peso de 10 kg de dos meses de evolución, con episodios de fiebre, sudoración nocturna, disfagia y diarrea. Por el cuadro clínico se sospechó inicialmente sarcoma de Kaposi (SK) y se solicitó ELISA para VIH que fue positivo y confirmado por el Instituto de Salud Pública de Chile.

Dada la extensión de las lesiones cutáneas y la presencia de fiebre se hospitalizó para mayor estudio. Al examen físico de ingreso el paciente estaba en regulares condiciones generales, hipotenso, febril, enflaquecido (índice de masa corporal

de 17), con adenopatías inguinales induradas, indoloras y poco móviles. Presentaba tumores eritemato-violáceos de hasta 5 cm de diámetro a nivel supraciliar derecho, en mentón (Figura 1) y en pierna izquierda. En cara, paladar, tronco y extremidades presentaba múltiples pápulas eritematosas brillantes (Figura 2) y nódulos dolorosos subcutáneos sin cambios de coloración. No se pesquisó visceromegalia. De los exámenes generales destacaba: hematocrito 28,3%; leucocitos 6.200 céls/mm³, sin desviación izquierda; VHS 100 mm/h; PCR 9,1 (VN < 1); función renal normal; pruebas hepáticas normales, excepto por fosfatasa alcalina elevada (211 U/L); albúmina 3 g/dl; LDH 159 U/L. Del estudio de su patología de base tenía carga viral para VIH de 875.000 copias ARN viral/ml y recuento de linfocitos CD4 de 87,6 céls/mm³. Los hemocultivos, urocultivos, RPR, PPD y serología IgG para toxoplasma fueron negativos.

Al reevaluar el cuadro clínico se planteó el diagnóstico de AB. Al preguntar dirigidamente el paciente refirió tres viajes al extranjero: Bolivia hace 5 años, Perú y México hace 3 años. Además vivió hace dos años en una casa con gatos, que lo rasguñaban ocasionalmente. Se solicitó serología de *Bartonella henselae* que resultó negativa. La nasofibroscopia informó lesiones angiomatosas en fosas nasales, rinofaringe y laringe. La endoscopia digestiva alta no detectó lesiones. La tomografía axial computarizada mostró hígado normal, leve esplenomegalia, adenopatías inguinales izquierdas de aspecto secundario y un nódulo en la musculatura paravertebral lumbar. La ecografía Doppler de extremidades superiores e inferiores mostró nódulos hipervascularizados inespecíficos en dermis, tejido subcutáneo y plano muscular.

La biopsia de lesiones cutáneas mostró ortoqueratosis, hipogranulosis, atrofia epidérmica, exocitosis de linfocitos e hiperpigmentación basal; dermis reticular con proliferación vascular, nodular, multifocal, compuesta por vasos capilares pequeños, endotelio prominente, con extravasación de eritrocitos e infiltrado leve disperso de linfocitos, neutrófilos y eritrocitos. Además, había acúmulos eosinófilos, extracelulares, granulares, multifocales (Figura 3). La tinción de Warthin-Starry mostró numerosos bacilos, siendo los hallazgos compatibles con AB.

Se envió una muestra de tejido al laboratorio de microbiología de la Universidad Católica para realizar PCR universal con amplificación y secuen-

Figura 1. Grandes tumores eritemato-violáceos en zona supraciliar derecha y en mentón.

Figura 2. Pápulas eritematosas brillantes en extremidades inferiores.

Figura 3. Proliferación de vasos sanguíneos capilares y venulares con endotelio prominente, neutrófilos y grumos eosinófilos intersticiales (flechas). HE, 200x.

ciación posterior del gen que codifica para la subunidad ribosomal 16S. La extracción del ADN del tejido subcutáneo se realizó utilizando un método comercial (QIAamp Tissue kit, Qiagen®), según las recomendaciones del fabricante. La amplificación del gen que codifica para el 16S ARNr se realizó con partidores universales. Posteriormente, se secuenció el producto amplificado y se evaluó en el analizador genético ABI-310 (Applied-Biosystems, Foster City, CA). Para la comparación de la secuencia nucleotídica obtenida con las secuencias depositadas en banco de genes Genbank, se utilizó al programa BLAST. Se encontró una homología de 100% sobre 421 pares de bases depositadas con la especie *B. quintana* cepa Toulouse.

Se inició tratamiento antiretroviral para el VIH y profilaxis para *Pneumocystis jiroveci*. Se inició tratamiento de la AB con Azitromicina 500 mg/día vo y Ciprofloxacino 500 mg c/12 h vo. El paciente evolucionó favorablemente, con regresión progresiva de síntomas sistémicos y de lesiones cutáneas en pocos días.

Discusión

La AB es una infección oportunista característica de los pacientes con inmunosupresión severa, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)^{7,8}. Sus manifestaciones clínicas son muy variadas, siendo las lesiones cutáneas las más características. Éstas suelen comenzar como pequeñas pápulas eritematosas superficiales, que pueden crecer, formando placas o nódulos friables, exofíticos, rodeados por un collarite descamativo⁹. Pueden afectar cualquier área corporal y suelen asociarse a linfadenopatías locales. También pueden presentarse lesiones mucosas orales, anales, conjuntivales o gastrointestinales. Cuando las lesiones angioproliferativas comprometen órganos internos, como el hígado o el bazo, se habla de peliosis bacilar o peliosis hepática, considerada como una complicación de la angiomatosis bacilar³.

La AB es causada *Bartonella henselae* y *Bartonella quintana*. Estudios han demostrado que la prevalencia de anticuerpos anti-*Bartonella* en pacientes inmunocompetentes varía entre 5,88% y 24,7%^{10,11}, mientras que en pacientes infectados con VIH, las tasas de infección varían entre 16 y 40%^{12,13}, corroborando que esta enfermedad sería mucho más prevalente en pacientes inmunosu-

primidos¹⁴. La especie causal se puede sospechar por los factores de riesgo epidemiológicos¹⁵. *Bartonella quintana* suele afectar a pacientes de bajo nivel socioeconómico, vagabundos, alcohólicos o con pediculosis corporal^{16,17}, mientras que el principal factor de riesgo asociado a *Bartonella henselae* es la exposición a gatos mediante rasguño o mordedura, o mediante la picadura de pulgas portadas por ellos^{18,19}. En este paciente se podría haber sospechado una infección por *Bartonella henselae*, dado el antecedente de haber vivido con gatos, sin embargo, tenía antecedentes de alcoholismo crónico activo, consumo de drogas y viajes al extranjero, donde hay mayor prevalencia de infecciones por *Bartonella quintana* que en Chile, donde sólo existe un reporte previo de AB y otro reporte de endocarditis infecciosa causadas por esta especie²⁰.

El principal diagnóstico diferencial en inmunosuprimidos con lesiones vasculares proliferativas múltiples, es el SK. El SK se considera el cáncer más frecuente en pacientes con SIDA. Se manifiesta con máculas, placas o nódulos violáceos, poco dolorosos, que suelen aparecer inicialmente en cara, sobre todo nariz, párpados y orejas, y en tronco, donde se disponen siguiendo las líneas de Blaschko, para luego diseminarse. La presencia de máculas violáceas en el SK sirve para diferenciarlo de la AB, ya que éstas no están presentes en la AB. Además histológicamente el SK presenta células fusiformes y no epiteloides, sin estructuras coco-bacilares en la tinción de Warthin-Starry, mientras que la AB presenta vasos sanguíneos mejor formados, sin fascículos fusocelulares y tiene respuesta favorable a antibióticos²¹.

Otros diagnósticos a considerar son las lesiones miliares y mulares de verruga peruana (*Bartonella bacilliformis*) y el granuloma telangiectásico. También hay que considerar las micobacteriosis, hemangiomas, angiosarcomas y linfomas cutáneos^{22,23}.

El diagnóstico definitivo de la AB requiere de la biopsia cutánea que muestre estructuras coco-bacilares 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 tejidos²⁴. Los cultivos tienen un bajo rendimiento, por lo que no se recomiendan^{25,26}. En este caso la biopsia cutánea con tinción de

Warthin-Starry fue compatible con el diagnóstico de AB y se confirmó infección por *Bartonella quintana* a través de la PCR universal.

No existen ensayos clínicos aleatorios, controlados que hayan comparado la eficacia de distintos esquemas antibióticos en el tratamiento de la AB en pacientes VIH positivos. El esquema recomendado de primera línea es la eritromicina o la doxiciclina oral por 12 semanas. El uso de claritromicina o azitromicina se ha asociado a adecuada respuesta clínica y se considera un tratamiento alternativo para las infecciones por *Bartonella* en pacientes que pudiesen no ser adherentes o presenten intolerancia a las dosis más frecuentes de doxiciclina o eritromicina^{26,27}.

A pesar que la evidencia de utilidad de quinolonas es baja, en el paciente reportado en el presente artículo se utilizó una combinación de azitromicina con ciprofloxacino. Usamos este esquema dado que no se contaba con estudios de susceptibilidad locales y el único caso reportado de angiomatosis bacilar por *Bartonella quintana* en nuestro país presentó respuesta terapéutica exitosa a este esquema asociado²⁰. Sin embargo, las quinolonas no deben ser empleadas como monoterapia para AB ya que existen múltiples reportes de resistencia²⁸.

El pronóstico de estos pacientes es favorable con tratamiento antibiótico adecuado y las lesiones generalmente revierten en corto plazo. En caso de recaídas se recomienda implementar terapia supresora crónica con doxiciclina o un macrólido. Además, la probabilidad de recaídas se reduce al alcanzar recuento de linfocitos CD4 mayor a 200 cels/mm³ mediante terapia antiretroviral²⁶.

Presentamos este caso, ya que la AB por *Bartonella quintana* es una infección poco frecuente, característica de pacientes inmunosuprimidos, que tiene excelente respuesta a tratamiento. Se demuestra la importancia de sospechar esta enfermedad en pacientes con cuadros clínicos sugerentes y la utilidad de los métodos de biología molecular para identificar el agente etiológico.

Referencias

1. Koehler JE, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1993; 17: 612-24.
2. Kemper CA, Lombardi CM, Deresinski SC, Tompkins LS. Visceral bacillary epithelioid angiomatosis: possible manifestations of disseminated cat scratch disease in the immunocompromised host: a report of two cases. Amer J Med 1990; 89: 216-22.
3. 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: 1581-6.
4. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT, Pereira M. An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. Am J Clin Pathol 1983; 80: 714-8.
5. Plettenberg GA, Rasokat H, Kalibe T. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients. An epidemiological and clinical study. Dermatology 2000; 201 (4): 326-31.
6. Tappero JW, Koehler JE, Berger TG. Bacillary angiomatosis and bacillary splenitis in immunocompetent adults. Ann Intern Med 1993; 118: 363-5.
7. Tappero JW, Mohle-Boetani J, Koehler JE. The epidemiology of bacillary angiomatosis and bacillary peliosis. Jama 1993; 269: 770-5.
8. Gazineo J, Trope B, Maceira P, May S, Coelho J, Lambert J, et al. Bacillary angiomatosis: description of 13 cases reported in five reference centers for aids treatment in Rio de Janeiro, Brazil. Rev Inst Med Trop S Paulo 2001; 43: 1-6.
9. Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, LeBoit PE, Tappero J W. Isolation of Rochalimaea species from the cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. N Engl J Med 1992; 327: 1625-31.
10. Blanco JR, Oteo JA, Martínez V, Ramalle E, García A, Ibarra V. Seroepidemiology of *Bartonella henselae* infection in HIV-infected patients. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999; 17: 434-8.
11. García-García JA, Baquerizo R, Vargas J, Mira JA, Merchante N, Macías J, et al. Prevalence of serum antibodies against *Bartonella* spp. in a health population from the south area of the Seville province. Rev Clin Esp 2005; 205: 541-4.
12. Pape M, Kollaras P, Mandraveli K, Tsonea A, Metallidis S, Nikolaidis P, et al. Occurrence of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* among human immunodeficiency Virus-infected patients. Ann NY Acad Sci 2005; 1063:299-301.
13. Yousif A, Farid I, Baig B, Crek J, Olson P, Wallace M. Prevalence of *Bartonella* antibodies among human immunodeficiency virus infected from Bahrain. Clin Infect Dis 1997; 23: 398-9.
14. Pons I, Sanfeliu I, Nogueras MM, Sala M, Cervantes M, Amengual MJ, et al. Seroprevalence of *Bartonella* spp. infection in HIV patients in Catalonia, Spain. BMC Infectious Diseases 2008; 8: 58.
15. Anderson B, Neuman M. *Bartonella* spp as emerging

- human pathogens. Clin Microbiol Rev 1997; 2: 203-19.
16. Jackson L, Spach D. Emergence of *Bartonella quintana* infection among homeless persons. Emerg Infect Dis 1996; 2: 141-4.
17. Brouqui P, Lascola B, Roux V, Raoult D. Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients. N Engl J Med 1999; 340: 184-9.
18. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. Rochalimaea henselae infection. A new zoonosis with domestic cat as reservoir. Jama 1994; 271: 531-5.
19. Chomel BB, Pederson NC, Koehler JE, Abbott JG, Kasten RW, Floyd-Hawkins, et al. Bartonella henselae prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. J Clin Microbiol 1995; 33: 2445-50.
20. Vázquez P, Chanqueo L, García P, Poggi H, Ferrés M, Bustos M, et al. Angiomatosis bacilar por Bartonella quintana en un paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana. Rev Chil Infect 2007; 24 (2): 155-9.
21. Nayler SJ, Allard U, Taylor L, Cooper K. HHV-8 (KSHV) is not associated with bacillary angiomatosis. J Clin Pathol: Mol Pathol 1999; 52: 345-8.
22. LeBoit P, Berger T, Egbert B, Beckstead J, Yen T, Stoler M. Bacillary angiomatosis. The histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. Am J Surg Pathol 1989; 13: 909-20.
23. Anderson B, Neuman M. Bartonella spp as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 1997; 2: 203-19.
24. Doern G. Detection of selected fastidious bacteria. Clin Infect Dis 2000; 30: 166-73.
25. Clarridge J, Raich T, Pirwani D, Simon B, Tsai L, Rodrigues-Barradas C, et al. Strategy to detect and identify Bartonella specie in routine clinical laboratory yields Bartonella henselae from human immunodeficiency virus positive patient and unique Bartonella strain from his cat. J Clin Microbiol 1995; 33: 2107-13.
26. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, 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.
27. Pendle S, Ginn A, Iredell J. Antimicrobial susceptibility of Bartonella henselae using Etest methodology. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 761-3.
28. Angelakis E, Biswas S, Taylor C, Raoult D, Rolain JM. Heterogeneity of susceptibility to fluoroquinolones in Bartonella isolates from Australia reveals a natural mutation in gyrA. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 1252-5.