



## Manifestação atípica de infecção por *Bartonella henselae*

Andreia Dias, Diana Pinto, Teresa Borges, Margarida Guedes

Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Porto

### Resumo

A infecção por *Bartonella henselae* (BH) tem um amplo espectro clínico. O envolvimento sistémico é pouco frequente, mas pode manifestar-se com comprometimento hepatoesplénico. Descreve-se o caso de um adolescente com adenopatia pré-auricular direita há 33 dias, associada a astenia, anorexia e perda ponderal (15%). Não se verificou melhoria com antibioterapia oral e, nesta altura, iniciou febre e dor toraco-abdominal direita. Referido contacto com gato pequeno. Objectivamente apresentava aspecto emagrecido e baço palpável dois centímetros abaixo da grade costal. A ecografia revelou adenopatia pré-auricular necrótica, hepatoesplenomegalia e múltiplos nódulos hipocogénicos hepatoesplénicos. A serologia para BH foi IgM e IgG positiva, com elevação superior a quatro vezes dos títulos de IgG após duas semanas. A azitromicina mostrou-se eficaz na resolução da adenopatia regional e da sintomatologia. Mantém-se controversa a antibioterapia nas infecções sistémicas.

**Palavras-chave:** *Bartonella henselae*, gato, arranhadela, doença hepatoesplénica

*Acta Pediatr Port* 2011;42(6):277-9

### Atypical manifestations of *Bartonella henselae* infection

#### Abstract

Infection with *Bartonella henselae* (BH) has a wide clinical spectrum. The systemic involvement is uncommon, but may manifest with hepatoesplenic involvement. We describe the case of an adolescent with right pre-auricular adenopathy for 33 days associated with malaise, anorexia and weight loss (15%). There was no improvement with oral antibiotics and, this time, he started a fever and pain thoraco-abdominal right. Cited contact with small cat. Presented objectively emaciated look at clinical examination and spleen palpable two cm below the costal grid. Ultrasonography revealed preauricular adenopathy necrotic, hepatoesplenomegaly

and identified multiple hypoechoic nodules. BH serology for IgM and IgG was positive with more than fourfold increase of IgG titers after two weeks. Azithromycin was effective in resolving the regional adenopathy and symptoms. Remains controversial antibiotic in systemic infections caused by BH.

**Key Words:** *Bartonella henselae*, cat, scratch, hepatoesplenic disease

*Acta Pediatr Port* 2011;42(6):277-9

### Introdução

A doença da arranhadela do gato foi descrita por Debré em 1950, mas só em 1983 Wear *et al* identificaram o pequeno bacilo pleomórfico gram negativo. Inicialmente designada *Rochalimaea henselae*, em 1993, após o conhecimento da sua sequência genómica, foi classificada como *Bartonella henselae* (BH)<sup>1</sup>.

Ocorre maioritariamente antes dos 18 anos e dado ser geralmente assintomática ou auto-limitada e não constar das doenças de declaração obrigatória, é difícil determinar a sua incidência, que nos EUA é estimada em 9-10 casos/100000 anualmente<sup>2</sup>.

O reservatório típico é o gato, sobretudo com menos de seis meses, estando ainda descritos casos após contacto com cães. É transmitida ao homem (hospedeiro acidental) através da inoculação cutânea, invadindo as células hematopoiéticas progenitoras CD34<sup>+</sup> sem interferir na sua diferenciação e replicando-se posteriormente no interior dos eritrócitos diferenciados. Nos imunocompetentes a resposta celular TH1, conduz à activação e recrutamento de macrófagos com desenvolvimento de doença granulomatosa<sup>3,4</sup>. O sistema imune efectua o controlo loco regional, pelo que o envolvimento visceral e a bacteriémia são pouco frequentes. No indivíduo imunocomprometido há o risco de, por um mecanismo ainda não totalmente esclarecido, ocorrer angiomatose bacilar<sup>3</sup>. Para além do estado imunitário do hospedeiro, a manifestação clínica da infecção depende também da virulência da estirpe bacteriana e do tamanho do inóculo<sup>5</sup>.

**Recebido:** 05.05.2011

**Aceite:** 06.01.2012

#### Correspondência:

Andreia de Sousa Figueiredo Dias  
Rua Principal, N° 14, Lagedo, Rio de Moinhos  
3560-106 Rio de Moinhos, Sátão  
andreiadias\_83@hotmail.com

Cerca de 85 a 90% das crianças apresentam o quadro clínico clássico. Após um período de incubação (três a 30 dias) surgem pápulas eritematosas ou pústulas não pruriginosas no local da inoculação cutânea, muitas vezes com distribuição linear reflectindo o local da arranhadela<sup>6</sup>. Uma a oito semanas após a inoculação surge a linfadenite dos gânglios de drenagem, que persiste três semanas. As localizações preferenciais reflectem os locais da mordedura: região axilar e epitrocLEAR (46%), cabeça e pescoço (26%) e região inguinal (17,5%). Podem surgir sintomas constitucionais, como febre, astenia, anorexia, fadiga ou cefaleias<sup>6</sup>.

O acesso generalizado à serologia e a reacção em cadeia da polimerase (PCR) possibilitaram o diagnóstico em doentes com sintomatologia não incluída no quadro clássico. Dois a 10% podem apresentar manifestações atípicas, secundárias ao envolvimento sistémico (ocular, hepatoesplénico, sistema nervoso central, osteoarticular ou cardíaco), por vezes com expressão grave e inespecífica. Assim, a apresentação clínica, como no caso apresentado, pode ser sobreponível com outras entidades potencialmente ameaçadoras de vida, constituindo um verdadeiro desafio diagnóstico e implicando um elevado índice de suspeição.

### Relato de caso

Adolescente do sexo masculino, com 14 anos de idade e de raça caucasiana, referenciado por adenopatia pré-auricular direita de dois centímetros de diâmetro, com 19 dias de evolução, dolorosa nas duas primeiras semanas. A ecografia revelou várias adenopatias cervicais e intra-parotídeas com vascularização central, a maior com 21x10mm. O hemoleucograma não revelava alterações, mas a proteína C reactiva era elevada (110mg/L). Foi instituída antibioterapia empírica com amoxicilina e ácido clavulânico, contudo, não se verificou melhoria clínica. Ao 33º dia de doença iniciou também febre elevada, associada a dor no hipocôndrio direito e terço inferior do tórax. Desde o início do quadro que apresentava também astenia, anorexia e emagrecimento progressivos, com perda ponderal de 7Kg (15%). Era referido contacto aos treze anos com prima com tuberculose e existência de gato bebé no domicílio há cinco meses.

À admissão apresentava ar doente e aspecto emagrecido, com mucosas coradas e hidratadas, não se visualizando lesões cutâneas. Objectivada adenopatia pré auricular direita com 2 cm de diâmetro, indolor, de consistência elástica, não aderente e sem sinais inflamatórios, sem outras adenopatias palpáveis. Foi identificada ponta de baço 2 cm abaixo do rebordo costal. A ecografia abdominal confirmou esplenomegalia (152mm), além de hepatomegalia (167 mm) e múltiplos nódulos milimétricos hipocogénicos hepatoesplénicos. A radiografia do tórax não evidenciou alterações e a imunofenotipagem de sangue periférico não era sugestiva de leucemia ou doença linfoproliferativa. Na biópsia aspirativa do gânglio pré-auricular obteve-se material de necrose, não permitindo estudo anatomopatológico, e o exame microbiológico foi estéril. A prova tuberculina foi negativa, bem como o estudo micobacteriológico da expectoração e do aspirado ganglionar. A serologia

para BH demonstrou IgM (1:64) e IgG (1:128) positivas, revelando tratar-se de uma infecção aguda, que dada a sintomatologia e achados ecográficos parecia ter comprometimento hepatoesplénico. As restantes serologias (vírus *epstein barr*, citomegalovírus, vírus *herpes simplex*, vírus da imunodeficiência humana 1-2 e vírus da hepatite B) foram negativas.

Foi iniciada antibioterapia com azitromicina oral 10mg/Kg/dia em D1 e 5mg/Kg/dia de D2 a D5. Duas semanas depois encontrava-se assintomático, com bom estado geral, sem adenopatia pré-auricular e havia recuperado 2 Kg. Ecograficamente verificava-se redução ligeira da hepatoesplenomegalia (140mm;145mm), com persistência das lesões hipocogénicas. Repetida serologia para BH com IgM (16) negativa e elevação dos títulos de IgG (1026) superior a quatro vezes os títulos anteriores, comprovando a ocorrência de infecção recente.

Verificou-se resolução progressiva das alterações ecográficas, sendo que um ano depois o fígado tinha dimensões normais e granulomas calcificados residuais no lobo direito, persistindo esplenomegalia ligeira (140mm) com parênquima heterogéneo sem nódulos delimitados.

### Discussão

O aparecimento de uma adenopatia necrótica com localização típica (pré-auricular) precedida de contacto com gato de idade inferior a seis meses é muito sugestivo de infecção por BH. O diagnóstico de infecção aguda baseou-se na serologia (IgM positiva e aumento superior a quatro vezes dos títulos de IgG na segunda amostra), sendo que as lesões hipocogénicas a nível hepatoesplénico sugeriam envolvimento visceral. A doença hepatoesplénica é uma das manifestações atípicas mais frequentes e caracteriza-se pela existência de microabcessos hepáticos e/ou esplénicos, que correspondem histologicamente a granulomas com centro necrótico<sup>7,8</sup>. Tipicamente os doentes apresentam febre e dor abdominal intensa, na região peri-umbilical e/ou quadrantes superiores do abdómen, geralmente associada a sintomas inespecíficos (perda de peso, cefaleias, mialgias, calafrios)<sup>6</sup>. Em mais de 50% dos casos há hepato e/ou esplenomegalia<sup>6</sup>. A clássica adenopatia regional é identificada em apenas 55% dos doentes, porque a transmissão ocorrerá preferencialmente por ingestão através das mãos<sup>6,9</sup>.

A infecção por BH, tal como no caso descrito, pode mimetizar uma doença linfoproliferativa, nomeadamente um linfoma, ou outras infecções, como por *Mycobacterium tuberculosis*, impondo a sua exclusão.

Dada a frequente indisponibilidade de material para a PCR e a grande acessibilidade à serologia, esta tem assumido papel preponderante. As suas limitações são as reacções cruzadas com as outras espécies do género *Bartonella*, sobretudo a *Bartonella quintana*; diferentes sensibilidades e especificidades e a impossibilidade, em algumas situações, de distinguir a infecção activa de uma prévia<sup>6</sup>. A PCR é um método rápido, específico e muito útil para o diagnóstico nas primeiras semanas de doença em que a serologia pode ser negativa. Contudo só permite detectar o ADN até às seis semanas e exige pessoal e equipamento especializado. A cultura implica duas a

seis semanas de incubação e tem muitos falsos negativos. Nos casos em que a clínica e os achados imagiológicos são característicos não se justifica o exame histológico<sup>6</sup>.

A abordagem terapêutica da infecção por BH é controversa. A ampla susceptibilidade aos antibióticos *in vitro* não se acompanha da esperada eficácia *in vivo*, o que poderá ser explicado pela ausência de acção bactericida (só presente com os aminoglicosídeos) e incapacidade de penetração na parede celular<sup>10</sup>.

A maioria dos estudos não demonstra benefício da antibioterapia na doença clássica. Uma das excepções é o estudo desenvolvido por Margileth et al que constatou redução do tempo de doença<sup>11</sup>. No único estudo randomizado publicado, verificou-se diminuição significativa do volume das adenopatias com a azitromicina, embora sem redução significativa do tempo de doença<sup>12</sup>.

Assim, na doença regional não complicada, dado o curso clínico auto limitado, a inexistência de estudos que comprovem redução do tempo de doença com a antibioterapia e a possibilidade de desenvolvimento de resistências, muito autores recomendam apenas terapêutica sintomática. Para a doença regional complicada está indicada a azitromicina (único antibiótico testado em estudo randomizado), segundo o esquema descrito no caso clínico.

Na doença hepatoesplénica, dada a lacuna de evidência científica, a escolha da antibioterapia alicerça-se na franca melhoria clínica observada nos imunocomprometidos, que contudo parece ser mínima nos imunocompetentes. Os poucos estudos observacionais sugerem evolução favorável com a rifampicina, gentamicina e cotrimoxazol<sup>9,13</sup>. A rifampicina (10mg/Kg/dia de 12/12horas 10-14 dias) isoladamente ou em associação com o cotrimoxazol ou azitromicina parece reunir mais consenso.

No caso descrito a azitromicina demonstrou ser eficaz na resolução da adenopatia regional e da sintomatologia. Contudo, a evolução da hepatoesplenomegalia e das lesões hipocogénicas foi sobreponível ao curso natural da doença, em que se espera resolução em seis meses, colocando em questão o seu benefício na infecção hepatoesplénica. Podem persistir, tal como no nosso caso, calcificações residuais<sup>6</sup>.

Assim, a infecção por BH tem um amplo espectro clínico, frequentemente sobreponível a entidades potencialmente ameaçadoras de vida. As serologias são actualmente preponderantes no diagnóstico, evitando a biópsia nos doentes com clínica típica.

A rifampicina isoladamente ou em associação é o antibiótico que tem reunido mais consenso. No caso descrito a azitromicina favoreceu a resolução da adenopatia regional e da

sintomatologia, não se tendo estabelecido o seu benefício na doença hepatoesplénica. A lacuna científica referente ao antibiótico mais adequado impõe a necessidade de estudos prospectivos controlados.

## Referências

1. Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HJ, Steigerwalt AG. Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb. nov., *Bartonella henselae* comb. nov., and *Bartonella elizabethae* comb. nov., and to remove the family Bartonellaceae from the order Rickettsiales. *Int J Syst Bacteriol* 1993;43:777-86.
2. Jackson LA, Perkins BA, Wegner JD. Cat scratch disease in the United States: an analysis of three national databases. *Am J Public Health* 1993; 83:1707.
3. Bass JW, Vicent JM, Person DA. The expanding spectrum of *Bartonella* infections: II. Cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:163-79.
4. Schweyer S, Fayyazi A. Activation and apoptosis of macrophages in cat scratch disease. *J Pathol* 2002; 198:534-40.
5. Chen TC, Lin WR, Lu PL, Lin CY, Chen YH. Cat scratch disease from a domestic dog. *J Formos Med Assoc* 2007;106:65-8.
6. Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: widening spectrum of *Bartonella henselae* infection. *Pediatrics* 2008;212:1413-25.
7. Mortelé KJ, Segatto E, Ros PR. The infected liver: radiologic pathologic correlation. *Radiographics* 2004;24:937-55.
8. Ventura A, Massei F, Not T, Massimeti M, Bussani R, Maggiore G. Systemic *Bartonella henselae* infection with hepatosplenic involvement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:52-6.
9. Dunn MW, Berkowitz FE, Miller JJ, Snitzer JA. Hepatosplenic cat-scratch disease and abdominal pain. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:269-72.
10. Rolain JM, Brouqui P, Koelher JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6):1921-33.
11. Margileth AM. Cat scratch disease. *Adv Pediatr Infect Dis*, 1993;8:1-21
12. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, Chan DS, Vincent JM, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:447.
13. Massei F, Gori L, Macchia P, Maggiore G. The expanded spectrum of bartonellosis in children. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19:691-711.