

Revisiones

Las viejas y nuevas Bartonellas: Una enfermedad emergente mundial

Ciro Maguiña Vargas*

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana fue hasta 1990 considerada como una enfermedad exótica y una curiosidad científica médica de algunas regiones de Sudamérica. La única especie del género *Bartonella* fue durante mucho tiempo la *Bartonella bacilliformis*, pero actualmente el género *Bartonella* incluye a dieciocho (18) especies, ocho de las cuales son causantes de diversas enfermedades en el ser humano y ellas son: la *Bartonella bacilliformis* (la más antigua), la *B. quintana* (Fiebre de Trincheras), la *B. henselae* (Arañazo de gato), la *B. elizabethae* (endocarditis), la *B. clarridgeiae* (arañazo de gato), la *B. grahamii* (neuronetinitis), la *B. washoensis* (carditis) y la *B. vinsonii*, var. *arupensis* (encefalopatía); es por ello se la consideran como una de las principales enfermedades infecciosas emergentes.

Con la aparición del VIH aparece una complicación de una enfermedad desconocida como Angiomatosis bacilar y ahí se reconoce a las nuevas especies de *Bartonella* como agentes de esta enfermedad y actualmente se han reconocido como causantes de diversas enfermedades como la Fiebre de las Trincheras descrita en 1914, el arañazo del gato descrita en 1950, endocarditis, bacteremias, peliosis hepática, etc.

En 1995, Birtless, logra estudiar varias especies de *Grahamella*, obtenidos de diversos animales vertebrados y en cinco de ellas (*G. grahamii*, *G. taylori*, *G. doshiae*, *G. talpae* y *G. peromysci*,) logra obtener un parecido filogenético con las *Bartonellas*, por lo que se adoptan como nuevas especies de *Bartonellas*.

A fin de entender las diversas enfermedades que producen las diversas especies del género *Bartonella*, describiremos brevemente a las más importantes, comenzaremos por la Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana, que es la más antigua (descrita en 1905).

Se ha aislado en altos porcentajes otras *Bartonellas* sp. en Usa, Canadá, Francia, Suiza y otros países europeos, procedentes de diversos animales: vacas, toros, venados, alces, coyotes, puma americano, sapo, etc. que actualmente no están asociados a enfermedades en humanos.

ENFERMEDAD DE CARRIÓN

Esta enfermedad histórica de la medicina peruana tiene varias denominaciones: La Enfermedad de

Carrión, Verruga Peruana, Fiebre de la Oroya, Verruga Andícola, Fiebre de Guaytara, etc.; que ha sido conocida por culturas precolombinas peruanas, tal como se ha podido identificar en cerámicas de barro y en piedras de culturas precolombinas.

La Enfermedad de Carrión cobra importancia mundial en 1870 durante la construcción del ferrocarril más alto del mundo (4800 msnm) que cruza la cordillera de los Andes entre las ciudades de Lima a la Oroya, allí se produjo una severa epidemia de una enfermedad febril desconocida que causaba fiebre y anemia severa y causando más de siete mil muertos, por ello se la denominó "Fiebre de la Oroya", que en realidad es la primera fase febril anemizante de la Bartonelosis producida por la *Bartonella bacilliformis*. Posteriormente el estudiante de medicina peruana Daniel Alcides Carrión se inocula en 1885, el fluido de la Verruga Peruana (segunda fase crónica de la bartonelosis) y posteriormente desarrolla un cuadro severo de la "Fiebre de la Oroya" y fallece trágicamente, su sacrificio demostró que ambas enfermedades eran una sola enfermedad, por ello a la Fiebre de la Oroya se la conoce también como Enfermedad de Carrión.

En 1905 el Dr. Alberto Barton describe el agente bacteriano de la Enfermedad de Carrión, denominándolo "cuerpo endoglobular" (*Bartonella bacilliformis*).

ETIOLOGÍA

La *Bartonella bacilliformis* y las otras bartonellas, usando técnicas de biología molecular (secuencia de su ARNr 16s), se clasifican en el subgrupo Alfa 2 de las bacterias, clase Proteobacteria (también están los géneros *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Brucella*, *Afipia* y *Agrobacterium tumefaciens*).

La *Bartonella bacilliformis*, es un germen gramnegativo, pleomorfo (bacilo, cocobacilo, cocoide), de localización intracelular, que crece en medios especiales que contengan por ejemplo: agar semisólido, suero y hemoglobina de conejo, crece entre 25-28°C, el crecimiento demora entre 5 a 30 días, siendo las colonias muy finas pequeñas como gotas de rocío. La bacteria es pequeña (0.6 µm por 1.0 µm).

Se ha determinado 24 antígenos de *B. bacilliformis* por inmunoprecipitación y western blot, de estos seis son capaces de detectar anticuerpos específicos.

Posee flagelos unipolares (2 a 16) lo que le da gran movilidad, el componente principal del flagelo es una proteína 42kDa llamada flagelina.

* Médico Infectólogo Tropicalista. Instituto de Medicina Tropical "Alexander Von Humboldt", Lima, Perú.

EPIDEMIOLOGÍA

La Enfermedad de Carrión, se encuentra solamente distribuida en algunas regiones andinas de Perú, Ecuador y Colombia, pero en forma errónea algunos textos mencionan de su existencia en Bolivia, Argentina, Chile, Guatemala; en Tailandia, Sudan y Niger se han descrito enfermedades agudas febriles anémicas muy parecidas a la Fiebre de la Oroya, pero sin aislamiento de la Bartonella.

En el Perú, el nicho ecológico se ubica entre los 2° de latitud norte y 13° de latitud sur, de la vertiente occidental de los Andes y las alturas donde existe están entre los 500 msnm a los 3200 msnm. A partir de 1993 se han descrito nuevas áreas en zonas de selva alta, se han reportado casos clínicos en 12 de los 24 departamentos, durante 1998 se han informado del mayor número de brotes de la Enfermedad de Carrión en diferentes partes del país, debido probablemente al fenómeno del niño.

En Ecuador, la Enfermedad de Carrión fue descrita por primera vez en 1910, más adelante en Zumba se describe en 1940 la Fiebre de la Oroya, posteriormente Cooper y Guderian reportan 17 casos en Chinchipe (Zamora). En 1997, Amano reporta 11 casos de pacientes con lesiones en fase eruptiva de Verruga Peruana, estudiados en la provincia de Manabí.

Los primeros reportes en Colombia fueron en 1936 en un brote ocurrido en la provincia de Nariño, posteriormente se han reportado en Cauca en 1941 y 1988 y desde esa fecha no se ha vuelto a reportar.

Se conoce poco sobre la historia natural de la enfermedad, pero existen diversos estudios donde se reportan entre 9-29% de individuos asintomáticos con bacteriemia por *B. bacilliformis* en áreas endémicas con o sin historia de enfermedad.

La letalidad es mayor en la fase aguda hemática, en cambio durante la fase eruptiva no se produce muerte.

De los factores de riesgo para adquirir la enfermedad, un último estudio caso control realizado en Urubamba (Cuzco) 1998, determinó que el principal factor fue la picadura de los mosquitos. En realidad todavía no se conoce con certeza cuál o cuáles son los factores de riesgo para enfermar.

TRANSMISIÓN

El único reservorio demostrado es el humano, aunque se han aislado en diversos animales domésticos y silvestres otras Bartonellas sp. no patógenas.

La transmisión de la Bartonella bacilliformis es debida fundamentalmente a la picadura de la Lutzomyia verrucarum hembra, esta especie antropofílica, pica principalmente en horas de tarde y al anochecer especialmente en el campo, en áreas rurales. Hoy en día existen evidencias que otras especies de Lutzomyias

pueden también transmitir la enfermedad y estas son en el Perú: *L. blancasi*, *L. caballeroi*, *L. gorbitizi*, *L. pescei*, *L. peruensis*, *L. Maronensis*, *L. robusta*; la *Lutzomyia nevesi* en el Ecuador y la *Lutzomyia colombiana* en Colombia.

La *Lutzomyia pica* al humano (principal reservorio) y adquiere la *B. bacilliformis* y cuando vuelve a picar a otro humano susceptible puede infectar y causar la enfermedad.

CUADRO CLÍNICO

La *Lutzomyia* infectante inocula las bartonellas en las células endoteliales de los vasos capilares (células de Strong) las que luego liberan a las bartonellas a la sangre "parasitando" los glóbulos rojos ello estimula a los macrófagos, estos producen una eritrofagocitosis (causa anemia severa), asimismo se produce una hiperplasia del sistema reticuloendotelial lo que produce una linfadenomegalia, hepatomegalia y esplenomegalia.

El espectro clínico de la infección por Bartonella bacilliformis varía ampliamente desde una infección oligoasintomática o subclínica hasta una enfermedad aguda febril anemizante fulminante.

La enfermedad tiene dos fases bien definidas: La primera, la fase aguda hemática (Fiebre de la Oroya) y la segunda, la fase crónica eruptiva (Verruga Peruana).

Después de un período de incubación de 61 días (rango de 10 a 210 días), aparecen síntomas tales como: malestar general, fiebre, hiporexia, cefalea, decaimiento, dolores osteomioarticulares, lumbalgia, somnolencia, palidez, ictericia, etc. en esta etapa inicial el cuadro clínico es indistinguible de cualquier proceso infeccioso general tipo: fiebre tifoidea, malaria, brucelosis aguda, hepatitis viral, leptospirosis, tuberculosis, meningitis, o enfermedades hematológicas que incluyan una malignidad hematológica o una anemia aplásica.

Cuando la enfermedad progresa aparecen una serie de complicaciones (superinfecciones) y otros presentan falla multiorgánica, el paciente luce séptico, con gran palidez, icterico, disneico, presenta derrame pericárdico, miocarditis, edema agudo del pulmón, anasarca, convulsiones, coma, delirio, etc.

Cuando el paciente es una gestante, puede desarrollar una serie de complicaciones: aborto, óbito fetal, parto prematuro, muerte materna y hasta la transmisión transplacentaria al recién nacido.

En nuestra experiencia al final de esta fase aguda hemática, hemos observado diversas complicaciones infecciosas, así más del 30% de los pacientes tuvieron superinfecciones debido a: Salmonellas no tíficas (*Salmonella typhimurium*, *S. dublin*, *S. anatum*, *S. enteritidis*, *S. cholerae* ssp.), *Salmonella typhi*, reactivación de toxoplasmosis, histoplasmosis diseminada, Sepsis (*Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*

sp. *Shigella dysenteriae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* Sp.); Neumocystosis, Malaria por *P. vivax*, TBC reactivada, etc.

La fase aguda puede tener una letalidad que puede llegar al 90% cuando no es tratada, en cambio cuando el tratamiento precoz y oportuno disminuye la mortalidad a un 9% (Hospitalizados).

La fase aguda hemática dura entre 2 a 4 semanas y la gran mayoría de los tratados se recuperan, algunos fallecen y menos del 5% desarrollan luego de varias semanas o meses lesiones eruptivas sangrantes que constituyen la segunda fase eruptiva

La fase eruptiva conocida clásicamente como Verruga Peruana se presenta generalmente en las zonas endémicas afectando a los niños y adolescentes, sin que estos hayan tenido un cuadro clínico de fase aguda hemática y las lesiones eruptivas habitualmente se localizan en los miembros superiores, inferiores y en la cara, duran sin tratamiento entre 3 a 6 meses y no dejan cicatriz alguna.

Clásicamente se han reconocido tres tipos de lesiones; la primera forma miliar, consiste en pequeñas pápulas de un diámetro inferior a 3mm, son globulosas, de color rojo vivo, a veces pruriginosas y con frecuencia numerosas. la segunda forma denominada mular, la componen tumores nodulares de un diámetro superior a 5 mm., eritematosos, a menudo sésiles y erosionados y la tercer forma, son nódulos profundos, de color de la piel normal y sin alteración de la superficie cutánea y constituyen el tipo subdérmico o nodular.

El diagnóstico diferencial deber incluir a: hemangioma, granuloma piogénico, varicela, molusco contagioso, angiomatosis bacilar, sarcoma kaposi, sarcoma maligno, melanoma juvenil o tumor de spitz, fibrosarcoma, lepra (forma histioides), linfoma maligno, urticaria, prurigo nodular, etc.

La Verruga Peruana se localiza normalmente en la piel y en forma excepcional en la mucosa oral, conjuntival o nasal, no se conoce localización en vísceras.

IMMUNIDAD

Durante la fase aguda hemática se produce una discreta linfopenia en cifras absolutas y relativas, una significativa disminución absoluta y relativa de los linfocitos T y cifras normales de Linfocitos B. Patrucco en 1980 demostró la existencia de una depresión transitoria de la inmunidad celular, y muchos pacientes presentaban disminución del CD4 (linfocito cooperador) y una elevación del CD8 (linfocito supresor) y por ello se explica la alta frecuencia de infecciones oportunistas.

En cambio durante la fase eruptiva se observa valores normales de los leucocitos, tendencia a la linfocitosis y valores absolutos y relativos casi normales de los linfocitos B y T.

DIAGNÓSTICO

En el paciente en fase aguda hemática, la técnica más útil para el diagnóstico es la obtención del frotis sanguíneo, en etapa temprana de la enfermedad se observa los glóbulos rojos parasitados con formas bacilares y en etapas más tardías con las formas cocoides. El frotis se colorea mejor con Giemsa, Wright, en la que uno puede observar las diversas formas bacilares o cocoides, con un 1 a 100% de parasitismo intraglobular.

La anemia es muy marcada, el paciente puede tener cifras menores de 1'000,000 de glóbulos rojos por mm³ en pocos días, la gran mayoría presentan leucocitosis importante con desviación izquierda, es raro tener leucopenia. La anemia ha sido tipificada como macrocítica, hipocrómica, de origen hemolítico por el parásito. También existe un incremento importante de los reticulocitos y de normoblastos. En muchos pacientes complicados se ha observado un incremento importante las transaminasas y de las bilirrubinas.

Otros métodos serológicos empleados como ayuda diagnóstico son: las aglutinaciones, IFI, Hemoaglutinación, Elisa, W Blot, etc.

En el paciente con lesiones eruptivas, el diagnóstico es a través de la biopsia de la lesión cutánea, en la que una puede observar diversas alteraciones histopatológicas, así la reacción histológica inicial se caracteriza por la proliferación de las células endoteliales y de los monocitos y macrófagos, el número de mitosis es variable, en algunos casos son numerosas y están asociados a atipias celulares y dan una imagen histológica parecida a una neoformación maligna, también se observa neoformación de vasos capilares, pero los linfocitos, mastocitos y las células plasmáticas se encuentran en muy escasa cantidad. La evolución se caracteriza por una fase de reblandecimiento y una etapa final de reabsorción. Las coloraciones de Warthin-Starry revelan la presencia de las bacterias, las bacterias se ven dispersas y generalmente no tienden a formar acumulos como las otras bartonellas que causan la angiomatosis bacilar. Al microscopio electrónico puede observarse la *B. bacilliformis* localizada inicialmente en el intersticio fibrilar de las verrugas y posteriormente es fagocitada y destruida por las células del verrucoma

Se puede cultivar y aislar la *Bartonella bacilliformis* de la biopsia cutánea.

Terapéutica

La fase aguda febril hemática tiene diversos grados de severidad y el diagnóstico precoz y oportuno disminuirá en forma importante la letalidad.

Diversos antibióticos se han usado en el tratamiento de esta fase aguda hemática: penicilina, estreptomycin, tetraciclina, eritromicina, furadantina, etc, obteniendo

buena respuesta terapéutica en muchos de ellos, pero debido a la complicación salmonelósica, que no es cubierta por muchos de los antiguos tratamientos, muchos de los expertos en el Perú usan el cloramfenicol (CAF) como droga de elección para la fase aguda, especialmente por la común asociación de las salmonelas tíficas y no tíficas. La dosis del CAF es 50mg/kg/día hasta caer la fiebre y luego disminuir la dosis a 25 mg/kg por día hasta un total de 10 días. En nuestra experiencia usando CAF tuvimos tres pacientes que tuvieron una pobre respuesta por lo que se considero falla terapéutica. En los últimos años hemos usado con gran éxito la norfloxacina y el ciprofloxacina (via cv u oral) por diez días, con pocas complicaciones y baja letalidad, la dosis empleada en adultos ha sido de 500 mg cada 12 horas via oral por 10 días.

Para las complicaciones neurológicas severas (coma, delirio) hemos usado con éxito la dexametazona usado por 3 a 4 días, la dosis empleada es de 4 mg cada 8 horas via endovenosa.

Para los pacientes con anemias severas y con cuadro de hipoxia cerebral usamos transfusiones de paquetes de glóbulos rojos y en los que presentan derrame pericardico severa recomendamos el drenaje y el uso de una ventana pericárdico

Para la fase eruptiva clásicamente se ha empleado la Estreptomicina via intramuscular a dosis de 15 mg/kg/día por 10 días, pero en nuestra experiencia el medicamento de elección es la Rifampicina (RFP), la dosis es de 10 mg/kg/día por 14-21 días, via oral y en los pacientes que no responden a la RFP, hemos empleado con éxito el ciprofloxacina (adultos mayores de 15 años) a dosis de 500 mg cada 12 horas por 7-10 días. Otros antibioticos útiles son la eritromicina, sultamicina y la azitromicina.

Control y prevención

El diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de los casos es una de las principales medidas de prevención y control, ya que permite actuar sobre el huésped.

Si bien nos es posible erradicar el vector, si es posible realizar la vigilancia epidemiológica y entomológica y el control de la *Lutzomyia* a través del control vectorial integrado, que incluye el control físico y químico para disminuir la población de adultos.

Los turistas o personas foráneas que visitan las áreas endémicas deben tomar alguna medidas de prevención sencillas, incluyendo protección contra la picadura de los mosquitos (camisas de manga larga, pantalones, repelentes), evitar realizar actividades fuera de la vivienda durante las horas de mayor actividad de las *Lutzomyias* (17-22 hs), no pechoctar cerca de los lugares que pueden ser potenciales criaderos o de reposo de las *Lutzomyias* como cuevas, árboles, pircas, criaderos de animales, etc, uso de mosquiteros.

FIEBRE DE LAS TRINCHERAS

La *Bartonella quintana* (ex *Rochalimae*) agente de la Fiebre de Trincheras, fue reconocida por primera vez durante la primera Guerra Mundial, el organismo causante de esta enfermedad fue inicialmente designado en 1917 como *Rickettsia quintana* y más tarde denominado *Rochalimaea quintana*. En 1961 Vinson y Fuller la cultivan por primera vez en un medio especial la *Rochalimae quintana*.

Epidemiología

La Fiebre de las trincheras ha sido denominada fiebre de cinco días o fiebre quintana, Fiebre shinbone, Fiebre Wolhynian

La Fiebre de las Trincheras tiene su origen en Rusia y fue conocida así durante la primera guerra mundial porque produjo una severa epidemia que afectó a cerca de un millón de personas, especialmente a las fuerzas armadas alemanas y aliadas. Después de la primera guerra, se reportaron casos de la enfermedad en España, Inglaterra, Francia, Italia, Austria, Suecia, Ucrania, Georgia y Rusia, en 1939, se reportó en el Norte Africa, China, y posteriormente en brotes de Argelia, Egipto. La enfermedad es endémica en Polonia, Europa, Norte del Africa, Rusia y probablemente China.

Existe evidencia serológica de su ocurrencia en Etiopia, Bolivia, México, Tunez, Burundi, no se ha reportado fiebre de trincheras epidémicas en el Hemisferio Occidental.

En 1998 Raoult y Montoya aislaron en pacientes nativos asintomáticos de la sierra del Cuzco un 16% positividad a *Bartonella quintana*, dicha zona es endémica en Tifus exantemático.

Transmisión

Es transmitida por los piojos corporales (*Pediculus humanis*). El piojo del cuerpo y el piojo de la cabeza son capaces de transmitir experimentalmente la Fiebre de las Trincheras, pero el piojo corporal es el principal transmisor. No se conoce el reservorio

Clínica

Una vez que el humano es afectado y presenta la fase febril de la enfermedad de las trincheras, se conoce que la infección puede persistir hasta mucho tiempo después que desaparezcan los signos clínicos de la enfermedad.

La enfermedad es de característica leve y raramente fatal. El período de incubación es variable, en promedio es de ocho días (varia 5-20 días). El cuadro clínico varía desde cuadro leve afebril hasta cuadros severos con periodos de recaídas; debido a que las fiebres duran entre

5 a 7 días y que recurren cada 3 a 5 días se la denominó enfermedad de la quintana.

Entre las molestias clínicas más importantes se tiene: fiebre, malestar, escalofríos, anorexia, sudoración profusa, cefalea y dolor orbitario. Se detecta taquicardia, inyección conjuntival marcada (95%), mialgia, artralgia, nalgia, dolor en brazos y piernas, especialmente en la tibia, aparecen máculas eritematosas de menos de 1 cm en el abdomen, tórax y espalda (70%).

La enfermedad puede confundirse con diversas enfermedades infecciosas: fiebre tifoidea, malaria, o fiebre recurrente por *Borrelia recurrentis* y Tifus.

Diagnóstico

Es muy importante el antecedente epidemiológico, en épocas no epidémicas, la enfermedad es difícil de diagnosticar por confundirse con muchas infecciones comunes.

Actualmente el diagnóstico se confirma a través del aislamiento de la *B. quintana*, para lo cual se requiere medios especiales como agar chocolate y agar sangre de carnero, estas placas se incuban a 35°C en 5% de dióxido de carbono, cuando crecen las colonias se observan blancas y adherentes, en estas colonias las nuevas bartonellas no poseen flagelos, también se puede emplear sistemas de cultivos celulares para el aislamiento de la *Bartonella* spp de muestras de sangre y tejido de pacientes infectados.

Se emplea además algunas pruebas serológicas, para la detección de anticuerpos y entre ellas se tiene: La fijación de complemento, hemaglutinación pasiva, ELISA y IFA; de ellas el CDC recomienda a la IFA.

Tratamiento

La enfermedad se autolimita sola, antiguamente se empleó con éxito el cloramfenicol y la tetraciclina, los pacientes respondían rápidamente con desaparición de las molestias a los dos días.

La *Bartonella quintana* in vitro es susceptible a penicilina G, tetraciclina, ampicilina, cefalotina, gentamicina, cloramfenicol, eritromicina, claritromicina y azitromicina.

ANGIOMATOSIS BACILAR

En 1983, Stoler describe una nueva enfermedad, la Angiomatosis bacilar en pacientes con SIDA, posteriormente en 1990, el Dr. Relman describe el agente de dicha angiomatosis, que era muy parecida a la Rochalima quintana y ese mismo año Slater describe un bacilo gramnegativo parecida a la *R. quintana*, aislado de pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos que presentaban fiebre y bacteremia.

Posteriormente se los identificó como nuevas Bartonellas: La *Bartonella quintana* y la *Bartonella henselae*.

Epidemiología

Angiomatosis bacilar (AB) y peliosis bacilar son diferentes manifestaciones clínicas vasculares causadas por las *B. henselae* y *B. quintana* que ocurren predominantemente en pacientes afectados con VIH.

La AB, también se han reportado escasos casos en pacientes transplantados del corazón o riñón, sometidos a quimioterapia, y eventualmente se ha reportado escasos casos en pacientes aparentemente inmunocompetentes.

En USA, se han reportado casos en casi todos los estados, especialmente en Florida, Texas, New York y San Francisco, áreas de alta prevalencia del VIH. Spach reportó que un 90% de los casos de AB son varones, 40% blancos, 40% negros y 20% hispanos.

En el Perú en 1996 se reportó el primer caso de AB y luego nosotros hemos tenido de estudiar otros tres casos más, todos pacientes VIH.

En otras partes de Sudamérica (Brasil, Argentina, México) son escasos los reportes sobre Angiomatosis bacilar.

También se han reportados varios casos en Europa, así Arvant en Alemania publicó el primer caso de AB debido a *B. henselae*.

Transmisión

El rol del gato y la angiomatosis bacilar, ha sido estudiado por Koehler, empleando PCR, demostró la presencia de la *B. henselae* en los tejidos de las pulgas obtenidas de un gato que pertenecía a un paciente con angiomatosis bacilar, pero aún no se ha demostrado la presencia de la *B. quintana* en la pulga de los gatos.

El reservorio conocido es el gato para la *B. Henselae*, pero para la *B. quintana* todavía se desconoce.

Koehler estudiando la angiomatosis bacilar encontró que existen algunos factores de riesgo para adquirir esta *Bartonella* y esos fueron: ser personas indigentes, venir de un estatus socioeconómico bajo y tener exposición a piojos en el cuerpo y la cabeza.

Clínica

La AB ocurre en pacientes con VIH, especialmente cuando el recuento del CD4 ha disminuido hasta menos de 100 células/mm³. En 42 pacientes con AB, el promedio de CD4, fue de 21 células/mm³.

Los principales lugares afectados son la piel, cerebro, ganglios, tracto respiratorio, digestivo, médula ósea, hueso, hígado, bazo, etc.

La piel es la zona más frecuentemente afectada, las lesiones tienen diversas presentaciones: papulares, verrucosas, pedunculadas, nódulos subcutáneos (raramente se ulceran o sangran), o placas hiperqueratóticas (en extremidades y en pacientes negros), las lesiones pueden ser únicas o numerosas que

pueden cubrir todo el cuerpo, las papulas son friables y sangran fácilmente. La lesión típica es una pápula, de color rojo purpúrico de unos cuantos mm a varios centímetros.

Las lesiones pueden resolverse espontáneamente en pacientes inmunocompetentes, en cambio en los inmunosuprimidos usualmente crecen si no son tratadas, muchas veces se acompañan con linfadenomegalias, pero estos ganglios raramente supuran.

El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas son: Sarcoma de Kaposi, La Verruga Peruana, granuloma piógeno, angiokeratoma, hemangiomas y otras neoplasias dérmicas

PELIOSIS BACILAR

Es el cuadro clínico de AB que compromete al hígado o bazo, la incidencia del dicho compromiso es desconocida.

Cambios de peliosis hepática consisten en la formación de lagos venosos dentro del parenquima hepático, estos cambios fueron muy raros y excepcionales antes de la aparición del SIDA, muchos casos se asociaron con enfermedades crónicas como tbc y cánceres, uso sistémico de anabólicos esteroides.

En 1990 Perkocho describió esta nueva entidad, el estudio 12 casos de peliosis bacilar hepática, 8 de los pacientes eran VIH+ y dos de ellos presentaban angiomas bacilar cutánea y cuatro eran VIH.

Koehler usando nuevas técnicas moleculares, estudia 49 pacientes con angiomas bacilar y peliosis y encuentra que un 53%(26/49) fueron debida a *B. henselae* y 47% (23/49) a *B. quintana*. Lesiones subcutáneas y osteolíticas fueron fuertemente asociadas con *B. quintana*, en cambio peliosis hepática fue mas asociada con *B. henselae*

Muchos pacientes con este síndrome tienen baja de peso, fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, elevación de la fosfatasa alcalina y elevación leve de las bilirrubinas y aminotransferasas.

La AB del hueso es poco frecuente, cuando se afecta es generalmente dolorosa y las lesiones óseas son líticas, generalmente únicas, se ha descrito afección en la radio, tibia, algunos pacientes presentan concomitantemente una placa celulítica y eritematosa que cubre la lesión ósea.

Los hallazgos radiográficos revelan destrucción de la zona cortical y reacción perióstica. Cuando los pacientes son tratados con doxiciclina o eritromicina mejoran rápidamente.

Se han reportado compromiso pulmonar, pleural, lesiones en la laringe, con estudios de bronscopia se han identificado lesiones polipoides envuelven la tráquea, el lóbulo superior derecho y lóbulo bronquial derecho bajo

Se han descrito lesiones en la boca, nariz, laringe, conjuntiva, anal, peritoneal.

Otras localizaciones poco frecuentes son de la médula osea, cerebro, cervix de la vulva.

Diagnóstico

Para diagnosticar la AB, se tendrá en cuenta los criterios epidemiológicos, clínicos, laboratorial (serología, patología, cultivo y PCR).

La AB y peliosis hepática puede ser rápidamente diagnosticado a través del examen histopatológico.

El cuadro histológico típico de la AB a nivel hepático es una proliferación de los vasos sanguíneos a nivel lobular. Las lesiones de piel son superficiales y envuelven la dermis superior.

Los estudios de patología se colorean con hematoxilina eosina y en ellas se observa la gran proliferación y neoformación de vasos sanguíneos de tipo lobular, es poco habitual encontrar lesiones granulomatosas.

Cuando se usa la coloración de Warthin Starry se observa a las bartonellas conglomeradas y agrupadas.

De las lesiones de AB, se han cultivado tanto la *Bartonella quintana* como la *Bartonella Henselae*, pero aislar dichas *Bartonellas* son difíciles y en sólo unos cuantos pacientes han sido positivos.

De las técnicas serológicas, la más usada y empleada es la IFI, desarrollado por el CDC, así títulos de Ig G mayores de 1/64 contra *B. henselae* son sugerentes de actividad de la enfermedad.

Tratamiento

A diferencia del CSD, la angiomas bacilar es un enfermedad tratable, se han usado con éxitos diversos tratamientos con antibióticos, entre ellos tenemos la eritromicina, claritromicina, azitromicina, doxiciclina y tetraciclina, de ellas las más usadas han sido la eritromicina y la tetraciclina, y cuando se usan se requiere un mínimo de dos meses, Swartzman ha reportado falla al usar la Penicilina G.

El tratamiento de la peliosis hepática es con los mismos antibióticos, empleados en la Angiomas bacilar, e igualmente requieren varios meses para la desaparición de los mismos.

BACTEREMIAS ENDOCARDITIS

Se ha descrito bacteremias por *Bartonellas* en pacientes inmunocomprometidos en ausencia de angiomas bacilar, así, en 1990, el Dr Slater reportó dos pacientes infectados por VIH y un paciente transplantado renal que desarrollaron bacteremia por *Bartonella henselae*; dichos pacientes presentaron fiebre prolongada y otras veces fiebres recurrentes acompañados de malestar general y decaimiento, en

1992 el Dr. Welch, aisló *Bartonella henselae* de nueve pacientes, cuatro de los cuales eran VIH + (uno con SIDA), dos pacientes habían recibido trasplante de médula ósea; un paciente recibió agentes inmunosupresores y tres eran pacientes inmunocompetentes.; los pacientes VIH presentaron como cuadro clínico malestar, fatiga, baja de peso y fiebres recurrentes, en cambio los pacientes no VIH presentaron un cuadro afebril abrupto agudo y que al recibir antibióticos, resolvieron sus fiebres y no tuvieron recaídas.

Spach describió 10 pacientes con bacteremia en donde se aisló *B. quintana*, todos ellos fueron alcohólicos crónicos y 8 vagabundos, ninguno fue VIH o inmunosuprimido, la bacteremia se resolvió usando ceftriaxone, azitromicina o eritromicina por cuatro semanas, dos pacientes desarrollaron en la evolución endocarditis.

En 1996, Raoult en un estudio multicéntrico de Francia, Canadá, Inglaterra y Sudáfrica con endocarditis cultivo negativo, halló 22 casos de endocarditis debido a *Bartonellas*, 5 por *B. quintana*, 4 por *B. henselae*, y 13 con especies de *Bartonella* no determinada. De los 22 afectados, 19 necesitaron cirugía valvular de remplazo y 6 fallecieron.

Se ha reportado la presencia de *B. quintana* en personas indigentes de Europa, así en Francia se describió una mujer indigente de 48 años infestada por piojos que padecía cefalea, fiebre recurrente, dolor óseo en las piernas, acudió estuporosa, febril y deshidratada, una vez hidratada salió de alta mejorada y luego recayó por ello fue tratada con doxiciclina por cuatro semanas y tuvo buena recuperación.

Ultimamente Jacobs estudia en forma prospectiva 146 niños con fiebre de origen oscuro (FUO) entre 1990-1996 y 7 casos (4.8%) debido a la *Bartonellosis*, 3 de los cuales fueron confirmados debidos a *B. henselae*, sin compromiso hepatoesplénico y 2 con compromiso hepatoesplénico.

De todas las especies conocidas, solamente la *B. henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii*, producen endocarditis en huéspedes inmunocompetentes, en 1986 se aisló un organismo cocobacilar gramnegativo en un paciente de 31 años que presentó endocarditis de las válvulas aórtica y tricuspídea y que en esa fecha no pudo identificarse la bacteria patógena, hasta que en 1993, Daly reporta y describe la *Rochalimae elizabethae* de un paciente con endocarditis, en honor al Hospital de Saint Elizabeth, donde se aisló la nueva bacteria, que posteriormente se la clasificó como *Bartonella elizabethae*.

Endocarditis por *Bartonella quintana*, o *B. Henselae*, frecuentemente envuelven la válvula aórtica y menos la válvula mitral, muchos sufren daño valvular extenso y luego del diagnóstico requieren reemplazo valvular, muchos de estos pacientes fueron tratados con eritromicina o azitromicina por 6 a 9 meses.

En relación a las terapias empleadas, La Scola recomienda para los adultos el uso de la Gentamicina, Ceftriaxone y/o doxiciclina por 4 o más semanas, y en los niños eritromicina mas gentamicina por 8 semanas.

ARAÑAZO DEL GATO (CSD)

En 1889, el Dr Henri Parinaud describió por primera vez la forma oculoglandular del arañazo del gato, la cual sería mas tarde llamada el Síndrome de Parinaud. recién en 1950 los Drs Debre y Molloret describen en forma independiente una nueva entidad conocida como linforeticulosis inoculativa benigna (posteriormente denominada arañazo del gato), también conocida como la *Maladie des griffes du chat* (Cat Scratch Disease), posteriormente aparecen numerosas publicaciones de esta entidad, hasta que en 1981 el Dr Wear, detecta por primera vez en las lesiones del arañazo del gato (CSD), la presencia de un bacilo gramnegativo, considerandosele como el probable agente.

En 1988 English y colaboradores aislan y cultivan la bacteria, este agente en 1992 recibió el nombre de *Afipia felis* y así, se le considero inicialmente como el probable agente infeccioso del CSD; posteriormente este agente, fue descartado debido a que en otros estudios no se la pudo aislar. Mas adelante varios estudios asociaron al CSD con la *Rochalimaea henselae*, (* hoy *Bartonella*) y por ello hoy en día se la considera como el principal agente infeccioso del CSD, y en menor proporción por la *B. Clarridgeiae* y por la *Afipia felis*.

B. henselae fue descrita en 1992 inicialmente como *Rochalima henselae* por Regnery que fue aislada de un paciente con VIH que cursaba con un síndrome febril, se la denominó como *B. henselae* en homenaje a Diane Hensel, microbióloga que trabajo en el aislamiento y caracterización.

En 1995, Clarridge, reporta por primera vez una nueva especie patógena de *Bartonella*: la *Bartonella clarridgeiae* y posteriormente Kordick la describe como un nuevo patógeno zoonótico y describe un caso humano con cuadro del arañazo de gato afectado por esta nueva especie.

Epidemiología

Esta entidad desde su descripción en 1950, esta siendo reportada cada día en mayor proporción en todas partes del Mundo. En los Estados Unidos de Norteamérica se ha señalado que causa más de 2000 hospitalizaciones anuales, estimándose en USA alrededor de 22,000 pacientes, en dicho país se ha estimado una incidencia de 9.3 casos por 100,000 hab.

El CSD, afecta principalmente a niños y adultos jóvenes con un pico de incidencia de 2 a 14 años. Diversos estudios en USA, han determinado que la CSD es una enfermedad estacional, afectando a la población

principalmente en el otoño y el invierno, asimismo afecta más a pacientes que residen en regiones con clima cálido y húmedo, esto se ha atribuido a que en el hemisferio norte son estas las épocas en que es más estrecho y prolongado el contacto con las mascotas. En Connecticut se halló que la media de los pacientes era de 15 años (rango de 1 a 57 años).

Hasta 1998, en el Perú no existían estudios sobre el CSD, Rivera y Kruger estudian retrospectivamente 13 casos de CSD en el Hospital Naval, de ellos 69% fueron menores de 20 años, el 100% presentó adenomegalia y sólo un 54% presentó fiebre; en forma importante, 9/13 tuvieron coloración positiva para Wharthin Starry. Paralelamente en un estudio prospectivo realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, Huarcaya evalúa a un número importante de pacientes con CSD, detectando 43 pacientes con criterio sólido de esta enfermedad, siendo la media de 11.6 años (rango 1-63 a), el 83.6% tuvo contacto con los gatos y el 63% refirió alguna mordida o arañazo por gatos

En 1996, Abarca en Chile reporta 10 casos de CSD, siendo las edades 6 a 13 años. También existen varios reportes de escasos casos en Brasil, Costa Rica, Argentina, Chile, Venezuela, algunos son casos típicos y otros atípicos del CSD.

En 1998 se reportó el primer caso de CSD en Taiwan 1998 y en forma interesante Karpathios en 1998 reporto 18 niños con CSD en Grecia.

TRANSMISIÓN

Se reconoce como factores de riesgo para tener CSD: el poseer un gato, sobre todo si este es menor de un año, ser arañado o mordido por este, así como el hecho que este presente pulgas.

El gato doméstico ha sido propuesto como el vector y reservorio de *Bartonella henselae*, infectando a los humanos directamente por arañazos, mordeduras, o lamidos o indirectamente por medio de un vector artrópodo.

Se ha reportado en varias zonas de Norteamérica una seroprevalencia para anticuerpos anti *B. Henselae* en más de 50% de los gatos estudiados.

Chomel estudiando 205 gatos determino bacteremia a *B. henselae* en 39% de los gatos estudiados.

En Suiza, en 1997, Glaus estudia 728 gatos y encuentra un 8.3% de seroprevalencia para *B. henselae*.

En Noruega, Bergmans estudio 113 gatos y encontro 50% de seropositividad para *B. henselae*.

Los gatos pueden presentar bacteremia por *B. Henselae* asintomática por meses y años.

En 1997, Heller en Francia 18% de 94 gatos callejeros con bacteriemia por *B. henselae* tipo I, 19.1% bacteriemia por *B. henselae* tipo II, y 16% bacteriemia por *B. clarridgeae*.

Un estudio señala que la pulga del gato

(*Ctenocephalide felis*) está relacionada con la transmisión de la enfermedad. Se ha encontrado que las pulgas son agentes hematófagos y que la *B. henselae* tiene un requerimiento por componentes sanguíneos, lo cual satisface a partir de la sangre ingerida por la pulga, permitiendo la multiplicación de estos organismos en el sistema digestivo de la pulga, explicando el rol de este artrópodo en la infección del gato.

CLÍNICA

La enfermedad afecta predominantemente niños y cursa en forma benigna y autolimitada, la Enfermedad tiene dos patrones el clásico y los cuadros atípicos.

La casi totalidad de pacientes afectados por el CSD son pacientes inmunocompetentes, pero hay casos, como un transplantado renal, que recibió prednisona, ciclosporina y azatriopina, el cual desarrolló nódulos pulmonares, lesión esplénica y adenopatía retroperitoneal; también ocasionalmente se ha reportado pacientes con VIH y CSD. El cuadro clínico típico se caracteriza por la presencia de una lesión cutánea producida por la mordedura o arañazo del gato y luego se produce una linfadenomegalia crónica que luego de varios semanas o meses desaparece, es decir es una enfermedad de curso benigno que se autolimita sola.

Carrithers y otros autores, estudiando 1200 pacientes encontraron que el 81% de los casos ocurren en personas menores de 21 años y la enfermedad se autolimita entre 6 a 12 semanas.

Tres a diez días después de la inoculación (arañazo, mordedura del gato) se produce la inoculación dérmica, siendo la lesión cutánea de tipo papular o pustular; la cual es de 0.5-1 cm de diámetro, luego de algunos días (1-3 semanas) se forma una costra, luego de dos semanas de la inoculación aparecen adenomegalias de tipo regional, siendo las zonas axilar, cervical y submandibular las más afectadas; con menos frecuencia, la adenopatía compromete los ganglios inguinales, femorales, epitrocleares o periauriculares. Los ganglios al inicio son blandos y firmes, la mayoría de los pacientes poseen una linfadenomegalia solitaria (85%), la linfadenomegalia sistémica es muy excepcional. La adenomegalia demora en resolverse varios meses, se ha reportado hasta 24 meses. En algunos pacientes el ganglio tiende a supurar (10%). Sólo una minoría presenta fiebre mayor de 38°C (9%) y algunos se quejan de malestar general, pérdida de peso, náuseas, vómitos y esplenomegalia.

Las lesiones curan sin dejar cicatriz alguna, los diversos antibióticos no alteran la historia natural del CSD.

En nuestra serie de 43 pacientes el 69% tuvo fiebre, cefalea 28% malestar 55%, adenomegalia cervical derecha 29%, adenomegalia axilar derecha 18%, hepatomegalia 20%, dos pacientes presentaron conjuntivitis y un caso osteomielitis.

En 1996, Abarca en Chile, de los 10 pacientes con CSD, siete fueron masculinos y 9 con historia de arañazo del gato y uno de mordedura. Sólo 3 tuvieron fiebre mayor de 39°C, 10 presentan linfadenomegalia, 4 a nivel preauricular, 2 axilares, 2 inguinales y 2 a epitrocleares. Dos presentaron síndrome de Parinaud, y en dos pacientes se detectó lesiones tipo granuloma esplénico (ecografías). De las cuatro biopsias ganglionares realizadas, el cuadro histológico fue de linfadenitis granulomatosa, y solo un caso tuvo Whartin Starry +, la serología positiva para *B. henselae* vario entre 1/64 a 1/8192.; todos ellos evolucionaron favorablemente.

Los cuadros atípicos incluyen la conjuntivitis oculoglandular de Parinaud, cuadros de encefalitis, mielitis, neuropatía periférica, retinitis uni o bilateral, parálisis periférica facial, eritema nodoso, osteomielitis, hepatitis granulomatosa, esplenitis granulomatosa(85), artritis, masa mediastinal, pleuresia y fiebre de origen oscuro, etc.

En un trabajo en Argentina, de los dos casos publicados uno tuvo neumonitis con evolución favorable, en ese mismo país otro caso de una niña de 6 años que tuvo fiebre prolongado y una imagen radiológica de neumonitis, la cual tuvo una evolución favorable.

En 1996, Yamashita en Brasil reporta un paciente con Síndrome de Parinaud que tuvo reacción + para *B. henselae* a través del IFI, y en otro reporte Natour en Brasil comunica un caso con artralgias mas CSD.

El compromiso neurológico por CSD ocurre en cerca del 2%, así Lewis en 1986 describió 38 pacientes, 34 con cuadro de encefalopatía y 4 con compromiso mielopático; en 1991 Carithers y Margileth reportan 61 casos con encefalopatía por arañazo de gato. 46% tuvieron convulsiones, 40% tuvieron comportamiento agresivo, 50% con fiebre mayor de 38.2. Los 61 pacientes se recuperaron durante el primer año y ninguno presento secuela neurológica permanente. Armengolj reporta varios casos de status epileptico asociado al CSD.

En 1997, Bruckert reporta en un paciente con trasplante renal, la presencia de una lesión osteolítica esternal producido por la *B. henselae*.

Laboratorio del CSD

El cultivo de la *B. henselae* es muy difícil de realizar, algunos trabajos han aislado el germen en solo 1-2%, cuando se la cultiva a 35°C, la colonia es de color blanquecina, rugosa, opaca y adherida al cultivo, lo que dificulta sacarlo. En algunos pacientes sin compromiso sistémico en cambio cuando se ha usado el PCR se ha tenido hasta un 96% de sensibilidad.

El CDC esta empleando la técnica de IFI para detecta anticuerpos IgG e IG M, los cuales tambien tienen alta

sensibilidad. Otros estudios usando IFI presentaron una sensibilidad del 84% y una especificada del 96%, así un estudio revelo que titulos mayores de 1/64 para IgG dieron positividad en 84% (38/45) de pacientes con CSD. La sensibilidad es variable en el CSD, así Maurin sostiene que sus estudios serológicos tienen sensibilidad variables entre 50 a 95 %. Maurin describe que lo casos típicos de CSD pueden no detectarse mediante anticueros anti *B.henselae* hasta 10 a 15 % de casos.

Los estudios serológicos tienen algunas limitaciones, así los pacientes inmunosuprimidos no producen adecuados anticuerpos y por ello en ellos los titulos pueden no ayudar.

La histopatología del CSD de los ganglios afectados en el caso típico se caracteriza al inicio por la presencia de una hiperplasia linfoide con proliferacion arteriolar, al progresar se desarrolla produce la necrosis en forma de placas claras con histiocitos y polimorfonucleares. Las celulas histiodes de esta zona toman la apariciencia de celulas epitelioides y se disponen empalizadas con algunas celulas gigantes multinucleadas conformando granulomas, estan se disponen en lineas curvas las cuales confluyen formando Abscesos estelares (granuloma con necrosis central) y posteriormente se describe la formación de múltiples microabscesos, el cuadro histológico se puede confundir con TBC, LGV, Tularemia, Brucella, debido a la formacion de granulomas caseosos, microabscesos e hiperplasia folicular.

Se ha empleado la coloración de Warthin Satarry como un método para detectar *Bartonella* spp, pero que no llega al 100%.

Anderson y Relman usando técnicas de ampliación genómica usando el PCR detectan DNA de la *Bartonella* en la biopsia del tejido.

TRATAMIENTO

Estudios de sensibilidad de la *Bartonella henselae* han demostrado que esta bacteria es sensible in vitro a gentamicina, ciprofloxacina, doxiciclina, azitromicina, pero para esta entidad se han usado diversos antibióticos como: cotrimoxazol, gentamicina, ciprofloxacina, rifampicina, doxiciclina, con pobres resultados. Pero existe un estudio retrospectivo de 268 pacientes afectados por el CSD en el que se demostró buena eficacia en el control del CSD cuando se uso el cotrimoxazol, rifampicina, ciprofloxacina y gentamicina.

El uso de diversos antibióticos en los gatos, encontró que la mejor respuesta fue con doxiciclina, siendo superior a la amoxicitina y ciprofloxacina.

Ultimos reportes usando azitromicina publicado por Bass, revelan que su empleo redujo en forma significativa el volumen del ganglio afectado.

Algunos recomiendan usar antibióticos para pacientes que presentan solo enfermedades severas del CSD.

BIBLIOGRAFIA

1. Abarca K, Vial P, Rivera M, García B, Oddo D, Prado D, Ferrer G. Infección por bartonella henselae en pacientes inmunocompetentes: enfermedad por arañazo de gato. Infección por bartonella henselae en inmunocompetentes patients: CSD. Rev méd Chile 124(11):1341-1349, 1996.
2. Ahsan N, Holman MJ, Rilet TR, Abendroth CS, Langhoff EG, Yang HC. Peliosis hepatis due to Bartonella henselae in transplantation a hemato-hepato-renal syndrome. Transplantation 15, 65 (7):1000-3, 1998.
3. Amano Y, Rumbica J, Knobloch J, Olson J, Kron M. Bartonellosis in Ecuador, serosurvey and current status of cutaneous verrucous disease. Am J Trop Med Hyg 57:174-179, 1997.
4. Anderson B, Neuman M. Bartonella spp as Emerging Human Pathogens. Clin Microb Rev (10) 2:203-219, 1997.
5. Arias-Stella J, Lieberman PH, García Cáceres U, et al. Verruga peruana mimicking malignant neoplasm. Am J Dermatopathol 9:279-291, 1987.
6. Arias Stella J, Bravo F, et al. Angiomatosis bacilar en el Perú. Una nueva forma de Bartonellosis que es necesario diferenciar de la Verruga Peruana. Folia Dermatológica, 1996.
7. Arvand M, Wendi C, Regnath U, Ulrich R, Hahn H. Characterization of Bartonella henselae isolated from bacillary angiomatosis lesions in a human immunodeficiency virus-infected patient in Germany. Clin Infect Dis 26(6):1296-1299, 1998.
8. Armengol J, Hendley G. Cat-scratch disease encephalopathy: A cause of Status epilepticus in school-aged children. J Pediatr 134(5):635-8, 1999.
9. Arrese Estrada J, Piarard G. Factor XIII a positive dendrocytes and the dermal microvascular. Unit Dermatol 180:51-53, 1900.
10. Arrese Estrada J, Maguñá C, Piarard G. La Verruga Peruana: pasado, presente y futuro. Piel 7 (7):350-353, 1992.
11. Avila M, Avila C, Odio C, Jangezicht I. Enfermedad por arañazo de Gato. Acta pediátr. costarric 9(3):114-6, 1995.
12. Bass JW, Vincent JM, Person DA. The expanding spectrum of Bartonella infections. I. Bartonellosis and trench fever. Pediatr Infect Dis J, 16:2-10, 1997.
13. Bass J, Vincent J, Person D. The expanding spectrum of Bartonella Infections: II. Cat Scratch disease. Pediatr Infect Dis J 16:163-179, 1997.
14. Bass JW, Freitas BC, Sisler CL, Chan DS, Vincent JM, Person DA, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of Azithromycin for treatment of cat scratch disease. Ped. Inf. Dis. 17(16): 447-452, 1998.
15. Bergmans AM, de Jong CM, van Amerongen G, Schot CS, Schouls LM. Prevalence of Bartonella species in domestic cats in The Netherlands. J Clin Microbiol 35(9):2256-2261, 1997.
16. Birles, R.J., Harrison TG, Sanders N. A., Molyneux D.H., Proposals to unify the genera Grahamella and Bartonella, with descriptions of Bartonella talape comb. nov., Bartonella peromyseae comb. nov., and three new species, Bartonella grahamii sp. nov., Bartonella tylorii sp. nov., and Bartonella doshaiae sp. nov.. Int J. Syst. Bacteriol 45:1-8, 1995.
17. Brenner, D.J., O'Connor S.P., Winkler H.H., Steigerwalt A.G. 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 43:777-786, 1993.
18. Breitschwerdt EB, Kordick DL, Malarkey DE, Keene B, Hadfield TL, Wilson K. Endocarditis in a dog due to infection with a novel Bartonella subspecies. J Clin. Microbiol 33:154-160, 1995.
19. Bruckert F, De Kerviler E, Zagdanski AM, Molina JM, Casin J, Guemazi A, Bedrossian J, Fritja J. Sternal abscess to Bartonella (Rochalimaea) henselae in a renal transplant patient.
20. Cáceres H, Rodríguez J, Bravo F, Maguñá C. Verruga Peruana an infectious endemic angiomatosis. Crit Rev Oncog 6:47, 1995.
21. Carithers HA. Cat-scratch disease. An overview based on a study of 1,200 patients. Am J Dis Child 139:1124-1128, 1985.
22. Carithers HA, Margileth AM. Cat-Scratch disease: Acute encephalopathy and other neurologic manifestations. Am. J Dis Child 145:98, 1991.
23. Casim G, Neumayer M, Zacchino G, Mondino V, Hofert A. Linforreticulosis benigna: enfermedad por arañazo de gato. Arch argent. dermatol. 47(4): 187-9, 1997.
24. Cooper P, Gudorian R, Paredes W, Daniel R, Perera D. Bartonellosis in Zamora Chichipe province in Ecuador. Trans Royal Soc Trop Med 90, 241-243, 1996.
25. Chomel BB, Abbott RC, Kasten RW, et al. Bartonella henselae prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. J Clin Microbiol 33:2445-2450, 1995.
26. Daly, JS, Werthington MG, Brenner D J, Moss CW, Hollis DG, et al. Rochalimaea elizabethae sp. nov. Isolated from a patient with endocarditis. J. Clin. Microbiol 31:872-881, 1993.
27. Dodi I, Iughetti L, Nasi S, Rossi C, Caselli G, Malvoicini R. Atypical cat-scratch disease: a case report of splenic granulomatosis. Pediatr Med Chir 19(2):143-4, 1997.
28. Drancourt M, Maimardi JL, Brouqui P, Vandenesch F, Carta A, Lehnert F, et al. Bartonella (Rochalimaea) quintana endocarditis in three homeless men. N Engl J Med. 332:419-423, 1995.
29. García-Cáceres, García F. Bartonellosis, an immunodepressive disease and the life of Daniel Alcides Carrión. Supplement 10 Amer J Clin Pathol 95(4): 58-66, 1991.
30. Glaus T, Hofmann-Lehmann R, Greene C, Glaus B, Wolfensberger C, Lutz H. Seroprevalence of Bartonella henselae infection and correlation with disease status in cats in Switzerland. J Clin Microbiol. 35(11):2883-2885, 1997.
31. Gomes CD, Sakano E, Melo R R. Doença da arranhadura do gato: diagnóstico diferencial de tumores cervicais? Cat-scratch disease: differential diagnosis of cervical masses. Rev. bras. otorr. 57(2):76-80, 1991.
32. Gotuzzo E, Maguñá C. Treatment of bartonellosis (letter). J Travel Med 2:278, 1995.
33. Gray G, Angulo A, Thomson S, et al. An epidemic of Oroya fever in the Peruvian andes. Am. J. Trop Med Hyg 42(3):215 - 221, 1990.
34. Guerra H. Bartonellosis. Libro Microbiología: Mecanismos de las enfermedades infecciosas. Segunda edición, 1994 pp:390-397.
35. Herane Herane MI, Cofre de Beza J, Ancic X. Enfermedad por arañazo de gato/Cat scratch disease. Dermatología (Chile) 10(3):219, 1994.
36. Karpathios T, Golphtinos C, Psychou P, Garoufi A, Papadimitriou A, Nicolaidou P. Cat scratch disease in Greece. Arch Dis Child 78(1):64-6, 1998.
37. Hensel, D. M. Slater L.N. The Genus Bartonella. Clin Microb News 77(2): 9-16, 1995.
38. Huaracaya E. Enfermedad del arañazo del gato en el Perú. Aspectos epidemiológicos, microbiológicos y serológicos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. 1998-1999 Tesis de bachiller UPCH.
39. Jacobs RF, Schultz GE. Bartonella henselae as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. Clin Infect Dis 26(1):80-84, 1998.
40. Knobloch J, Solano I, Alvarez O, Delgado E. Antibodies to Bartonella bacilliformis as determined by fluorescence antibody test, indirect haemagglutination and ELISA. Trop Med Par 36:183-185, 1985.
41. Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, et al. Isolation of Rochalimaea species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. N Engl J Med 327:1625, 1992.
42. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. Rochalimaea henselae infection, a new zoonosis with the domestic cat as reservoir. JAMA 271:531-535, 1994.
43. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido MA, Whitfield MJ, Chen FM, Berger TG, Rodriguez-Barradas MC, Leboit PE, Tappero JW. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. N Engl J Med 25:337(26):1916-7, 1997.
44. Koehler J. Bartonella - an Emerging Human Pathogen. Emerging Infections J, Chapter 10:147-163, 1998.
45. Kordick DL, Swaminathan B, Greene CE, Wilson KH, Whitney AM, O'Connor S, Hollis DG, Matar GM, Steigerwalt AG, et al. Bartonella vinsonii subsp. berkhofii subsp. nov., isolated from dog Bartonella vinsonii subsp. vinsonii; and emended description of Bartonella vinsonii. Int. J. Sys Bacteriol 46:704-709, 1996.
46. Kordick DL, Hilyard EJ, Hadfield TL, Wilson KH, Steigerwalt A.G, Brenner DJ, Breitschwerdt EB. Bartonella clarridgeiae, a newly recognized zoonotic pathogen causing inoculation papules, fever, and lymphadenopathy (Cat Scratch Disease). J Clin Microb 35:1813-1817, 1997.
47. La Scola B, Musso D, Raoult D. Infections Humaines dues aux bactéries du genre Bartonella revue Française des laboratoires 291:153-159, 1997.
48. Larralde de Luna M, Crespi H G, Morales M S, Carrillo A. Rev. Argent. dermat, 69(2):138-41, 1988.
49. Lawson PA, Collins MD. Description of Bartonella clarridgeiae sp. nov. isolated from the cat with Bartonella henselae septicemia. Med Microbiol Lett 5:64-73, 1996.
50. Lee SC, Fung CP, Lee N, Shieh WB. CSD caused by Bartonella henselae: the first case report in Taiwan. J Formos Med Assoc 97(8):569-572, 1998.
51. Leonard J. Daniel Carrión y la enfermedad que lleva su nombre. Bol Of Sanit Panam 113 (1):35-43, 1992.
52. Loutit J. Bartonella infections. Current Clinical Topics in Infectious Diseases. 269-290, 1998.
53. Llanos Cuentas, A, Maguñá C, Warrel D.A. bartonellosis Internal Medicine Oxford University Press vol 1, 1996, pp:773-776.
54. Maguñá C, Gotuzzo E. La Enfermedad de Carrión. Rev Enf Inf Microb Clin. España, 6:432-435, 1988.
55. Maguñá C. Estudio de 145 casos de Bartonellosis humana, doctoral Thesis. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima Perú, 1993.
56. Maguñá C, Gotuzzo E, Carcelén A, Salinas C, Cok J, Recavarren S, Busalfe A. Compromiso gastrointestinal en la Bartonellosis o enfermedad de Carrión. Rev Gastr Perú (17): 31-43, 1997.
57. Maguñá C, Gotuzzo E. Verruga Peruana o Enfermedad de Carrión. Libro Pediatría Meneghelloo Chile, cuarta edición. Editorial Medica panamericana, tomo 1, 1997, pp:930-932.
58. Maguñá C. Bartonellosis o Enfermedad de Carrión (Libro). Nuevos

aspectos de una vieja enfermedad AFA. Editores importadores S.A.Lima, Perú. Primera Edición, 1998.

60. Maguina C, Garcia P, Gotuzzo E, Cordero L, Spach D, Cordero L. Bartonellosis (Carrion's disease) in the modern era (in press)
61. Margileth AM. Antibiotic therapy for cat scratch disease: clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 11:474-478,1992.
62. Maurin M, Raoult D. Bartonella (Rochalimaea) quintana infections. *Clin Microb Rev* 9:273-292,1996.
63. Maurin M, Raoult D. Bartonella Infections diagnostic and management issues. *Current Opinion in Infectious Diseases* 11:189-193,1998.
64. Matteelli E, Spinetti A, Bonetti E, Graifenbergh, Carosi G. Short Report: Verruga Peruana in a Italian Traveler from Peru. *Am J Med Hyg* 50(2):143-144,020,1994
65. Montoya M, Maguina C, Ventosilla P, Vigo P, Caparo R, Baiceño E, Astorga L, Perez E, Guerra H. Brote de la enfermedad de Carrion en Cuzco. *Bolet Soc Per Med Int* 11:170-6,1998.
66. Moreno MJ. Angiomatosis bacilar *Archivos Dermatologicos* 43(3):147-174,1993
67. Natour J, Pereira C, Atra E, Castelo A, Montezzo L, Blum V, Nagliatti JC. Doença da arranhadura do gato com artrite. *Rev. bras. reumatol* 29(1):38-40,1989.
68. Ormerod LD, Skolnick KA, Menosky MM, Pavan PR, Pon DM. Retinal and chorioidal manifestations of cat-scratch disease. *Ophthalmology*, 105 (6):1024-1031,1998.
69. Perkoela LA, Geaghan SM, Yen TSB, Nishimura SL, Chan SP, et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatitis in association with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J. Med.* 323:1581-1586,1990.
70. Puntarie V. Grahamella in patients with TBC, Varicela and candidiasis. *Lancet* 343(5), 1994
71. Raoult DM, Fournier PE, Drancourt M, et al. Diagnosis of 22 new cases of Bartonella endocarditis. *Ann Intern Med* 125:646,1996
72. Recavarren S, Lumbreiras H. Pathogenesis of the verruga of Carrion's disease *Am J Pathol* 66:461-465,1972
73. Regnery RL, Anderson BE, Clarridge III JE, Steigerwalt AG, Rodriguez-Barradas M, Jones DC, Carr JH. Characterization of a novel Rochalimaea species, R Henselae sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. *J Clin Microbiol* 30:265-274,1992.
74. Rehn DA, Loutfi Js, Schmidt FM, Falkow S, Tompkins LS. The agent of bacillary angiomatosis- an approach to the identification of uncultures pathogens. *N Engl J* 323:1573-80,1990.
75. Rehn DA, Falkow S, Leboit PE, Perkoela LA, Min KW, Welch DF, Slater LN. The organism causing bacillary angiomatosis, peliosis hepatitis, and fever and bacteremia in immunocompromised patients. *N. Engl.* 324:1514,1991.
76. Rivera R. Enfermedad por CSD en el Centro Medico Naval, Lima. Peru. Tesis Bachiller UPCH, 1999.
77. Santos O, Moreira A M, Campello AM, Silva MR. Doença da arranhadura de gato ou linforreticulosis benigna. *An. bras dermatol* 70(2):119-122,1995
78. Slater LN, Welch DF, Hensel D, Coody DW. A newly recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. *N Eng J J. Med* 323:1587-1593, 1990.
79. Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, Larson AM, Coyle MB, Brenner DJ, Swaminathan, Matar GM, Welch DF, Root RK, Stamm WF. Bartonella (Rochalimaea) quintana bacteremia in innercity patients with chronic alcoholism. *N Engl J Med.* 332:424-428,1995.
80. Spach DH, Kanter AS, Daniels NA, et al. Bartonella (Rochalimaea) species as a cause of apparent "culture-negative" endocarditis. *Clin Infect Dis* 20:1044-7,1995.
81. Spach DH, Koehler JE. Bartonella-associated infections. *Infect Dis Clin North Am.* 12:137-55,1998
82. Stoler MI, Bonfiglio TA, Steibigel RB, Pereira M. An Atypical subcutaneous infection associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 80:714-718, 1983.
83. Schwartzman WA. Infectious due to rochalimaea. The expanding clinic spectrum *Clin Infect Dis* 30:1722-1727,1992.
84. Schwartzman W. Bartonella (Rochalimaea) Infections: Beyond cat scratch. *Annu Rev Med* 47:355-364,1996.
85. Schwartz Ra, Nychay SG, Jamniger Ck, Lambert WC. Bacillary angiomatosis: presentation of six patients, some with unusual features. *Br. J. Dermatol.* 136:60-65,1997.
86. Tompkins LS. Rochalimaea Infections, are they zoonoses? *Jama* 271(7):553-554,1994.
87. Torres JR, Sanders CV, Strub RL. Cat scratch disease Encephalopathy. *Jama* 240.15:1628,1978.
88. Tsukara M, Tsunoka H, Lino H, Ohmok, Murano I. Bartonella henselae infection from dog. *Lancet.* 352: 1682, 1998.
89. Walker D, Guerra H, Maguina C. Bartonellosis, Chapter 43 Tropical Infectious diseases, principles, pathogens and practice, textbook, 1998.
90. Walter Rs, Eppes Se. Cat scratch disease presenting with peripheral facial nerve paralysis *Pediatrics*; 101 (5): E13,1998
91. Welch D.E., Pickett D. A., Slater L.N., Steigerwalt A.G., Brenner D. J., Rochalimaea henselae sp. nov., a cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. *J Clin Microbiol* 30:275-280,1992.
92. Yamashita CA, Mielle A, Silhessarenko N, Baldacci E, Okay Y, Parraud syndrome caused by Bartonella henselae: case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 38(6):437-40, 1996.
93. Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, et al. Cat scratch disease in Connecticut, Epidemiology, risk factors and evaluation of a new diagnostic test. *New Eng J Med.* 329(1):8-12,1993
- controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 17(6):447-452,1998.
94. Zocchi de Tessandori, G A; Duflau J, Sisto L. Enfermedad por arañazo de gato presentación de un caso? Cat-scratch disease-report of a case. *Arch. argent. pediatr* 84(6) 365-7,1986