Endocarditis por *Bartonella henselae*. Presentación de un caso y revisión de la literatura

G. CILLA EGUILUZ, M. MONTES ROS, D. LÓPEZ GARCÍA*,
B. IRAOLA SIERRA*, V. ARAMBURU SORALUCE*

Servicio de Microbiología. Laboratorio Unificado de San Sebastián. *Servicio de Medicina Interna. Hospital Nuestra Señora de Aránzazu. Complejo Hospitalario de San Sebastián

BARTONELLA HENSELAE ENDOCARDITIS. REPORT OF A CASE
AND REVIEW OF THE LITERATURE

RESUMEN

Bartonella spp son bacilos Gran negativos aerobios, difíciles de aislar con los medios empleados habitualmente en los laboratorios, considerados patógenos humanos emergentes. Desde 1993, tres especies del género *Bartonella* (*B. quintana*, *B. henselae* y *B. elizabethae*) se han descrito como agentes causales de endocarditis bacteriana. En el presente trabajo se describe el caso de una paciente de 43 años, con valvulopatía previa de posible origen reumático y dueña de gatos, que sufrió una endocarditis infecciosa por *B. henselae* sobre válvula aórtica. La paciente presentó un título de IgG frente a *B. henselae* de 1/4096 y de 1/256 frente a *B. quintana* detectándose IgM frente a ambas bacterias a título débil (1/64 y 1/32 respectivamente). La paciente fue tratada con antibióticos durante 12 semanas y sometida a recambio valvular ante la grave lesión existente en la válvula aórtica. En tejido endocárdico procedente de la válvula escindida se detectó DNA de *B. henselae* (reacción en cadena de la polimerasa). La evolución clínica fue buena.

El diagnóstico de infección por *Bartonella spp* debe ser considerado en todos los pacientes con endocarditis infecciosa y hemocultivo negativo, y en particular *B. henselae* en pacientes con valvulopatía previa y contacto habitual con gatos.

PALABRAS CLAVE: *Bartonella henselae*. Endocarditis. Inmunofluorescencia indirecta. Reacción en cadena de la polimerasa.

ABSTRACT

Bartonella spp are small Gram-negative rods, aerobic and highly fastidious. They are difficult to culture, in the routine bacterial cultures. They are considered as emergent human pathogens. Since 1993, three species of *Bartonella* (*B. quintana*, *B. henselae*, and *B. elizabethae*) have been described as causative agents of infectious endocarditis. In this paper we describe the case of a 43 year-old woman with a previous valvular heart disease, probably of rheumatic origin, owner of cats, that suffered an infectious endocarditis by *Bartonella henselae* in the aortic valve. This patient presented IgG titers against *B. henselae* of 1/4096 and against *B. quintana* of 1/256. She also had low IgM titers against *B. henselae* and *B. quintana*: 1/64 and 1/32, respectively. The patient received antibiotics for 12 weeks and suffered a valvular replacement due to the severe lesion on the aortic valve. On the endocardic tissue of the removed valve DNA of *B. henselae* was detected (polymerase chain reaction-based assay). Clinical evolution of the patient was good.

Diagnosis of *Bartonella spp* infection must be considered in every patient with infectious endocarditis and negative blood cultures, and particularly *B. henselae* in patients with previous valvular heart disease and regular contact with cats.

KEY WORDS: *Bartonella henselae*. Endocarditis. Indirect Immunofluorescence. Polymerase chain reaction.

Cilla Eguiluz G, Montes Ros M, López García D, Iraola Sierra B, Aramburu Soraluze V. Endocarditis por *Bartonella henselae*. Presentación de un caso y revisión de la literatura. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 255-258.

INTRODUCCIÓN

En la era antibiótica, la endocarditis infecciosa sigue siendo una enfermedad relativamente frecuente que puede acabar con la vida del paciente (1). Estudios recientes efectuados en Europa han registrado una incidencia anual de entre 1,9 y 5,9 casos por 100.000 habitantes (2-4). Aunque las mejoras diagnósticas introducidas en las últimas décadas han causado una disminución en el número de casos de endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo, este número sigue siendo llamativo. Probablemente, la mayor parte de los casos de endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo que ocurren en pacientes sin antibioterapia previa, están causadas por bacterias de crecimiento difícil o microorganismos no bacterianos.

Bartonella spp son bacilos gran negativos aerobios, difíciles de aislar con los medios empleados habitualmente en los laboratorios, considerados patógenos humanos emergentes (5,6). Nuevas técnicas de Microbiología Molecular han permitido reconocer que estos microorganismos son causa de diversas enfermedades como la enfermedad por arañazo de gato, septicemias, angiomas bacilares, peliosis hepática etc. (5,6). En 1993, tres especies del género *Bartonella* (*B. quintana*, *B. henselae* y *B. elizabethae*) se describieron por primera vez como agentes causales de endocarditis bacteriana (7-9). En el presente trabajo se describe un nuevo caso de endocarditis infecciosa por *B. henselae*, siendo revisados los casos referidos con anterioridad.

Trabajo aceptado: 31 de Octubre de 1999

Correspondencia: Gustavo Cilla Eguiluz. Servicio de Microbiología. Hospital NS Aránzazu. 20080 San Sebastián.

CASO APORTADO

Se trató de una mujer de 43 años, con antecedente de valvulopatía aórtica de probable origen reumático. Entre los antecedentes epidemiológicos destacaba que la paciente era habitante de caserío y tenía contacto habitual con animales, entre ellos gatos. Ingresó en el hospital en Marzo de 1998 por fiebre intermitente de 6 semanas de evolución y emisión de orinas oscuras desde un mes antes. Durante la exploración, la paciente estaba sudorosa y febril (37,7° C), con palidez cutánea, frecuencia cardíaca de 120 pulsaciones por minuto y auscultación cardiopulmonar rítmica con soplo sistólico rudo en foco aórtico. En el análisis de sangre practicado al ingreso destacaba una VSG de 99 mm/h, con hematocrito de 25% y hemoglobina de 8,64 gr/l, siendo normal el resultado de las pruebas hematológicas y bioquímicas. En la radiografía de tórax se observó cardiomegalia. El ecocardiograma mostró un ventrículo izquierdo con hipertrofia, destacando válvula aórtica engrosada, calcificada, con pequeñas masas muy ecogénicas (vegetaciones) que funcionaba como una doble lesión aórtica con estenosis predominante y grave e insuficiencia aórtica moderada. En la ecografía transesofágica se visualizó insuficiencia mitral ligera y pequeñas masas en la valva septal. El estudio hemodinámico reveló lesión aórtica doble grave. No se apreció insuficiencia mitral ni imágenes sugestivas de abscesos.

Los hemocultivos obtenidos de esta paciente fueron negativos, tanto el frasco aerobio como el anaerobio, tras incubación durante 1 mes (Bactec 9240, Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, USA). En una muestra de suero extraída en los primeros días del ingreso se observó un título de IgG frente a *B. henselae* de 1/4096 y de 1/256 frente a *B. quintana* (Bartonella IFA IgG, MRL Diagnostics, Cypress, USA). Tras absorción de las IgG con anti-IgG humana (RF Absorbens, Boehringerwerke, Munich, Alemania) se detectó IgM frente a *B. henselae* y *B. quintana* a título débil, 1/64 y 1/32 respectivamente (Bartonella IFA IgM, MRL Diagnostics, USA). No se detectaron anticuerpos frente a *Coxiella burnetii*, *Chlamydia trachomatis*, *C. psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp, *Salmonella* spp, observándose reactividad débil frente a *C. pneumoniae* (IgG=1/64). La paciente fue tratada inicialmente con ampicilina y gentamicina. Ante los resultados serológicos obtenidos y con la sospecha de endocarditis por *B. henselae* se cambió el tratamiento a ciprofloxacino y doxiciclina observándose buena evolución clínica. A las seis semanas de comenzado el tratamiento y ante la grave lesión existente en la válvula aórtica se realizó el recambio valvular por prótesis mecánica. El tratamiento antibiótico se prolongó durante 6 semanas más, estando en la actualidad (14 meses después del episodio de endocarditis) la paciente asintomática.

El examen anatomopatológico de la válvula aórtica mostró fibrosis, calcificación e infiltración leucocitaria multifocal. De las muestras de tejido endocárdico (válvula aórtica reseçada) se extrajo DNA (QIAamp tissue kit, Qiagen, Alemania) que se usó en una prueba de reacción en cadena de la polimerasa empleando los cebadores descritos por Anderson et al (10), que amplifican DNA de *B. quintana* y *B. henselae* produciendo un fragmento de 414 pares de bases. La hibridación del fragmento amplificado con las sondas RQ1, RH1 y RE1 específicas de las tres especies referidas de *Bartonella* fue positiva en este caso sólo con la sonda específica de *B. henselae*.

DISCUSIÓN

En un estudio efectuado a nivel nacional en 1991 en Francia, el 14% de los casos de endocarditis infecciosa tuvieron hemocultivo negativo (11). Sólo el 48% de estos pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo.

Los principales agentes conocidos de endocarditis con hemocultivo negativo son *Coxiella burnetii* y *Bartonella* spp.

De las 11 especies descritas por el momento en el género *Bartonella*, tres se han reconocido como agentes de endocarditis en humanos (7-9). En un estudio multicéntrico internacional se ha estimado que *Bartonella* spp es el agente causal de un 3% de las endocarditis (12). En otro estudio publicado recientemente se ha encontrado que *Bartonella* spp fue responsable de 38 de 369 casos de endocarditis con hemocultivo negativo investigados (13). Actualmente sabemos que muchos de los casos de endocarditis en los que se consideró a *Chlamydia* spp como agente causal en base al diagnóstico serológico estaban causados por *Bartonella* spp, dadas las reacciones serológicas cruzadas que se producen entre ambos géneros de bacterias (12,14). *B. quintana*, *B. henselae* y *B. elizabethae* se han implicado en endocarditis infecciosas, si bien la última especie de modo excepcional, habiéndose referido un solo caso (9). El sustrato epidemiológico de las dos primeras entidades parece ser diferente. La endocarditis por *B. quintana* afecta especialmente a personas sin hogar y/o alcohólicos, sin afectación valvular previa conocida; Por el contrario, *B. henselae* afecta especialmente a personas con valvulopatía previa (válvula nativa) y que conviven o tienen contacto con gatos (12).

B. henselae fue el agente causal de la endocarditis motivo de este trabajo, siendo éste, que nosotros sepamos, el primer caso descrito en nuestro país de endocarditis por este agente. En la revisión bibliográfica efectuada hemos encontrado 10 casos de endocarditis por *B. henselae* publicados en otros países con anterioridad (8,12,15-18). La paciente objeto de este trabajo presentaba los dos factores de riesgo referidos para endocarditis por este agente dado que la infección había asentado sobre un tejido valvular ya afectado y además poseía varios gatos. De los 10 casos revisados, 7 tenían valvulopatía previa. La válvula aórtica fue afectada en el caso aquí referido y en todos los revisados (Tabla I). El curso de la endocarditis por *B. henselae* es agresivo, habiéndose efectuado en la práctica totalidad de los casos (9 de los 10 casos referidos), como en el caso aquí descrito, el tratamiento quirúrgico con reemplazamiento valvular. La mayor parte de los casos descritos y también el caso motivo de este trabajo, tenían el antecedente de poseer o tener contacto con gatos. El reservorio y principal fuente para el hombre de *B. henselae* parece ser el gato, siendo el estado de portador más frecuente en gatos jóvenes y gatos callejeros. En algunos estudios, el 40% de los gatos estudiados eran portadores de esta bacteria. La transmisión del gato al hombre se produce por medio de arañazos, mordeduras, lametones o bien posiblemente por picaduras de sus pulgas (*Ctenocephalides felis*) o garrapatas (5,6).

El diagnóstico de infección por *Bartonella* spp debe considerarse en todos los pacientes con endocarditis infecciosa y hemocultivo negativo. El diagnóstico serológico de endocarditis por *Bartonella* spp es sugerido en la mayor parte de los pacientes porque frecuentemente se observan títulos de anticuerpos específicos muy elevados (13). Sin embargo, como se ha referido antes, la reacción cruzada entre *Bartonella* spp y *Chlamydia* spp es habitual, siendo también frecuente la reacción cruzada entre *Coxiella burnetii* y *Bartonella* spp (en endocarditis por *Coxiella burnetii*), todos ellos agentes causantes de endocarditis infecciosa. Los menores

TABLA I

CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS DESCRITOS DE ENDOCARDITIS POR *BARTONELLA HENSELAE*

Ref	Sexo	Edad (años)	Gato*	Valvulopatía previa	Válvula afectada	IFI <i>B. henselae</i>	IFI <i>B. quintana</i>
8	V	59	No	No	Aórtica + tricúspide	No realizada	No realizada
15	V	41	Sí	Sí	Aórtica	1/32768	1/32768
16	V	22	Sí	Sí	Aórtica + tricúspide	1/12800	1/800
12	V	24	¿?	Sí	Aórtica	1/3200	1/400
12	M	81	¿?	Sí	Aórtica	1/1600	1/800
12	M	49	¿?	Sí	Aórtica	1/12800	1/400
12	V	41	¿?	No	Aórtica	0**	0
12	V	44	¿?	No	Aórtica	1/51200	1/6400
17	V	41	Sí	Sí	Aórtica	1/1600	1/3200
18	M	4	Sí	Sí	Aórtica	No realizada	No realizada
Presente caso	M	43	Sí	Sí	Aórtica	1/4096	1/256

*Posee gatos. **1/100 con antígeno del serotipo Marsella de *B. henselae*

títulos que se observan con los antígenos heterólogos o estudios de absorción de los sueros con los antígenos implicados permiten conocer normalmente el agente causal (14,19). La reacción serológica cruzada entre *B. quintana* y *B. henselae* es con frecuencia intensa, impidiendo conocer con seguridad la especie implicada, para lo que es necesario recurrir al aislamiento del agente o la detección de DNA (5). En 8 de los diez casos revisados se realizó IgG frente a ambas especies de *Bartonella* por IFI, cuadruplicando el título obtenido frente a *B. henselae* al de *B. quintana* sólo en 4 pacientes. En nuestro caso, el diagnóstico serológico no planteó problemas puesto que el título de anticuerpos frente a *Bartonella* fue elevado, no observamos reacción cruzada intensa con *Chlamydia spp* ni *Coxiella burnetii*, siendo sugestivo de infección por *B. henselae* dado que aunque se observó reactividad frente a *B. quintana*, ésta fue mucho menor. Otro problema del diagnóstico serológico es la existencia de al menos dos diferentes serovariedades de *B. henselae*. Los pacientes infectados con la segunda serovariedad (serotipo Marsella), descrita recientemente (16), pueden no generar anticuerpos detectables (o hacerlo a título débil) con los tests serológicos existentes, que emplean la variedad clásica de *B. henselae* (cepa Houston). Los problemas que plantea en ocasiones el diagnóstico serológico, y el difícil aislamiento de este agente indican que las pruebas de Microbiología Molecular puestas a punto recientemente constituyen un método de diagnóstico destinado a jugar un papel importante en

aquellas patologías en las que se considere a *Bartonella spp* como posible agente etiológico.

El tratamiento médico óptimo de la endocarditis por *B. henselae* es desconocido, dado que la experiencia existente con este agente es escasa y el tratamiento quirúrgico ha sido realizado en la práctica totalidad de los casos. Por otra parte, la interpretación de los estudios de susceptibilidad antibiótica efectuados *in vitro* no es fácil, habiéndose observado que *Bartonella spp* es sensible a muchos antibióticos cuando se emplean métodos basados en el cultivo en agar, pero sólo los aminoglucósidos son bactericidas cuando se emplean cultivos celulares (20). El tratamiento con un betalactámico y un aminoglucósido ha sido el más empleado, debiéndose considerar la instauración de un antibiótico con acción intracelular potente como las quinolonas, tetraciclinas, macrólidos, rifampicina, dado que *Bartonella spp* puede multiplicarse intracelularmente. En general, en las infecciones por *Bartonella spp* se aconseja una duración prolongada de la terapia, en prevención de recidivas (20).

En conclusión, pensamos que el caso aquí descrito confirma que es necesario estudiar el posible papel de *Bartonella spp* en todos los casos de endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo. Dado que sólo desde hace muy pocos años disponemos de recursos apropiados para efectuar el diagnóstico de infección por *Bartonella spp* es probable que el papel de este agente en la endocarditis haya sido infravalorado.

Bibliografía

- Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and Intravascular Infections. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases 4th ed. Churchill Livingstone Inc, New York 1995; 740-783.
- van der Meer, JTM, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patients characteristics. Arch Intern Med 1992; 152: 1863-1868.
- Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. Medicine 1995; 74: 324-339.
- Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. Eur Heart J 1995; 16: 394-401.
- Maurin M, Birtles R, Raoult D. Current Knowledge of Bartonella species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 487-506.
- Anderson BE, Neuman MA. Bartonella spp as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 203-219.
- Spach DH, Callis KP, Paauw DS, Houze YB, Schoenknec FD, Welch DF et al. Endocarditis caused by Rochalimaea quintana in a patient infected with human immunodeficiency virus. J Clin Microbiol 1993; 31: 692-694.

8. Hadfield TL, Warren R, Kass M, Brun E, Levy C. Endocarditis caused by *Rochalimaea henselae*. *Hum Pathol* 1993; 24: 1140-1141.
9. Daly JS, Worthington MG, Brenner DJ, Moss CW, Hollis DG, Weyant RS et al. *Rochalimaea elizabethae* sp. nov. isolated from a patient with endocarditis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 872-881.
10. Anderson BE, Sims K, Regnery R, Robinson L, Schmidt MJ, Goral S, et al. Detection of *Rochalimaea henselae* DNA in specimens from cat-scratch disease patients by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 942-948.
11. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Briancon S, Leport C, Canton P. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 501-506.
12. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, Marrie TJ, Etienne J, Cosserat J, et al. Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 646-652.
13. La Scola B, Raoult D. Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: a 5-year experience (1993-1998). *J. Clin. Microbiol* 1999; 37: 1899-1905.
14. Maurin M, Eb F, Etienne J, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella* and *Chlamydia* species: implications for diagnosis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2283-2287.
15. Holmes AH, Greenough TC, Balady GJ, Regnery RL, Anderson BE, O'Keane JC et al. *Bartonella henselae* endocarditis in an immunocompetent adult. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1004-1007.
16. Drancourt M, Birtles R, Chaumentin G, Vandenesch F, Etienne J, Raoult D. New serotype of *Bartonella henselae* in endocarditis and cat-scratch disease. *Lancet* 1996; 347: 441-443.
17. Breathnach AS, Hoare JM, Eykyn SJ. Culture-negative endocarditis: contribution of *Bartonella* infections. *Heart* 1997; 77: 474-476.
18. Baorto E, Payne M, Slater LN, Lopez F, Relman DA, Min K-W, St Geme III JW. Culture-negative endocarditis caused by *Bartonella henselae*. *J Pediatr* 1998; 132: 1051-1054.
19. La Scola B, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, and *Coxiella burnetii*. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2270-2274.
20. Raoult D. Infections humaines à *Bartonella*. *Presse Med* 1999; 28: 429-434.