

Bartonella henselae EN NIÑOS CON ADENITIS REGIONAL ATENDIDOS EN UN HOSPITAL NACIONAL DEL PERÚ, 2012

Edwin Miranda-Choque^{1,a}, Jorge Candela-Herrera^{1,b}, Javier Díaz-Pereda^{1,b}, Ana Fernández-Vega^{1,b}, Lenka Kolevic-Roca^{1,b}, Lilian Patiño-Gabriel^{1,c}, Pierre Chávez-Vereau^{1,c}, Maribel Díaz-Noche^{1,d}

RESUMEN

Con el objetivo de determinar la frecuencia de casos seropositivos a *Bartonella henselae* en niños con adenitis regional atendidos en un hospital nacional del Perú, se realizó un estudio trasversal en 106 niños con adenitis regional mayor de 1 cm de diámetro, de aparición aguda, con tiempo de enfermedad mayor de cinco días, atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño durante el año 2012. Se definió seropositividad para *B. henselae* mediante el examen de inmunofluorescencia indirecta, siendo positivos 86 niños (81,1%) con una mediana de edad de 7 años, rango de 5 a 11; en el análisis bivariado se encontraron como factores asociados, edad mayor de 5 años, antecedentes de fiebre, adenopatía mayor de 4 cm y reporte de contacto con gato. En conclusión, los niños con adenitis regional atendidos en este hospital de referencia nacional presentaron una frecuencia alta de serología positiva para *B. henselae*.

Palabras clave: *Bartonella henselae*; Enfermedad por rasguño de gato; Niño (fuente: DeCS BIREME).

Bartonella henselae IN CHILDREN WITH REGIONAL ADENITIS TREATED IN A PERUVIAN NATIONAL HOSPITAL, 2012

ABSTRACT

In order to determine the frequency of seropositive cases of *Bartonella henselae* in children with regional adenitis treated in a national hospital in Peru, a cross-sectional study was conducted in 106 children with regional adenitis greater than 1 cm in diameter. The sample was selected from patients aged 5-11 years seen at the National Institute of Child Health for acute onset of regional adenitis, with more than five days of symptoms. *B. henselae* seropositivity was defined by indirect immunofluorescence test. We found that 86 children (81.1%) were positive for *B. henselae*. The median age of the patients was 7 years. In the bivariate analysis, the following associated factors were found: aged 5 years, history of fever, lymphadenopathy greater than 4 cm and reported contact with cat. In conclusion, children with regional adenitis treated in this national referral hospital showed a high frequency of positive serology for *B. henselae*.

Key words: *Bartonella henselae*; Cat-scratch disease; Child (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por arañazo de gato es una zoonosis en la que dicho felino es el reservorio del agente etiológico denominado *Bartonella henselae*, bacilo pleomórfico gram negativo, intracelular con tropismo a los glóbulos rojos, la transmisión entre los gatos es a través de las pulgas (*Ctenocephalides felis*), y la transmisión a los humanos se da a través de contacto, especialmente con el arañazo⁽¹⁾.

En personas inmunocompetentes la manifestación típica es la adenopatía regional, siendo más frecuente en niños y adultos jóvenes, se describe una pápula en el sitio de inoculación (arañazo o mordedura) que precede

una a dos semanas antes de la adenitis regional; es de curso benigno y autolimitado; en cerca del 25% de los casos se observa una supuración espontánea de los ganglios comprometidos, y cerca del 30% se acompaña con fiebre y síntomas sistémicos⁽²⁻⁴⁾.

En el Perú, un estudio prospectivo de enfermedad por arañazo de gato reportó doce casos confirmados de un total de 43 sospechosos, dichos casos fueron diagnosticados mediante biopsia y serología, todos con adenopatía regional y una edad promedio de diez años⁽⁵⁾.

La *B. henselae* es una bacteria considerada de difícil cultivo, por eso requiere de exámenes serológicos, el

¹ Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

^a Médico infectólogo; ^b médico pediatra; ^c médico patólogo clínico; ^d licenciado en Tecnología Médica

Recibido: 14-02-14 Aprobado: 28-05-14

Citar como: Miranda-Choque E, Candela-Herrera J, Díaz-Pereda J, Fernández-Vega A, Kolevic-Roca L, Patiño-Gabriel L, et al. *Bartonella henselae* en niños con adenitis regional atendidos en un hospital nacional del Perú, 2012. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014;31(2):274-7.

más usado y recomendado por los CDC (Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU.) es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) pues detecta anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (Ig G) con una sensibilidad de 88-100% y una especificidad de 92-98%, también detecta inmunoglobulina M (Ig M), con sensibilidad que varía entre 71,4 y 95%^(6,7). Puede usarse también la biopsia de tejido con tinción de Warthin-Starry pero es poco específico y de bajo rendimiento^(8,9).

La enfermedad por arañazo de gato ha sido poco estudiada en el Perú, el presente trabajo tiene como objetivo determinar la frecuencia de casos seropositivos para *B. henselae* en niños con adenitis regional atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú.

EL ESTUDIO

Estudio de tipo trasversal, la población estuvo conformada por pacientes hospitalizados con diagnóstico de adenitis regional en los diferentes servicios del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), durante el periodo de enero a diciembre de 2012. Se obtuvo un tamaño muestral según una población total esperada de 500 niños con adenitis regional para el periodo de un año, una proporción esperada de 30%⁽⁵⁾, precisión del 8%, y un nivel de confianza de 95%, se empleó el programa Epidat 4; se obtuvo 93 pacientes, y se estudiaron, finalmente, 106 casos de adenitis regional.

Los criterios de inclusión fueron: adenitis regional mayor de 1 cm de diámetro, de aparición aguda con un tiempo de enfermedad mayor de 5 días. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con diagnóstico de neumonía, infección urinaria, enfermedad de Kawasaki o diagnóstico previo de alguna enfermedad del colágeno o neoplasias.

Se detectó inmunoglobulinas específicas en suero mediante la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI), según el inserto se consideró suero con reacción positiva a partir de una dilución de 1/100 para IgM y de 1/320 para IgG; se obtuvo estos resultados mediante el microscopio EUROSTAR II de la casa comercial EUROINMUN (Alemania). Se definió como caso de adenitis regional con serología positiva para *B. henselae* si los niños presentaban examen serológico con reacción positiva a inmunoglobulinas IgG o IgM específicas contra *B. henselae*.

Se recolectó la información en una ficha adecuada para el estudio mediante una entrevista; datos como edad, sexo, tiempo de enfermedad, localización de adenopatía, contactos con gatos, propietario del gato, lesiones por contacto por los gatos y pruebas de laboratorio;

además, hallazgos ecográficos de abdomen solicitados en quienes se sospechaban de enfermedad sistémicas como dolor abdominal, persistencia de fiebre o astenia. Se realizó un análisis según tipo de variables; con las variables continuas se realizaron análisis de tendencia central como la mediana y rango intercuartil, y con las variables discretas análisis de frecuencia. Se exploró un análisis estadístico comparativo mediante la U de Mann Whitney con las variables continuas y chi cuadrado con las variables discretas.

El personal médico del servicio de infectología brindó información a los padres y niños para obtener el consentimiento y asentimiento informado y así poder extraer las muestras sanguíneas. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del INSN.

HALLAZGOS

En el año 2012 se atendieron en el INSN 444 niños con adenitis regional, de los cuales se estudiaron a 106, de ellos resultaron con serología positiva para inmunoglobulinas G o M específica para *B. henselae* en 86 casos (81,1%), de los cuales 68 (79,1%) resultaron positivos para IgM, 84 (97,7%) resultaron positivas para IgG y 66 (76,7%) con ambas inmunoglobulinas.

La mediana de edad de los niños fue de 7 con un rango intercuartílico (RIQ) de 5 a 11 años; 44 (51,2%) fueron del sexo masculino; 33 (31,1%) pertenecían al grupo etario de menores de 5 años y 60 (56,6%) al de 5 a 11 años. El tiempo de enfermedad presentó una mediana de 10 días (RIQ 8-19); fiebre o antecedente de fiebre lo presentaron 58 niños (67,4%); el diámetro de la adenitis regional tuvo una mediana de 4 cm, siendo la localización axilar más frecuente y lo presentaron 45 niños (52,3%). La lesión de contacto con el gato fue la cicatriz de aspecto lineal compatible con el arañazo y lo presentaron 40 niños (47%); se observó una lesión tipo pápula, considerado como sitio de inoculación, en 25 niños (25,9%). Con respecto al tratamiento solo 49 (57%) recibieron antibiótico, azitromicina o doxiciclina (Tabla 1).

El 29,1% (25/86) de los casos de *B. henselae* fueron sospechosos de enfermedad sistémica, comprobándose en 16,3% (14/86) hepatitis granulomatosas, considerado esta como una presentación atípica.

En el análisis bivariado se halló que la presencia de niños con adenitis regional y serología positiva está asociada con una edad mayor de 5 años ($p=0,010$), tamaño de la adenopatía mayor de 4 cm ($p=0,002$), presencia de fiebre ($p<0,001$) y el reporte de contacto con gato ($p=0,037$).

Tabla 1. Resultados de serología para *Bartonella henselae* en niños con adenitis regional atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú 2012

	Serología positiva N=86 (%)	Serología negativa N=20 (%)	p
Perfil demográfico y clínico			
Edad*	7 (5-11)	4 (3-9)	0,041 [†]
Edad mayor de 5 años	57 (66,3)	7 (35,0)	0,010 [‡]
Sexo masculino (%)	44 (51,2)	10 (50,0)	0,925 [†]
Tiempo de enfermedad en días*	10,5 (8-19)	11 (7-45)	0,527 [‡]
Fiebre o antecedentes de fiebre	58 (67,4)	04 (20,0)	0,001 [‡]
Diámetro de adenopatía* (cm)	4 (3-4)	3 (2-4)	0,023 [‡]
Mayor de 4 cm	65 (75,6)	8 (40,0)	0,002 [‡]
Localización de adenopatía			
Axilar	45 (52,3)	10 (50,0)	0,523 [‡]
Cervical	19 (22,1)	7 (35,0)	0,117 [‡]
Inguinal	12 (14,0)	2 (10,0)	0,482 [‡]
EpitrocLEAR	6 (6,2)	0 (0)	0,275 [‡]
Otra	14 (16,3)	1 (5,0)	0,174 [‡]
Sitio de inoculación evidente			
Lineal	40 (47,0)	8 (40,0)	0,396 [‡]
Pápula	24 (25,9)	3 (15,0)	0,184 [‡]
Otras lesiones	22 (25,9)	3 (15,0)	0,525 [‡]
Sin lesión	24 (28,4)	6 (30,0)	
Exámenes de laboratorio			
Leucocitos (U·10 ³ ·mm ⁻³)*	8,5 (6,8-10,1)	8,5 (6,0-11,1)	0,875 [†]
Linfocitos (%)*	35,5 (27-46)	41,5 (23-67)	0,156 [†]
PCR (mg/L)*	1,8 (0,4-5,8)	1,1 (0,5-4,8)	0,961 [†]
Plaquetas (U·10 ³ ·mm ⁻³)	344 (310-433)	310 (319-371)	0,499 [†]
VSG (mm/h)	40 (33- 48)	35 (14-52,5)	0,425 [†]
TGO (U·L ⁻¹)	23 (19-29)	28 (20-43)	0,195 [†]
TGP (U·L ⁻¹)	20 (16-25)	23 (16-26)	0,630 [†]
Examen de ecografía			
	25	3	
Esplénicas**	14 (56,0)	0 (0,0)	
Hepáticas**	7 (28,0)	0 (0,0)	
Negativos	4 (16,0)	3 (100)	
Tratamiento antibiótico			
Azitromicina	43 (50,0)	5 (25,0)	
Doxiciclina	6 (7,0)	0 (0,0)	
Reporte de contacto con gatos			
	80 (93,0)	2 (10,0)	0,037 [‡]
Propiedad del gato			
Propio	57 (71,3)	1 (50,0)	
Vecino	14 (17,5)	1 (50,0)	
Desconocido	9 (11,3)	0 (0,0)	

* Mediana (rango intercuartílico), ** Imágenes nodulares hipo ecoicas,

† U de Mann whitney, ‡ chi cuadrado

DISCUSIÓN

Se reportan casos de *B. henselae* en niños con adenitis regional en una muestra amplia de casos. La frecuencia de serología positiva hallada fue superior a otros estudios en niños con adenitis sospechosa por *B. henselae* quienes reportan frecuencias de 40,4 hasta 73,6%⁽¹⁰⁻¹²⁾,

lo que debe ser considerado por el médico pediatra o de familia, por ser esta zoonosis un problema de importancia en salud pública con necesidad de estrategias en su prevención y control en el Perú.

Los médicos podrían sospechar de esta enfermedad si atienden un caso de adenitis regional con antecedentes de contacto con gato, considerando, además, el tiempo de enfermedad mayor de siete días; con una adenopatía que suele ser mayor de 4 cm llegando hasta los 10 cm, siendo la mayoría localizadas en zonas del cuello y la axila, con presencia o antecedente de fiebre, características reportadas en otros estudios^(3,4).

La mayoría de los casos con serología positiva para *B. henselae*, refieren haber tenido contacto con un gato conocido propio, sin embargo, se debe tener en cuenta también la exposición extradomiciliar por lo que sugerimos ampliar esta información epidemiológica al momento de realizar la historia clínica. No se debe olvidar en el estudio de adenitis regional el diagnóstico diferencial con las siguientes enfermedades, linfadenitis piógena, linfadenitis por micobacteria típica y atípica, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis, sífilis, VIH sintomático, enfermedad de Hodking y no hodking, histiocitosis y sarcoidosis⁽¹³⁾.

Con relación a la especificidad de la prueba que determina IgM e IgG para *B. henselae*, ha mostrado baja o nula reactividad cruzada con el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, *Toxoplasma gondii* y *Chlamydomphila pneumoniae* y significativa reactividad cruzada con *Coxiella burnetti* y *Bartonella quintana*⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Los reactantes de fase aguda no apoyan en el diagnóstico de esta enfermedad, pero sí la ecografía de abdomen, especialmente en los pacientes con fiebre en quienes se demuestra la presencia de imágenes redondeadas hipoecoico relacionada con granulomas o abscesos esplénicos o hepático reportadas como características de esta enfermedad, también se sugiere solicitar ecografía de la adenopatía, lo que puede dar signos sugerentes de esta enfermedad, como la abscesificación⁽¹⁷⁾.

El tratamiento antimicrobiano más usado fue con azitromicina por cinco días, pero el 43% de los casos no recibió indicación antimicrobiana al no acudir a su control o porque los síntomas habían remitido; en concordancia con otros estudios donde se menciona que esta enfermedad se autolimita en la mayoría de los casos⁽²⁾.

Ante la presencia de un caso de adenitis regional con serología positiva para *B. henselae* se debe tener presente el compromiso multisistémico. Así, se podrá encontrar casos que comprometen el sistema neurológico como encefalitis, meningitis, neuropatía periférica, hemiplejía, status epiléptico y coma; compromiso óseo como osteo-

mielitis, absceso paravertebral; compromiso abdominal como granulomas y microabscesos hepatoesplénicos; compromiso ocular como síndrome óculoglandular de Parinaud, neuritis óptica y retinitis; compromiso pulmonar como neumonitis o derrame pleural. También se reportan endocarditis, pericarditis, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica no inmune, y manifestaciones cutáneas como angiomatosis bacilar y sarpullido⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Dentro de las limitaciones del estudio se puede mencionar la falta de una prueba *gold standard* con alto rendimiento, la falta de mayor información de enfermedad sistémica, su carácter transversal y el haber trabajado solo con una muestra por niño, una segunda muestra podría definir mejor el estado serológico.

Se concluye que la alta frecuencia de serología positiva para *B. henselae* en este hospital de referencia nacio-

nal en el Perú, refuerza la importancia de considerar en primer lugar el descarte de enfermedad por arañazo de gato como causa frecuente en niños con adenitis regional y estaría relacionado con la edad escolar mayor de cinco años, fiebre, adenopatía mayor de 4 cm y contacto con gato, por lo que sugerimos evaluar los casos de adenitis regional con la prueba IFI.

Contribuciones de autoría: EMCH, JCH, JDP, AFV, LKR han participado en la concepción y diseño del estudio así como en la recolección y obtención de resultados, EMCH y JCH participaron en el análisis e interpretación de datos, redacción y revisión crítica el artículo, EMCH participó en la obtención de financiamiento; todos los autores participaron en la aprobación de la versión final del artículo.

Fuentes de financiamiento: Instituto Nacional de Salud del Niño.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, 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 Oct;43(4):777-86.
- Bass JW, Vincent JM, Person DA. The expanding spectrum of *Bartonella* infections. II. Cat-scratch disease. Pediatr Infect Dis J. 1997 Feb;16(2):163-79.
- Fischer GW. The agent of cat scratch disease. In: Mandell G, Douglas R Jr, Bennett J; eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc.; 1990.
- Schutze GE. Diagnosis and treatment of *Bartonella henselae* infections. Pediatr Infect Dis J. 2000 Dec;19(12):1185-7.
- Huarcaya E, Maguina C, Merello J, Cok J, Birtles R, Infante B, et al. A prospective study of Cat-Scratch Disease in Lima-Peru. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2002 Nov-Dec;44(6):325-30.
- Bergmans AM, Peeters MF, Schellekens JF, Vos MC, Sabbe LJ, Ossewaarde JM, et al. Pitfalls and fallacies of cat scratch disease serology: evaluation of *Bartonella henselae*-based indirect fluorescence assay and enzyme-linked immunoassay. J Clin Microbiol. 1997 Aug;35(8):1931-7.
- English R. Cat-scratch disease. Pediatr Rev. 2006 Apr;27(4):123-8; quiz 8.
- Agan BK, Dolan MJ. Laboratory diagnosis of *Bartonella* infections. Clin Lab Med. 2002 Dec;22(4):937-62.
- Scott C, Azwa A, Cohen C, McIntyre M, Desmond N. Cat scratch disease: a diagnostic conundrum. Int J STD AIDS. 2009 Aug;20(8):585-6. doi: 10.1258/ijsa.2008.008350.
- Vilibic-Cavlek T, Karlovic-Martinkovic D, Ljubin-Sternak S, Tabain I, Persic Z, Mlinaric-Galinovic G. High prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* antibodies in Croatian patients presenting with lymphadenopathy. Pol J Microbiol. 2012;61(4):315-7.
- Massei F, Messina F, Gori L, Macchia P, Maggiore G. High prevalence of antibodies to *Bartonella henselae* among Italian children without evidence of cat scratch disease. Clin Infect Dis. 2004 Jan 1;38(1):145-8.
- Murakami K, Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, Ishida C, Tsujino K, et al. Cat scratch disease: analysis of 130 seropositive cases. J Infect Chemother. 2002 Dec;8(4):349-52.
- Klotz SA, Ianas V, Elliott SP. Cat-scratch Disease. Am Fam Physician. 2011 Jan 15;83(2):152-5.
- Sander A, Berner R, Ruess M. Serodiagnosis of cat scratch disease: response to *Bartonella henselae* in children and a review of diagnostic methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001 Jun;20(6):392-401.
- Giladi M, Kletter Y, Avidor B, Metzko-Cotter E, Varon M, Golan Y, et al. Enzyme immunoassay for the diagnosis of cat-scratch disease defined by polymerase chain reaction. Clin Infect Dis. 2001 Dec 1;33(11):1852-8.
- La Scola B, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, and *Coxiella burnetii*. J Clin Microbiol. 1996 Sep;34(9):2270-4.
- Dunn MW, Berkowitz FE, Miller JJ, Snitzer JA. Hepatosplenic cat-scratch disease and abdominal pain. Pediatr Infect Dis J. 1997;16(3):269-72.
- Albini TA, Lakhanpal RR, Foroosan R, Holz ER. Macular hole in cat scratch disease. Am J Ophthalmol. 2005 Jul;140(1):149-51.
- Koranyi K. Fever, back pain and pleural effusion in a four-year-old boy. Pediatr Infect Dis J. 1994;13(7):657-72.
- Rodrick D, Dillon B, Dexter M, Nicholson I, Marcel S, Dickson D, et al. Culture-negative endocarditis due to Houston Complex *Bartonella henselae* acquired in Noumea, New Caledonia. J Clin Microbiol. 2004;42(4):1846-8.
- Bakker RC, van Heukelem H, van de Sandt MM, Bergmans AM. [Visceral granulomas and pericardial effusion caused by a *Bartonella henselae* infection]. Ned Tijdschr Geneesk. 1997;141(8):388-90. [Article in Dutch]

Correspondencia: Edwin Miranda Choque
 Dirección: Pachacutec 910, interior 50, Lima 11
 Teléfono: 968544431
 Correo electrónico: emirandach@hotmail.com