

Angiomatose bacilar: revisão da literatura e documentação iconográfica*

*Bacillary angiomatosis: literature review and iconographic documentation**

Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho¹
Andréa Mariotto¹

Elemir Macedo de Souza¹
Aparecida Machado de Moraes¹

Maria Letícia Cintra²

Resumo: A angiomatose bacilar é uma das bartoneloses humanas. É doença sistêmica de manifestação cutânea freqüente. Caracteriza-se por lesões angioproliferativas causadas pela *Bartonella henselae* e pela *B. quintana*, que comprometem especialmente indivíduos imunodeficientes. Deve ser bem conhecida pelos dermatologistas, pois é potencialmente fatal, mas responsiva à antibioterapia. Para estabelecer o diagnóstico nosológico eles deverão sugeri-lo ao anatomopatologista, facilitando a diferenciação histológica, sobretudo, com o granuloma piogênico e o sarcoma de Kaposi. O presente artigo apresenta revisão da literatura e fotografias clínicas, de microscopia de luz e eletrônica de transmissão.

Palavras-chave: angiomatose bacilar; Bartonella; literatura de revisão.

Summary: *Bacillary angiomatosis is one of the human bartoneloses. It is a systemic disease usually affecting the skin. Its angioproliferative lesions are caused by B. henselae and by B. quintana. Such lesions are more frequent in immunodeficient hosts. Dermatologists must be well aware of this disease because it is potentially fatal, though it is treatable with antibiotic therapy. To establish a nosologic diagnosis, dermatologists should refer patients to a pathologist. In so doing, they will facilitate histologic differentiation especially from pyogenic granuloma and Kaposi's sarcoma. This paper presents a literature review of the disease, and includes clinical, light and transmission electron microscope photographs.*

Key words: angiomatosis, bacillary; Bartonella; review literature.

INTRODUÇÃO

Até 1993, o termo bartonelose reportava-se apenas à doença de Carrión (doença bifásica própria da região dos Andes). Após a unificação dos gêneros *Rochalimaea* e *Bartonella*, proposta por Brenner *et al.*,¹ este último gênero passou a representar, além da espécie *B. bacilliformis*, outras como *B. henselae*, *B. quintana*, *B. vinsonii* e a *B. elizabethae*.¹ Hoje são 18 espécies e subespécies classificadas nesse gênero.²

Atualmente a expressão bartonelose abrange todas as doenças causadas por esses agentes, entre elas a angiomatose bacilar (AB), febre das trincheiras, doença da arranhadura do gato; como também, quadros de bacteremia febril, septicemia e endocardite. Além desses, foram descritos casos de

INTRODUCTION

Until 1993, the term bartonellosis referred only to Carrion's disease (a double-phase disease specific to the Andes region). Following the unification of the genera *Rochalimaea* and *Bartonella*, as proposed by Brenner *et al.*,¹ the latter came to represent not only *B. bacilliformis*, but other genera like *B. henselae*, *B. quintana*, *B. vinsonii* and *B. elizabethae*.¹ Nowadays, 18 species and subspecies are classified into this genus.²

The term bartonellosis currently covers all diseases caused by these agents, among which are bacillary angiomatosis (BA), trench fever, cat scratch disease, as well as febrile bacteremia, septicemia and endocarditis. In addition, cases of erythema nodosum, maculopapulous exanthe-

Recebido em 04.04.2002. / Received in April, 04th of 2002.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 14.08.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in August, 14th of 2002.

* Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, HC-Unicamp. / Work done in the Clinical Hospital, HC-Unicamp

¹ Disciplina de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas / FCM - Unicamp. / Dermatology Section of the Clinical Medicine Department, Faculty of Medical Sciences, Universidade Estadual de Campinas / FCM - Unicamp.

² Departamento de Anatomia Patológica da FCM - Unicamp. / Department of Pathological Anatomy, FCM - Unicamp.

eritema nodoso, exantema maculopapuloso, eritema anular e multiforme e púrpura trombocitopênica.²⁻⁶

ASPECTOS HISTÓRICOS

O primeiro caso descrito de AB data de 1983, quando um paciente imunodeficiente (anérgico a testes cutâneos, portador de monilíase oroesofágica e úlcera gástrica por herpes simples) apresentou, ao exame físico, nódulos subcutâneos na região occipital e membros, com diâmetro variando de 2 a 6cm, que evoluíram com aumento progressivo do tamanho e do número.

O cultivo das amostras obtidas pela biópsia não evidenciou crescimento de nenhum agente, apesar de testados diferentes meios. O exame histológico demonstrou proliferação de células histiocitárias e endoteliais com vasos pequenos e proeminente infiltrado neutrofílico. A coloração de Warthin-Starry foi a única capaz de demonstrar infiltração difusa de pequenas formas bacilares, confirmadas à microscopia eletrônica. Esse paciente obteve completa regressão macro e microscópica dos nódulos após o tratamento empírico com eritromicina.⁷

Cockerell *et al.*⁸ denominaram essa nova afecção angiomatose epitelióide. LeBoit *et al.*⁹ propuseram o termo angiomatose bacilar como nome descritivo de transição até a identificação da bactéria responsável pela proliferação de vasos. Mencionavam semelhança clínica e histológica dessas lesões com sarcoma de Kaposi, além de resposta dramática à antibioterapia.

Em 1990, Cockerell *et al.*¹⁰ descreveram o primeiro caso da AB em pacientes imunocompetentes.

ETIOLOGIA

As bartonelas são bacilos ou cocobacilos gram-negativos pequenos. Crescem em ágar enriquecido com sangue (5-10%) e em ambiente rico em CO₂. São microaerófilas, oxidase e urease-negativas, de crescimento fastidioso e não utilizam carboidratos em seu metabolismo. Em 1992 a *Rochalimeae henselae* e a *R. quintana* foram identificadas como agentes etiológicos da AB, sendo reclassificados por Brenner *et al.* em 1993.^{1,11,12} *A. B. henselae* e a *B. quintana* crescem melhor a temperaturas que variem de 35 a 37°C.²

A associação de contato com gatos e desenvolvimento da doença foi feita pela primeira vez por LeBoit *et al.*, em 1988.⁹ Higgins *et al.*,¹³ demonstraram que a *B. henselae* replica e persiste na pulga. Supõe-se que os agentes responsáveis entrem em contato com o organismo via cutânea, devido ao fato da transmissão da doença da arranhadura do gato causada pela *B. henselae* estar associada a traumas cutâneos (mordedura ou arranhadura) e a participação da pulga na transmissão desse agente entre os gatos, e o piohlo do corpo, ser o vetor da *B. quintana* na febre das trincheiras.

A *B. henselae* e *B. quintana* não possuem flagelos e têm fímbrias (estruturas associadas à citoaderência).^{14,15}

*ma, annular and multiform erythema and thrombocytopenia purpura have been described.*²⁻⁶

HISTORICAL ASPECTS

The first described case of BA dates from 1983 when, during a physical examination, an immunodeficient patient (anergic to cutaneous tests, who had oroesophageal candidiasis, and gastric ulcer by herpes simplex) showed subcutaneous nodules in the occipital region and in the limbs, varying from 2-to-6 cm in diameter. There was a progressive increase in the size and number of lesions.

*The culture sample obtained by biopsy did not show the growth of any agent, apart from the different media tested. The histologic examination showed proliferation of histiocytic and endothelial cells with small vessels and a prominent neutrophilic infiltrate. Warthin-Starry staining was the only method that could demonstrate diffuse infiltration of small bacillary forms, a finding confirmed by electron microscopy. This patient obtained a complete macro- and microscopic regression of the nodules following the empirical treatment with erythromycin.*⁷

Cockerell et al.⁸ called this new affection epitheloid angiomatosis. LeBoit et al.⁹ proposed 'bacillary angiomatosis' as a transitory descriptive term until the bacteria responsible for vessel proliferation could be identified further. They mention clinical and histological similarities of these lesions with Kaposi's sarcoma, in addition to the dramatic response of lesions to antibiotic therapy.

In 1990, Cockerell et al.¹⁰ described the first case of BA in immunocompetent patients.

ETIOLOGY

Bartonellas are small gram-negative bacilli or coccobacilli. They grow in blood-enriched agar (5-10%) and in an environment rich in CO₂. They are microaerophils, oxidase and urease-negative, growing fastidiously without using carbohydrates in their metabolism. Rochalimeae henselae and R. quintana were identified as the etiologic agents of BA in 1992 and reclassified by Brenner et al. in 1993.^{1,11,12} B. henselae and B. quintana grow better in temperatures varying from 35 to 37°C.²

The association of cat contact with the development of the disease was first made by LeBoit et al. in 1988.⁹ Higgins et al.¹³ demonstrated that B. henselae replicates and persist in fleas. The active agents are presumed to have come into contact with the organism via cutaneous means due to the fact that transmission of the cat scratch disease resulting from B. henselae is associated with cutaneous traumas (bites or scratches) and the participation of the flea in the transmission of this agent from cats and to body lice is the B. quintana vector in trench fever.

Neither B. henselae nor B. quintana have flagella, though they do have fimbriae (structures associated with cytoadherence).^{14,15}

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da AB é maior em pacientes imunodeficientes, tanto pelo uso de medicamentos, como por linfomas, leucemias e, infecção pelo HIV.^{6,16,17}

Em 1992, após realizar uma revisão sobre a recém-descrita doença, Spach relatou haver predomínio significativo de soropositividade para HIV entre os pacientes acometidos pela afecção,¹⁶ dos quais a maioria já apresentava Aids avançada e contagem de CD4 menor do que 200 células/mm³. Ainda nesse trabalho há relatos de 90% dos casos de AB ocorrerem no sexo masculino, e apenas 20% deles terem referido arranhadura ou mordedura por gatos. Nosal, em 1997, relatou que a AB é extremamente rara em crianças.¹⁸ Tappero *et al.*,¹⁹ realizaram um trabalho sobre a epidemiologia da doença confirmando o predomínio do sexo masculino, da raça branca e de homossexualismo entre os acometidos, além da freqüente associação com Aids. Segundo dados apresentados, apesar de a maioria desses pacientes já ter diagnóstico de Aids confirmado antes da instalação da AB, um número significativo só foi confirmado após esse diagnóstico. Embora a doença seja considerada incomum nos EUA, Loutit²⁰ relatou que a maioria dos casos descritos, tanto lá como na Europa, é de pacientes soropositivos para esse vírus, independente do grupo de risco.

Török *et al.*¹⁷ previam aumento dos casos de AB em função da epidemia pelo HIV e maior uso de tratamentos imunossupressores. Regnery *et al.*¹¹ consideraram que a infecção por *Bartonella* sp. em pacientes infectados pelo HIV é freqüentemente subdiagnosticada.

Em estudo caso controle de doentes com Aids observou-se que os pacientes com AB eram mais gravemente comprometidos. Concluíram que essa doença acontece tardiamente no curso da infecção pelo HIV, devendo ser considerada moléstia oportunista que define a Aids propriamente dita. Com o uso de múltiplas drogas no tratamento anti-retroviral houve aparente diminuição da AB nesses pacientes.²¹

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da AB são representadas por lesões de proliferação vascular decorrentes da resposta angiogênica determinada pelas bartonelas. Foi aventada a idéia de que a diferença entre a resposta angiogênica da AB e a granulomatosa da doença da arranhadura do gato, desencadeadas pelo mesmo organismo, devesse ser determinada pelo grau de imunocompetência do hospedeiro.^{22,23}

As lesões da AB apresentam localização variada, podendo envolver todo o organismo, incluindo as mucosas (Figura 1A), embora as lesões cutâneas sejam as mais freqüentemente reconhecidas.^{24,25} As manifestações mais comuns da AB são lesões papulosas, angiomasos (Figura 1B) ou papulonodulares (Figura 2A), de poucos milímetros a vários centímetros de diâmetro, eritemato-vinhosos ou da cor da pele; de superfície lisa ou com crostas. Podem ser isoladas ou múltiplas, localizadas, zosteriformes ou disseminadas, chegando a várias centenas; compressíveis, tensas ou ainda friáveis, podendo sangrar fácil e abundantemente. Também podem ser nodulares, móveis

EPIDEMIOLOGY

Incidence of BA is highest in immunodeficient patients either when using medication or through lymphomas, leukemia or HIV-infection.^{6,16,17}

In 1992, after carrying out a review of a newly described disease, Spach reported a significant predominance of seropositivity for HIV among patients affected by this ailment.¹⁶ Among them most showed late-stage AIDS and a CD4 count lower than 200 cells per millimeter. The paper also reported that 90% of BA cases occur in males, while only 20% of them have referred to cat scratches or bites. In 1997 Nosal reported BA to be extremely rare in children.¹⁸ The work that Tappero et al.¹⁹ carried out on the disease's epidemiology confirmed homosexual Caucasian males as those predominantly affected, besides being frequently associated with AIDS.

According to the data presented, in spite of an AIDS diagnosis being confirmed in most patients prior to the onset of BA, a significant number was only confirmed after the diagnosis. Although the disease is considered uncommon in the USA, Loutit²⁰ reported that most of the cases described, either there or in Europe, involve patients who were seropositive for the virus independently of belonging to the high-risk group.

Török et al.¹⁷ forecasted an increase of BA cases because of HIV and the greater use of immunosuppressive treatment. Regnery et al.¹¹ consider that the infection by Bartonella sp. in HIV-infected patients is frequently under diagnosed.

In a controlled case study of AIDS-sufferers, patients with BA were observed to be the most severely affected. It was concluded that the disease occurs late in the course of HIV-infection. As a result, it should be considered an opportunistic ailment defining AIDS itself. Through the multiple drug use in anti-retroviral therapy an apparent reduction of BA could be observed in these patients.²¹

CLINICAL MANIFESTATIONS

The clinical manifestations of BA are represented by lesions whose vascular proliferation results from an angiogenic response determined by bartonella. It was also suggested that the difference between the angiogenic response of BA and the granulomatosa of cat scratch disease, as triggered by cats themselves, ought to be determined according to the host's degree of immunocompetence.^{22,23}

BA lesions show varied localization, possibly involving the entire organism, including the mucous (Figure 1A). Cutaneous lesions are more frequently recognized.^{24,25} The most common manifestations of BA are papulous, angiomasos (Figure 1B) or papulonodular lesions (Figure 2A). They range in diameter from a few millimeters to several centimeters, are erythematous and vinous or skin colored, and have a smooth or crusty surface. They may be isolated or in clusters, localized, zosteriform or disseminated, at times reaching a few hundred in number. They are also compressible, tense or even friable, at times bleeding easily and abundantly. They may also be

Figura 1A: Angiomatose bacilar: lesão angiomasosa conjuntival em paciente com Aids.
 1B: Angiomatose bacilar: lesões papulosas e papulonodulares angiomasotas e lesões nodulares em mulher com Aids.

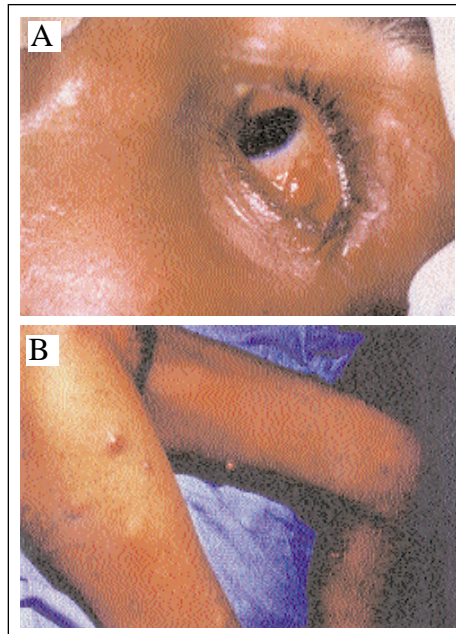


Figure 1A: Bacillary angiomatosis: angiomasous conjunctival lesion in an AIDS patient. 1B: Bacillary angiomatosis: papulous and angiomasotas papulonodular lesions, and nodular lesions in a woman with AIDS

ou fixas a estruturas mais profundas. Algumas vezes observam-se aspecto de celulite na superfície e linfonodopatia regional. Eventualmente esses nódulos podem ulcerar e sangrar, além de ser extremamente dolorosos.²⁵

As apresentações menos frequente são placas endurecidas e hiperpigmentadas.²⁰

O quadro pode ser precedido ou acompanhado por febre, em geral de moderada intensidade, anorexia, emagrecimento, dor abdominal, náusea, vômito e diarreia, especialmente quando há comprometimento visceral.^{5,18}

A AB pode ser acompanhada por doença visceral disseminada, tanto em imunodeficientes como em imunocompetentes.^{25,26}

A concomitância de lesões extracutâneas em pacientes com diagnóstico da AB mostra a necessidade de serem realizados anamnese e exame físico cuidadosos, pois tais lesões sistêmicas podem ser assintomáticas.²

O comprometimento ósseo, quando observado pela radiografia, configura-se em lesões osteolíticas, corticais e/ou periostais.^{20,27}

Há relato de acometimento intracerebral pela AB, com resposta completa ao tratamento com eritromicina.^{6,16} Baker et al.,²⁸ em 1995, relataram dois pacientes com quadros psiquiátricos precedendo o aparecimento de lesões de AB. Houve involução dessas manifestações com o tratamento específico. Existem ainda várias referências a envolvimento do fígado e do baço, ocorrendo em muitos desses casos melhora do quadro hepatoesplênico após o tratamento.^{10,21,25}

nodular; movable or fixed to deeper structures. At times cellulitic aspect can be observed on the surface as can regional lymphadenopathy. Eventually these nodes may ulcerate and bleed in addition to being extremely painful.²⁵

Hardened and hyperpigmented plaques are the less frequent ways the disease present itself.

The condition may be preceded by, or most often accompanied with, mild intensity fever, anorexia, emaciation, abdominal pain, nausea, vomiting and diarrhea, especially when there is visceral involvement.^{5,18}

BA may be accompanied by disseminated visceral diseases, either in immunodeficient or immunocompetent patients.^{25,26}

Concomitance of extracutaneous lesions in patients diagnosed with BA shows that anamnesis and a careful physical examination should be made, because such systemic lesions may be asymptomatic.²

Bone involvement, when radiographically observed, takes the shape of osteolytic, cortical, and/or periostatic lesions.^{20,27}

A case has been reported of intracerebral BA involvement with complete response to erythromycin treatment.^{6,16} In 1995, Baker et al.²⁸ reported two patients with psychiatric conditions preceding the onset of BA lesions. Involution of these manifestations with specific treatment was observed. There also exists other references to liver and spleen involvement with improvement of the hepatosplenic condition occurring after treatment in many of these cases.

Figura 2A: Angiomatose bacilar: lesão tumoral e angiomasota e pápulas angiomasotas em paciente com angiomatose bacilar e sem imunodeficiência identificável. 2B: Escamas e escamo-crostas no tronco de paciente com sarna norueguesa, angiomatose bacilar (observar as pápulas angiomasotas) e Aids.

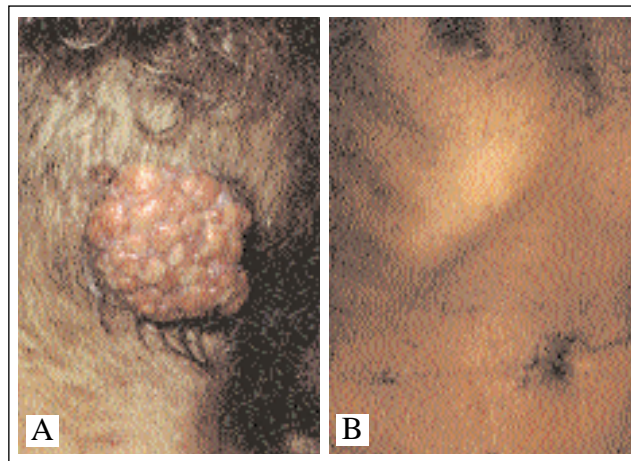


Figure 2A: Bacillary angiomatosis: tumoral and angiomasous lesions, and angiomasous papules, in a patient with bacillary angiomatosis without identifiable immunodeficiency. 2B: Squamous and scaly-crusts on the trunk of the patient with scabies, bacillary angiomatosis (observe the angiomasous papules) and AIDS.

O comprometimento interno pode manifestar-se com ou sem peliose em órgãos internos, como o fígado, baço e medula óssea. A peliose bacilar é caracterizada por dilatação vascular e espaços císticos hemorrágicos e envolvidos por estroma fibromixóide, onde são encontrados bacilos semelhantes aos das lesões cutâneas. Até hoje os casos de peliose bacilar estão associados apenas à *B. henselae*.^{10,25,27}

A esplenite bacilar é acompanhada por trombocitopenia ou pancitopenia grave. Níveis elevados de fosfatase alcalina e anemia estão associados à infecção por *B. henselae* e *B. quintana*.⁶

A involução espontânea de algumas lesões pode ocorrer. A evolução pode ser fatal, especialmente nos pacientes imunodeficientes.^{5,16,18,21,25,28}

O papel do *Sarcoptes scabiei* como vetor das bartonelas não está definido (Figura 2B), mas Spach *et al.*,²⁹ relatando 10 casos de bacteremia por *B. quintana*, referiram metade deles com escabiose e um com infestação por piolho.

DIAGNÓSTICO

Em se tratando de doença infecciosa e de evolução potencialmente fatal, o diagnóstico deve ser precocemente estabelecido.

O diagnóstico diferencial da AB deve ser feito principalmente com sarcoma de Kaposi (Figura 3A), granuloma piogênico (Figura 3B) (com demonstração do agente pela coloração de Warthin-Starry), verruga peruana (o diagnóstico diferencial é epidemiológico), além de doença de Kimura, angioblastoma, angiossarcoma, angiokeratoma, dermatofibroma e angioma rubi.³⁰

É importante ressaltar que a AB e o sarcoma de Kaposi podem coexistir em um mesmo paciente, dificultando o diagnóstico. Tanto a AB quanto o sarcoma de Kaposi acometem predominantemente soropositivos para o HIV e com baixa contagem sanguínea de células CD4⁺.¹⁰

O diagnóstico poderá ser aventado clinicamente, mas deve ser confirmado por cultura, histologia, sorologia ou técnicas de detecção gênica. O

Figura 3A: Sarcoma de Kaposi em paciente com Aids; é nítida a semelhança com as lesões da angiomatose bacilar.
3B: Angiomatose bacilar: lesão semelhante a granuloma piogênico. Essa foi a hipótese diagnóstica para a lesão inicial da angiomatose bacilar nesse paciente com Aids.

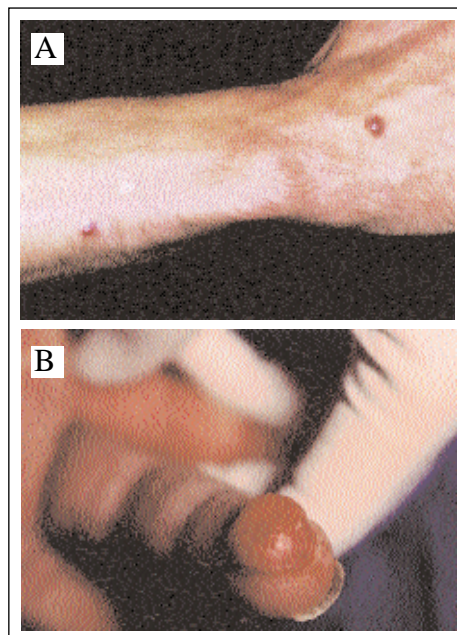


Figure 3A: Kaposi's Sarcoma in AIDS patients; the similarity with bacillary angiomatosis lesions is distinctive. 3B: Bacillary angiomatosis: similar lesion to piogenic granuloma. This was the diagnostic hypothesis for the initial bacillary angiomatosis lesion for this AIDS patient.

Internal involvement may be manifested with or without peliosis in internal organs like the liver, spleen, and bone marrow. Bacillary peliosis is characterized by vascular dilatation and hemorrhagic cystic spaces and enveloped by a fibromixoid tumor, wherein bacilli similar to those in those in cutaneous lesions are found. Up to the present time, cases of bacillary peliosis have only been associated with B. henselae.^{10,25,27}

*Bacillary splenitis is accompanied by thrombocytopenia or severe pancytopenia. High levels of alkaline phosphatase and anemia are associated with infection by B. henselae and B. quintana.*⁶

Spontaneous involution of a few lesions may occur. Progression may be fatal, especially in immunodeficient patients.^{5,16,18,21,25,28}

The role of Sarcoptes scabiei as a vector for bartonella has not been determined (Figure 2B). But Spach et al.²⁹ reporting on 10 cases of bacteremia by B. quintana, refer to half of the patients with scabiosis and one with lice infestation.

DIAGNOSIS

In dealing with an infectious disease with a potentially fatal progression, the diagnosis must be established early.

*The diagnosis differential of BA must be made primarily with Kaposi's sarcoma (Figure 3A), piogenic granuloma (Figure 3B) (with a demonstration of the agent by means of Warthin-Starry staining) and Peruvian wart (the diagnosis differential is epidemiological), in addition to Kimura disease, angioblastoma, angiosarcoma, angiokeratoma, dermatofibroma and ruby angioma.*³⁰

*It is important to stress that BA and Kaposi's Sarcoma may coexist in a single patient, rendering diagnosis more difficult. BA or Kaposi's Sarcoma predominantly affect HIV-seropositive patients and those with a low CD4⁺ blood cell count.*¹⁰

The diagnosis may be clinically proposed, but must be confirmed by culture, histology, serology or techniques of gene detection.

Figura 4A: Angiomatose bacilar: entre as células endoteliais, observa-se escasso material amorfo, acidófilo (fibrinóide), onde agregados bacterianos poderão ser demonstrados à impregnação pela prata, conforme visto na próxima figura (HE, aumento original x 400)
 4B: Fragmento dérmico de lesão de angiomatose bacilar à impregnação argêntica, evidenciando aglomerados de bartonelas (Warthin-Starry, aumento original x 100)

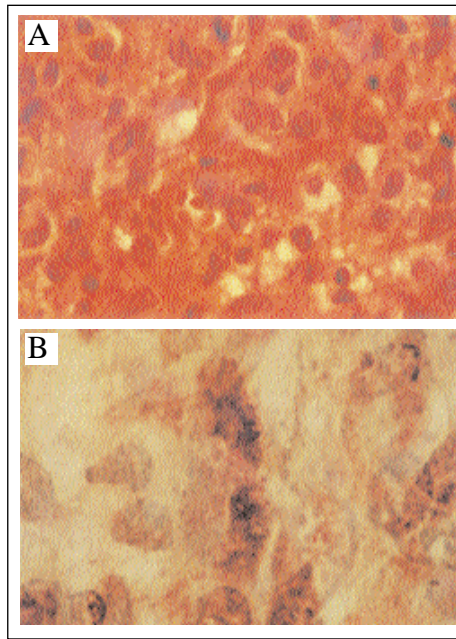


Figure 4A: Bacillary angiomatosis: between the endothelial cells, observe the thick amorphous acidophil (fibrinoid) material, wherein bacterial aggregates may be demonstrated upon impregnation by silver, in accordance with the next figure (HE, original magnified x 400).
 4B: Dermic fragment of the bacillary angiomatosis lesion upon silver impregnation, evidencing bartonella agglomerates (Warthin-Starry, original magnified x 100).

isolamento microbiológico pela cultura é difícil, pois o crescimento bacteriano é lento e exige condições especiais e período prolongado de incubação que foge à rotina da maioria dos laboratórios clínicos de microbiologia (de 15 a 21 dias em média).

Para patologistas experientes o diagnóstico poderá ser definido pela coloração de hematoxilina e eosina (Figura 4A) na maioria dos casos. As lesões são de proliferação capilar dispostas em lóbulos, com os mais centrais mais diferenciados e os mais periféricos menos maduros, com luzes por vezes inaparentes. Múltiplas mitoses podem ocorrer, assim como atipias celulares próximo às áreas de necrose. A presença de leucócitos e leucocitoclasia no interstício dos lóbulos de lesões não ulceradas é importante para sugerir o diagnóstico. Eles estão dispostos ao redor de agregados bacterianos, que se coram à hematoxilina e eosina, lembrando fibrina. Coloração pela prata, como Warthin Starry (Figura 4B), ou com azul-de-toluidina em cortes semifinos (Figura 5A) poderá facilitar a identificação dos agentes. A microscopia eletrônica (Figura 5B) permite a individualização desses agentes de parede trilaminar e, pela imunocitoquímica, sua diferenciação entre *B. henselae* e *B. quintana*.

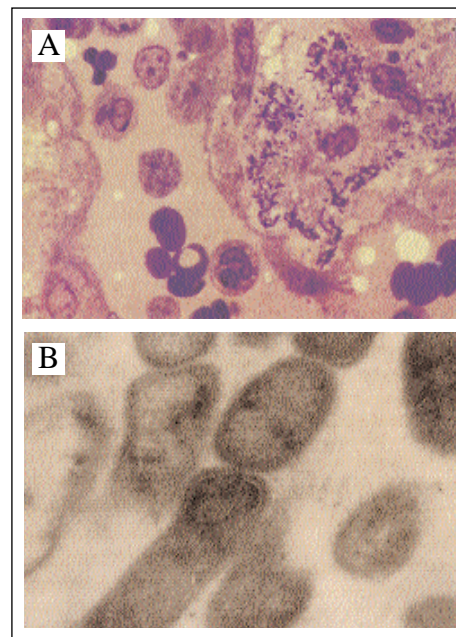


Figura 5A: Corte semifino (aproximadamente 300nm) corado com azul-de-toluidina a 2%, utilizado para seleção da área de corte do fragmento da pele a ser observado à microscopia eletrônica. Nele são vistas inúmeras estruturas cocóides e baciliformes no interstício, próximo a capilar. 5B: Angiomatose bacilar: as bartonelas têm parede trilaminar (microscopia eletrônica de transmissão, aumento original x 80.000)

Microbiological isolation by means of culture is difficult, for bacterial growth is slow, requiring special conditions and a prolonged period of incubation that fails to comply with the routine of most microbiological clinical laboratories (from 15 to 21 days on average).

For experienced pathologists the diagnosis may be determined by means of hematoxylin/eosine staining (Figure 4A) for most cases. The lesions have capillary proliferation disposed in lobules. The centralmost lesions display the greatest differentiation, while those lying mainly on the periphery are less mature, with at times less apparent lumen. Multiple mitoses may occur, as may atypical cells close to areas of necrosis. The presence of leukocytosis and leukocytoclasia in the interstice of non-ulcerated lesion lobules is important to induce a diagnosis. These are disposed around the bacterial aggregates and stained by hematoxylin/eosine, and reminiscent of fibrin. Staining by means of silver, like Warthin-Starry (Figure 4B), or with toluidine blue in semithin cuts (Figure 5A) may facilitate the task of identifying the agents. Electron microscopy (Figure 5B) allows individualization of these agents that has trilaminar wall, and, by means of immunocytochemistry, its differentiation from *B. henselae* and *B. quintana*.

Figure 5A: Semi-fine cut (approximately 300 nm) stained with toluidine blue at 2%, utilized for selection of the skin fragment cut area to be observed by the electron microscope. In it, innumerable coccoid and bacilliform structures are seen in the interstice, close to the capillary. 5B: Bacillary angiomatosis: the bartonella have a trilaminar wall (transmission electron microscope, original magnified x 80.000)

A imunofluorescência indireta é a técnica mais utilizada para o diagnóstico das infecções pelas bartonelas.

Outro método diagnóstico é a detecção gênica pela reação em cadeia da polimerase, porém pouco utilizado na prática clínica.²

TRATAMENTO

A AB pode causar lesões cutâneas desfigurantes, ter comprometimento sistêmico e ser potencialmente fatal. Assim, todo paciente com a doença deve ser tratado com antibióticos.¹⁶

As drogas mais utilizadas são a eritromicina e a doxiciclina nas doses de 2g/d e 200mg/d, respectivamente, embora existam relatos de ineficácia desta última.²⁵ Para Hensel,³¹ na infecção por *Bartonella* spp. não *bacilliformis*, a terapia de escolha é eritromicina ou doxiciclina, por combinar baixo custo, facilidade de administração e efetividade clínica (Figuras 6A e 6B). A resposta é precocemente observada, porém o tempo de tratamento varia de duas semanas a quatro meses, sendo relatados poucos casos de recidiva e resolução incompleta, associados principalmente a esquemas terapêuticos curtos. Para pacientes imunodeficientes o tempo de tratamento deverá ser mais longo (de três a quatro meses). Para Maurin e Raoult,²⁵ o tempo de tratamento é mais importante do que a escolha do antibiótico. A associação de rifampicina ou gentamicina pode ser favorável, sobretudo nos pacientes imunodeficientes e/ou com infecções graves, como osteomielites, endocardites e peliose bacilar grave. Esses pacientes deverão receber inicialmente medicação intravenosa. Todos os pacientes soropositivos para HIV com infecção por *Bartonella* sp. devem ser tratados com antibióticos, segundo Koehler.³²

O tratamento cirúrgico foi utilizado nas formas resistentes.³²

Alguns autores questionam a efetividade do emprego de ciprofloxacina, ceftriaxona e sulfametoxazol + trimetoprim. Não é recomendado o uso de penicilina e seus derivados além de cefalosporina de primeira geração.²

O tratamento profilático com sulfonamidas ou ciprofloxacina não mostrou eficácia estatística em proteger pacientes com menos de 200 linfócitos-helper/mm³ da AB, segundo observações de Mohle-Boetani *et al.*²¹

Indirect immunofluorescence is the most utilized technique in diagnosing bartonella infections.

Another diagnostic method is gene detection by means of a polymer chain reaction, though it is used little in clinical practice.²

TREATMENT

BA may cause disfiguring cutaneous lesions, has systemic affection and is potentially fatal. Therefore, all patients with the disease must be treated with antibiotics.¹⁶

The most frequently used drugs are erythromycin and doxycycline in doses of 2 g daily and 200 mg daily, respectively, though there are reports of the ineffectiveness of the latter. For Hensel,³¹ for Bartonella ssp. non bacilliformis infections, the therapy of choice is erythromycin or doxycycline in a low-cost combination easy to administer and clinically effective (Figures 6A and 6B). Response is observed early, however treatment time varies from two weeks to four months with few reported cases of recurrence and incomplete resolution, associated primarily with short therapeutic schemes. For immunodeficient patients, treatment time must be longer (from three to four months). For Maurin and Raoult,²⁵ treatment time is more important than the choice of antibiotics. The association of riphampicin or gentamicin may be favorable, especially in immunodeficient patients and/or patients with severe infections, like osteomyelitis, endocarditis and severe bacillary peliosis. These patients will have to initially receive intravenous medication. All HIV-seropositive patients infected by Bartonella sp. will have to be treated with antibiotics, according to Koehler³²

Cryosurgical treatment was utilized for these resistant forms.³²

Some authors have questioned the effectiveness of using ciprofloxacin, cephtriaxone and trimethoprim - sulphametoxazol. Use of penicillin and its derivatives apart from first-generation cephalosporin is not recommended.²

Prophylactic treatment with sulphonamides or ciprofloxacin does not show statistical effectiveness to protect patients with less than 200 helper lymphocytes per mm of BA, according to observations made by Mohle-Boetani et al.²¹

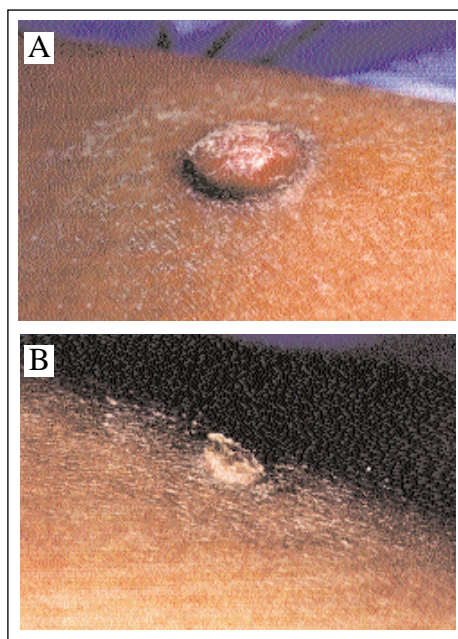


Figura 6A: Lesão papulóide com aspecto angiomaso antes do tratamento antibiótico.
6B: A mesma lesão da figura anterior 11 dias depois de iniciado uso de tetraciclina 2g/d

Figure 6A: Papuloid lesion with an angiomatous aspect prior to antibiotic therapy treatment. 6B: The same lesion of the previous figure, 11 days after initiating the use of 2 g daily tetracycline.

CONCLUSÃO

Embora rara, a AB reveste-se de importância por sua evolução potencialmente fatal. As manifestações cutâneas, quando presentes, facilitam o diagnóstico dessa infecção sistêmica. A hipótese diagnóstica deve ser encaminhada ao anatomopatologista, permitindo a diferenciação histológica da lesão biopsiada com o sarcoma de Kaposi ou com o granuloma piogênico.

Dermatologistas devem estar atentos a essa doença, já que a infecção por bartonelas pode ser mais prevalente do que anteriormente se supunha.² □

CONCLUSION

Although a rare ailment, BA acquires importance due to its potentially fatal progression. Cutaneous manifestations, when present, facilitate the diagnosis of this systemic infection. The diagnostic hypothesis must be delivered to the anatomopathologist, thereby allowing the histological differentiation of the biopsy lesion from Kaposi's Sarcoma or piogenic granuloma.

Dermatologists must be attentive to this disease, as infection by bartonella may be more prevalent than previously assumed.² □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- 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; 43:777-86.
- Velho PENF. Estudo das bartoneloses humanas e da *Bartonella henselae*: infecção experimental, microbiologia, microscopia de luz e eletrônica de transmissão. Tese Doutorado. Campinas. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, 2001.
- Anderson BE, Neuman MA. *Bartonella spp.* as emerging human pathogens. *Clin Microbiol Ver* 1997; 10:203-19.
- Bass JW, Vincent JM, Person DA. The expanding spectrum of *Bartonella* infections: I. *Bartonellosis* and trench fever. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:2-10.
- Bass JW, Vincent JM, Person DA. The expanding spectrum of *Bartonella* infections: II. Cat-Scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:163-79.
- Raoult D. Infections humaines à *Bartonella*. *Presse Med* 1999; 28:429-34.
- Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT, Pereira M. An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:714-8.
- Cockerell CJ, Whitlow MA, Webster GF, Friedman-Kien AE. Epithelioid angiomatosis: a distinct vascular disorder in patients with the acquired immunodeficiency or aids-related complex. *Lancet* 1987; i:654-6.
- Leboit PE, Egbert BM, Stoler MH, Strauchen JÁ, Wear DJ, Berger TG, Yentsb, Bonfiglio TA, English CK. Epithelioid haemangioma-like vascular proliferation in Aids; manifestation of cat scratch disease bacillus infection? *Lancet* 1988; i:960-3.
- Cockerell CJ, Leboit PE. Bacillary angiomatosis: A newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:501-12.
- Regnery RL, Tappero J. Unraveling mysteries associated with cat-scratch disease, bacillary angiomatosis, and related syndromes. *Emerg Infect Dis* 1995; 1:16-21.
- Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, Leboit PE, Tappero JW. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1625-31.
- Higgins JÁ, Radulovic S, Jaworski DC, Azad AF. Acquisition of the cat scratch disease agent *Bartonella henselae* by cat fleas (*Siphonaptera pulicidae*). *J Med Entomol* 1996; 33:490-5.
- Spach DH. Bacillary angiomatosis. *Int J Dermatol* 1992; 31:19-24.
- Batterman HJ, Peek JÁ, Loutit JS, Falkow S, Tompkins LS. *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* adherence to and entry into cultured human epithelial cells. *Infection and Immunity* 1995; 63:4553-4556.
- Brouqui P, Raoult D. *Bartonella quintana* invades and multiplies within endothelial cells in vitro and *in vivo* and form intracellular blebs. *Res Microbiol* 1996; 147:719-731.
- Török L, Viràgh SZ, Borka I, Tàpai M. *Bacillary angiomatosis* in a patient with lymphocytic leukaemia. *Brit J Dermatol* 1994; 130:665-8.
- Nosal JM. *Bacillary angiomatosis*, cat-scratch disease, and bartonellosis: what's the connection? *Int J Dermatol* 1997; 36:405-11.
- Tappero JW, Mohle-Boetani J, Koehler JE, Swaminathan B, Berger TG, Leboit PE, Smith LL, Wenger JD, Pinner RW, Kemper CA, Reingold AL. The epidemiology of bacillary angiomatosis and bacillary peliosis. *J Am Med Assoc* 1993; 269:770-5.
- Loutit JS. *Bartonella* infections. *Cur Clin Top Infec Dis* 1997; 17:269-90.
- Mohle-Boetani JC, Kohler JE, Berger TG, Leboit PE, Kemper CA, Reingold AL, Plikaytis BD, Wenger JD, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus: clinical characteristics in a case-control study. *Clin Infect Dis* 1996; 22:794-800.
- Kemper CA, Lombard CM, Deresinski SC, Tompkins LS. Visceral bacillary angiomatosis: possible manifestations of disseminated cat-scratch disease in the immunocompromised host: a report of two cases. *Am J Med* 1990; 89:216-22.
- Tompkins LS. *Rochalimaea* infections: are they zoonoses? *J Am Med Assoc* 1994; 271:553-4.
- Levell NJ, Bewley AP, Chopra S, Churchill D, French P, Miller R, Gilkes JJH. Bacillary angiomatosis with cutaneous and oral lesions in an HIV-infected patient from the U.K. *Brit J Dermatol* 1995; 132:113-5.
- Maurin M, Raoult D. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* infections. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:273-92.
- Tappero JW, Koehler JE, Berger TG, Cockerell CJ, Lee TH, Busch MP, Stites DP, Moehle-Boetani J, Reingold AL, Leboit PE. Bacillary angiomatosis splenitis in immunocompetent adults.

Annals Intern Med 1993; 118:363-5.

27. Spach DH, Koehler JE. Bartonella-associated infections. Emerg Infect Dis 1998; 12:137-55.

28. Baker J, Ruin-Rodriguez R, Whitfield M, Heon V, Berger TG. Bacillary angiomatosis: a treatable cause of acute psychiatric symptoms in human immunodeficiency virus infection. J Clin Psychiatry 1995; 56:161-6.

29. Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, Larson AM, Coyle MB, Brenner DJ, Swaminathan B, Matar GM, Welch DF, Root RK, Stamm WE. Bartonella (Rochalimae) quintana bacteremia in inner city patients with chronic alcoholism. N Engl J Med 1995; 332:424-8.

30. Kaplan MH, Sadick N, McNutt NS, Meltzer M, Sarngadharan MG, Pahwa S. Dermatologic findings and manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (Aids). J Am Acad Dermatol 1987; 16:485-506.

31. Hensel DM, Slater LN. The genus Bartonella. Clin Microbiol

Newslett 1995; 17:9-14.

32. Koehler JE. Bartonella-associated infections in HIV-infected patients. Aids Clin Care 1995; 7:97-102.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho

Depto. de Clínica Médica da Faculdade de Ciências

Médicas da Universidade Estadual de Campinas -

FCM / Unicamp.

Cidade Universitária Zeferino Vaz, s/n.

Campinas SP 13083-970

Tel/Fax: (19) 3289-4107

E-mail: pvelho@unicamp.br