

Diagnóstico da infecção por *Bartonella* spp.: a propósito de um caso de angiomatose bacilar*

*Diagnosis of Bartonella spp. infection: study of a bacillary angiomatosis case**

Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho¹
Aparecida Machado de Moraes⁴

Elemir Macedo de Souza²
Ana Maria Uthida-Tanaka⁵

Maria Leticia Cintra³

Resumo: Várias dermatoses são consideradas idiopáticas. Muitas vezes, afecções como eritema nodoso ou eritema multiforme, por exemplo, não podem ter sua etiologia definida. A infecção humana por *Bartonella* spp. pode determinar várias expressões clínicas sindrômicas. A partir de um caso de angiomatose bacilar com documentação clínica, histológica e ultra-estrutural, foi feita a revisão da literatura médica para avaliar os critérios diagnósticos disponíveis para a infecção por esses agentes. Conclui-se que a avaliação histológica é, na prática, um importante e útil método diagnóstico, especialmente quando a sorologia não estiver disponível.

Palavras-chave: *Bartonella*; Diagnóstico; Pele

Abstract: Several dermatoses are considered idiopathic diseases. Many times lesions such as erythema nodosum or erythema multiformis, for example, cannot have their etiology defined. Human infection caused by *Bartonella* spp. may determine several clinical syndromic expressions. Starting with a clinically, histologically and ultrastructurally documented bacillary angiomatosis case, a review of medical literature was undertaken to evaluate the available diagnostic criteria regarding infection caused by these agents. Histological evaluations were concluded to be, practically speaking, an important and useful diagnostic method, especially when serology is not available.

Keywords: *Bartonella*; Diagnosis; Skin

Recebido em 28.01.2003.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 17.10.2003.

* Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas / FCM - UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum

¹ Professor Doutor da Disciplina de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas / FCM - UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.

² Professor Adjunto, Livre-Docente da Disciplina de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas / FCM - UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.

³ Professora Doutora, Chefe do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas / FCM - UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.

⁴ Professora Adjunta, Livre-Docente da Disciplina de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas / FCM - UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.

⁵ Professora Adjunta, Livre-Docente da Disciplina de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas / FCM - UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

As bartonelas são um grupo fascinante de patógenos e são responsáveis por zoonoses bacterianas emergentes. Causam a doença de Carrión, com suas fases febril (febre de Oroya) e tecidual (verruca peruana), a febre das trincheiras, a doença da arranhadura do gato e a angiomatose bacilar. Bacteriemias febris recidivantes, endocardites, septicemias, manifestações neurológicas, psiquiátricas, oftalmológicas, ósseas e hematológicas também estão associadas à infecção por esses agentes. Anemia hemolítica grave é a marca da fase febril e imunossupressora da doença de Carrión. Além disso, muitas bartoneloses humanas têm ectoparasitas sugadores de sangue como vetores: lutzomias, piolhos e carrapatos.¹

RELATO DO CASO

Paciente parda, aos 49 anos, com diagnóstico de aids há dois anos, apresentava, havia um mês, lesões papulosas e pápulo-nodulares, sangrantes e dolorosas, inicialmente nos membros superiores, que se disseminaram por todo o corpo, incluindo a região genital, acompanhadas de febre, emagrecimento, inapetência e adinamia. Havia seis meses tinha lesões escamativas e pruriginosas por todo o corpo e mencionou ter contato com vários gatos.

No exame físico observaram-se sinais de desnutrição e escamação e escamo-crostas no tronco, especialmente no dorso (Figura 1A), nos membros e no couro cabeludo. Lesões papulosas e pápulo-nodulares angiomatosas (Figura 1B) foram observadas por todo o corpo, variando de poucos milímetros a, aproximadamente, 1,5cm de diâmetro e moderada hepatoesplenomegalia. O exame direto do raspado cutâneo foi positivo para ácaro sugestivo de *Sarcoptes scabiei*. Após a realização de biópsias, com a hipótese de angiomatose bacilar, foi prescrita tetraciclina na dose de 2g/d, via oral.

O exame anatomopatológico mostrou, à coloração de hematoxilina e eosina, epiderme atrófica e retificada. Na derme foram observados numerosos vasos capilares revestidos por células endoteliais edematosas (Figuras 2A e 2B) e freqüentes mitoses, atípicas celulares e infiltrado inflamatório neutrofílico. A coloração de Warthin-Starry mostrou numerosos cocobacilos no interior dos macrófagos e agregados bacterianos no interstício celular (Figuras 3A e 3B), mais bem demonstrados em cortes semifinos corados com azul de toluidina a 2% (Figura 4A). Bacilos de parede trilaminar foram facilmente identificados à microscopia eletrônica de transmissão (Figura 4B). Houve melhora da febre e das lesões angiomatosas em poucos dias de tratamento (Figuras 5A e 5B). No vigésimo dia da internação, a paciente recebeu alta com melhora clínica da angiomatose bacilar e da escabiose. Perdeu o seguimento ambulatorial.



FIGURA 1: Angiomatose bacilar e sarna norueguesa. A: No couro cabeludo notam-se rarefação pilosa difusa e lesão angiomatosa; no dorso, escamo-crostas. B: Detalhe de lesão pápulo-tumoral angiomatosa e escamas de toda a pele ao redor

DISCUSSÃO

A angiomatose bacilar é mais freqüente em pacientes imunodeficientes, especialmente aqueles com aids, mas pode comprometer indivíduos imunocompetentes. É causada pela *Bartonella henselae* e pela *B. quintana*.² O gato pode servir de reservatório, porém seu papel parece ser prescindível.³ As lesões caracterizam-se por proliferação capilar disposta em lóbulos. As manifestações cutâneas são as mais freqüentes e podem ser papulosas, tumorais ou nodulares, solitárias ou múltiplas. Pode haver lesões por todo o corpo.⁴ O principal diagnóstico diferencial é

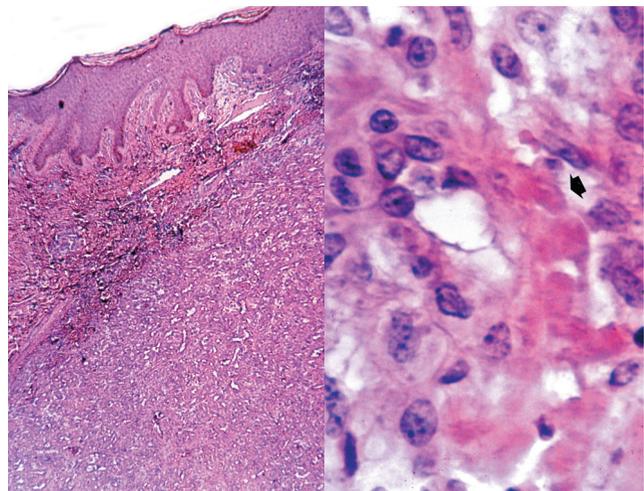


FIGURA 2: Angiomatose bacilar. A: Epiderme hiperqueratótica e hiperplásica correspondendo ao colarete da lesão caracterizada por proliferação capilar disposta em lóbulos (HE, aumento original x 100). B: Entre as células endoteliais edematosas, observa-se escasso material amorfo, acidófilo (fibrinóide/seta), onde agregados bacterianos poderão ser demonstrados à impregnação pela prata (HE, aumento original x 400)

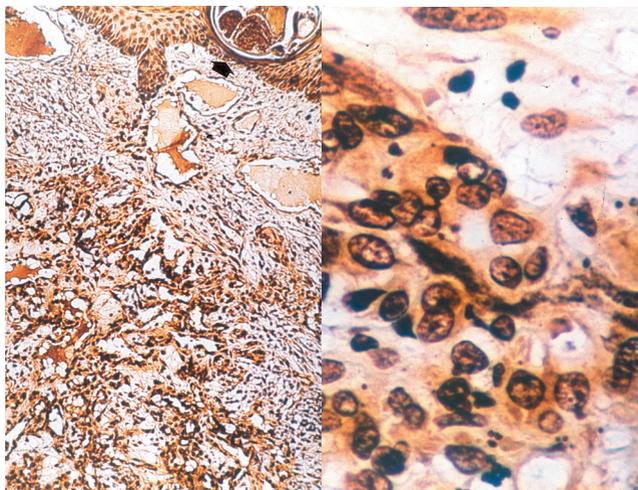


FIGURA 3: A: Fragmento dérmico de lesão de angiomatose bacilar à impregnação argêntica demonstrando a disposição lobular da proliferação capilar; na epiderme, a seta evidencia parte de um ovo de *Sarcoptes scabiei*, agente da sarna norueguesa (Warthin-Starry, aumento original x 100). B: Imagem ampliada da amostra tecidual. Evidencia-se o aglomerado bacteriano no interstício celular (Warthin-Starry, aumento original x 400)

com o sarcoma de Kaposi, com o qual pode coexistir. A peliose bacilar caracteriza-se por lesões angioproliferativas associadas a dilatações capilares, formação de espaços cavernosos cheios de sangue afetando o fígado, o baço ou a medula óssea.^{5,6}

A evolução sem tratamento é potencialmente fatal, usualmente apresenta rápida resposta à antibioticoterapia com eritromicina ou doxiciclina. O tratamento deve ser prolongado, de dois a quatro meses, para diminuir o risco de recidivas.⁷

O diagnóstico é baseado em:

1. Exame direto do sangue: o esfregaço sangüíneo, corado pelo método de Giemsa, é útil no diagnóstico da febre de Oroya e no seguimento do paciente infectado pela *B. bacilliformis*.⁸ Quadros febris, sobretudo acompanhados de anemia, poderão ter sua etiologia infecciosa definida a partir desse exame diagnóstico.

2. Microbiologia: o isolamento de diferentes espécies de bartonelas geralmente requer um tempo prolongado, de duas a seis semanas de cultivo, usando meios enriquecidos e de preparo recente, em ambiente rico em CO₂. Elas foram isoladas de amostras sangüíneas e de fragmentos de tecidos e utilizando materiais frescos e congelados.¹ Brenner et al., 1997, demonstraram que o congelamento a -65°C da amostra sangüínea, coletada com anticoagulante, por 24h, aumentava o número de unidades formadoras de colônias/ml semeadas, aumentando a sensibilidade do exame em relação ao plaqueamento direto em tubos de lise.⁹ A hemocultura é mais sensível do que técnicas de detecção genética. Contudo, a cultura, sangüínea

ou tecidual, não se aplica à rotina da maioria dos laboratórios de patologia clínica, tanto por seu tempo prolongado de cultivo quanto pelas condições especiais necessárias para o crescimento das bactérias.

3. Sorologia: testes de imunofluorescência indireta e imunoenzimático para *B. henselae* e para a *B. quintana* têm sido os métodos mais utilizados para o diagnóstico da infecção pelas *Bartonella* spp.. Na infecção aguda, porém, a utilização desse método tem sido motivo de debate na literatura. Para Baneth et al., 1996, é provável que haja grande diversidade antigênica entre as espécies, subespécies e cepas de bartonelas.¹⁰ Isso pode justificar grandes diferenças em inquéritos sorológicos de diferentes regiões, especialmente quando se usam testes disponíveis comercialmente.¹¹ Parece não haver reação cruzada entre cepas de *B. henselae* e nem entre espécies de bartonella.¹² Velho et al., 2002, avaliando ultra-estruturalmente uma cepa padrão de *B. henselae* após passagens em camundongos, mencionaram que, além das diferenças genotípicas, também as diferenças fenotípicas e possivelmente antigênicas poderiam justificar os resultados sorológicos inconsistentes no diagnóstico da infecção por estas bactérias.¹³

4. Técnicas de detecção genética por biologia molecular: esses métodos têm a finalidade de auxiliar

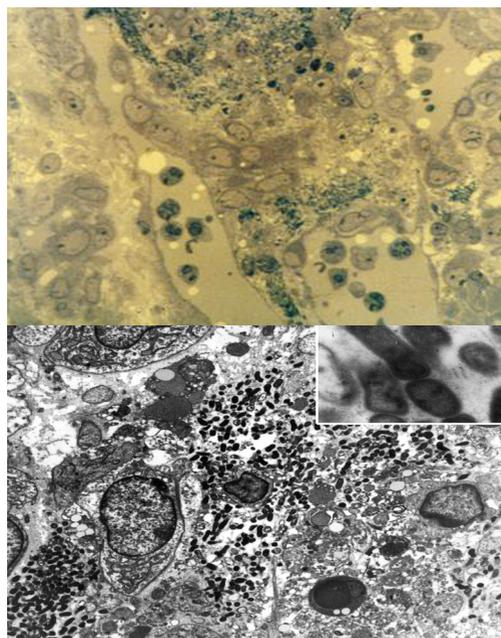


FIGURA 4: A: Corte semifino (aproximadamente 300nm), corado com azul de toluidina a 2%, utilizado para seleção de área de corte do fragmento de pele com lesão angiomatosa a ser observado à microscopia eletrônica de transmissão. Nele são vistas inúmeras estruturas cocóides e baciliformes no interstício, próximas a um capilar (aumento original x 200). B: As bartonelas podem ser facilmente individualizadas (microscopia eletrônica de transmissão, aumento original x 16.000). Detalhe: Bacilo com a parede trilaminar e inúmeras fímbrias (aumento original x 80.000)



FIGURA 5: Angiomatose bacilar e sarna norueguesa. A: lesões na região genital e nas raízes das coxas. Observar lesão da coxa D antes do tratamento antibiótico B: paciente no décimo primeiro dia de tratamento com tetraciclina 2g/d

no diagnóstico da infecção pelas *Bartonella* spp. e também nos estudos epidemiológicos das espécies e cepas desse gênero ou em sua genotipagem. Sua identificação baseia-se na caracterização molecular de cultura obtida ou material suspeito da infecção. Esses materiais podem ser coletados por biópsia ou aspirado de linfonodos. Podem-se empregar bactérias que crescem de hemoculturas de pacientes com endocardite ou febre, amostras de tecidos ou utilizar cultura de bactérias armazenadas em laboratórios.¹ A região intergênica 16S-23S rRNA, utilizada por Jensen et al., 2000, mostrou-se um alvo apropriado por conter regiões com seqüências gênicas divergentes o suficiente para permitir a diferenciação de espécies. Quanto mais unidades formadoras de colônias/ml, maior a sensibilidade da detecção gênica, chegando a 100% de positividade quando a bacteriemia era de 50-100 unidades/ml.¹⁴

5. Microscopia: é de grande utilidade para casos de angiomatose bacilar, verruga peruana e doença da arranhadura do gato. As duas primeiras entidades são histologicamente indistinguíveis. Para patologistas experientes o diagnóstico poderá ser definido com base na coloração de hematoxilina e eosina na maioria dos casos. Caracterizam-se por proliferação endotelial disposta em lóbulos com vasos centrais mais diferenciados, e os mais periféricos

menos maduros, com luzes, por vezes, inaparentes. Tanto histológica como clinicamente lembram o granuloma piogênico. Infiltrado inflamatório agudo e crônico, mesmo em lesões não ulceradas, com leucócitos e leucocitoclasia no interior dos lóbulos é achado que sugere o diagnóstico. Esses infiltrados estão dispostos ao redor de agregados bacterianos que se coram dando aspecto de fibrina. Atípicas celulares podem ser encontradas, especialmente em lesões mais sólidas, com luzes inaparentes e células fusiformes que lembram o sarcoma de Kaposi.¹ Na doença da arranhadura do gato, os achados histológicos são semelhantes na lesão primária e no linfonodo acometido, constituindo-se de granulomas com área necrótica central, circundada por linfócitos e histiócitos e com infiltrado neutrofílico, formando microabscessos. Nos linfonodos os achados podem ser confundidos com aqueles encontrados na doença de Hodgkin.¹⁵ Os bacilos são vistos no infiltrado inflamatório neutrofílico inicial e nos granulomas recém-formados, sendo raros nos maduros. A coloração pela prata facilita a demonstração dos agentes. O mesmo é obtido com cortes semifinos corados com azul de toluidina a 2%. A microscopia eletrônica de transmissão permite a individualização dos agentes de parede trilaminar. Técnicas de imunofluorescência e imunistoquímica permitem a diferenciação das espécies de bartonelas.¹

Não existe um método “padrão ouro” para o diagnóstico das bartoneloses. A sorologia só é comercializada para pesquisa, e técnicas de detecção genética não estão disponíveis para uso clínico na maioria dos centros médicos do mundo.

A sensibilidade para determinado método é função tanto da manifestação clínica como da origem da amostra.^{4,9}

A histopatologia é importante nos casos de angiomatose bacilar, verruga peruana e doença da arranhadura do gato.

Quadros granulomatosos de etiologia não definida deverão considerar esse diagnóstico diferencial, sobretudo quando acompanhados de microabscessos.

Na verdade, pouco se sabe sobre a infecção por essas bactérias. Contudo, é possível que muitas das dermatoses idiopáticas sejam causadas por esses agentes. O homem, gatos, ratos, camundongos e coelhos podem conviver de forma assintomática com bactérias desse gênero. Sua real importância no desenvolvimento de doenças é desconhecida; é certo, porém, que as bartoneloses são potencialmente fatais, o que justifica que maiores esforços sejam aplicados no seu estudo. □

REFERÊNCIAS

1. Velho PENF. Estudo das bartoneloses humanas e da *Bartonella henselae*: infecção experimental, microbiologia e microscopia de luz e eletrônica de transmissão [dissertação]. Campinas (SP): Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2001.
2. Tappero JW, Mohle-Boetani J, Koehler JE, Swaminathan B, Berger TG, Leboit PE, et al. The epidemiology of bacillary angiomatosis and bacillary peliosis. *J Am Med Assoc.* 1993;269:770-5.
3. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. *Rochalimaea henselae* infecção: a new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *J Am Med Assoc.* 1994;271:531-5.
4. Levell NJ, Bewley AP, Chopra S, Churchill D, French P, Miller R, et al. Bacillary angiomatosis with cutaneous and oral lesions in an HIV-infected patient from the UK. *Brit J Dermatol.* 1995;132:113-5.
5. Loutit JS. *Bartonella* infections. *Cur Clin Top Infec Dis.* 1997;17:269-90.
6. Raoult D. Infections humaines à *Bartonella*. *Presse Med.* 1999;28:429-34.
7. Maurin M, Raoult D. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* infections. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9:273-92.
8. Garcia-Caceres U, Garcia FU. Bartonellosis: an immunodepressive disease and the life of Daniel Alcides Carrión. *Am J Clin Pathol.* 1991;95(Suppl 1):S58-66.
9. Brenner SA, Rooney JA, Manzwetsch P, Regnery RL. Isolation of *Bartonella (Rochalimaea) henselae*: effects of methods of blood collection and handling. *J Clin Microbiol.* 1997;35:544-7.
10. Baneth, G, Kordick DL, Hergarty BC, Breitschwerdt EB. Comparative seroreactivity to *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* among cats from Israel and North Carolina. *Vet Microbiol.* 1996;50:95-103.
11. Dehio C, Sander A. *Bartonella* as emerging pathogens. *Trends Microbiol.* 1999;7:226-8.
12. Regnery RL, Rooney JA, Johnson AM, Nesby SL, Manzwetsch P, Beaver K, et al. Experimentally induced *Bartonella henselae* infections followed by challenge exposure and antimicrobial therapy in cats. *Am J Vet Res.* 1996;57:1714-9.
13. Velho PENF, Moraes AM, Uthida-Tanaka AM, Cintra ML, Gilioli R. Ultrastructural changes in a standard strain of *Bartonella henselae* after passages through BALB/cAn mice. *Ultrastruct Pathol.* 2002;26:161-69.
14. Jensen WA, Fall MZ, Rooney J, Kordick DL, Breitschwerdt EB. Rapid identification and differentiation of *Bartonella* species using a single-step PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1717-22.
15. Guccion JG, Gilbert CL, Ortega LG, Hadfield TL. Cat scratch disease and acquired immunodeficiency disease: diagnosis by transmission electron microscopy. *Ultrastruct Pathol.* 1996;20:195-202.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Paulo Eduardo Neves Ferreira Velbo
 Departamento de Clínica Médica da Faculdade
 de Ciências Médicas da Universidade Estadual
 de Campinas – FCM / Unicamp
 Cidade Universitária Zeferino Vaz, s/n.
 13083-970 - Campinas - SP
 Tel./Fax: (19)3289-4107
 E-mail: pvelbo@unicamp.br

Como citar este artigo: Velho PENF, Souza EM, Cintra ML, Moraes AM, Uthida-Tanaka AM. Diagnóstico da infecção por *Bartonella* spp.: a propósito de um caso de angiomatose bacilar. *An Bras Dermatol.* 2006;81(4):349-53.