



Bartonelosis ocular: Reporte de tres casos

Marlis Täger F., Johanne Jahnsen K., Marisol Mediavilla R. y Roberto Burgos L.

Universidad Austral de Chile,
Valdivia

Facultad de Medicina
Instituto de Pediatría (MTF, JJK)

Hospital Clínico Regional de
Valdivia, Chile

Servicio de Pediatría (MMR, RBL)

Recibido: 21 de marzo de 2007

Aceptado: 17 de diciembre de 2007

Correspondencia a:

Marlis Täger Frey
mtager@uach.cl

Ocular bartonellosis: Report of three clinical cases

The characteristic clinical presentation of cat scratch disease is subacute regional lymphadenopathy; nevertheless, 5-25% of *Bartonella henselae* infections may present an atypical or systemic form, with potential eye involvement. We describe three clinical cases of ocular bartonellosis in two adolescents and one young adult, who had close contact with cats; all of them presented persistent fever ranging from 15 to 21 days, and two of them developed a sudden unilateral loss of visual acuity associated with optic neuritis. The other patient presented retinal choroiditis and unilateral retinal microgranulomas, with normal visual acuity. Patients received macrolides as sole antimicrobial or in association with rifampin, and one patient was additionally treated with systemic corticoids. The outcome was favorable in two patients; one patient developed a permanent visual deficit. Ocular bartonellosis must be suspected in patients with close contact to cats or with cat scratches whom develop persistent fever and sudden loss of visual acuity.

Key words: ocular bartonellosis, neuroretinitis, atypical cat scratch disease.

Palabras clave: bartonelosis ocular, neuroretinitis, EAG atípica.

Introducción

La infección por *Bartonella henselae* es una de las zoonosis más frecuentes en la edad pediátrica, con una amplia distribución mundial, constituyendo los gatos su reservorio natural¹. En nuestro país la prevalencia de exposición a *Bartonella henselae*, determinada mediante la detección de anticuerpos IgG específicos contra este agente, es de 13,3% en población pediátrica y de 10,3% en sujetos con riesgo ocupacional². La prevalencia de anticuerpos encontrada en gatos procedentes de tres regiones de Chile es de 75 a 95%^{3,4}. Estos datos sugieren que la infección por *B. henselae* es endémica en nuestro país.

En humanos, la infección por *B. henselae* se manifiesta típicamente como una linfadenopatía regional subaguda en relación al sitio de inoculación cutánea, una a tres semanas después del arañazo o mordedura por un gato infectado y se denomina enfermedad por arañazo de gato (EAG). Sin embargo, 5 a 25% de los pacientes desarrollan formas atípicas o sistémicas de la enfermedad, incluso en ausencia de linfadenopatía periférica, siendo el órgano extra-linfático más frecuentemente comprometido el ojo⁵.

Las manifestaciones oculares son variadas; el síndrome oculoglandular de Parinaud la presentación clínica más habitual, se observa en aproximadamente 5 a 10% de los pacientes con EAG. Se caracteriza por conjuntivitis granulomatosa unilateral con ojo rojo,

sensación de cuerpo extraño, epífora y secreción serosa, pudiendo existir discreto edema palpebral, asociado a linfadenopatía preauricular, submandibular o cervical del mismo lado. Debemos recordar que la conjuntivitis granulomatosa unilateral puede observarse también en TBC, sífilis, linfogranuloma venéreo, sarcoidosis, tularemia e infecciones por *Chlamydia trachomatis*⁵⁻⁸.

Otra forma menos frecuente de compromiso ocular en la EAG corresponde a la neuroretinitis, que se presenta con disminución súbita e indolora de la visión, generalmente unilateral, especialmente en niños y adultos jóvenes; *B. henselae* es el agente causal más frecuente de esta manifestación clínica^{5,7-9}, denominada neuroretinitis estrellada idiopática, descrita en 1916 por Theodor Leber¹⁰. Se caracteriza por edema del disco óptico y exudados lipídicos maculares dispuestos en estrella. Pueden observarse también exudados subretinianos y retinocoroiditis y algunos pacientes pueden no tener el típico aspecto estrellado. Esta manifestación puede ocurrir en forma aislada o ser parte del cuadro típico de EAG. Por lo general, es de evolución autolimitada en el paciente inmunocompetente, con recuperación total de la visión al cabo de 3 meses, aunque raramente puede complicarse con oclusión vascular retiniana que puede conducir a una pérdida permanente de la visión⁵. El diagnóstico diferencial de edema del disco óptico, asociado con estrella macular, incluye hipertensión maligna, diabetes mellitus,



pseudotumor cerebral, sarcoidosis, sífilis, tuberculosis, toxoplasmosis, toxocariosis, leptospirosis y enfermedad de Lyme⁸.

También se han descrito otras manifestaciones oculares tales como retinocoroiditis focal, uveítis anterior, endoftalmitis y absceso orbitario secundario a osteomielitis de la órbita⁵⁻¹⁰.

Consideramos interesante presentar tres casos de compromiso ocular asociado a infección por *B. henselae*, denominada también bartonelosis ocular (BO)⁸, a modo de tener presente esta entidad dentro del diagnóstico diferencial.

En nuestra serie, todos los pacientes tenían antecedentes de contacto/rasguño con gatos, manifestándose la infección como un síndrome febril prolongado en todos ellos, con disminución de la agudeza visual en dos. El diagnóstico se sospechó por la presentación clínica y/o hallazgos del examen oftalmológico, asociado al antecedente epidemiológico y se confirmó mediante serología, con detección de anticuerpos IgG anti-*B. henselae* por técnica de inmunofluorescencia indirecta. Se consideró evidencia positiva de infección, títulos de anticuerpos $\geq 1:256$. Estos títulos de corte han sido establecidos para nuestra población de acuerdo a estudios epidemiológicos recientes².

Caso 1. Adolescente femenina con 11 años de edad, de procedencia urbana. Presentó cefalea frontal durante un mes, de frecuencia diaria e intensidad variable, asociada a anorexia y baja de peso de aproximadamente 4 kg, con alzas térmicas intercurrentes que cedían con paracetamol.

Cinco días previos a su ingreso al Hospital Clínico Regional de Valdivia (HCRV) presentó fiebre T° 40°C axilar, náuseas y vómitos alimentarios. Consultó en el Servicio de Urgencia donde se diagnosticó amigdalitis aguda y se administró penicilina benzatina 1,2 millones UI intramuscular. Cuatro días después consultó nuevamente por persistir con fiebre y cefalea, siendo hospitalizada para estudio.

Al examen físico se apreciaba en buenas condiciones generales pero enflaquecida, con IMC < p10. Estaba hidratada, afebril, eupneica, pulso 80 x', PA 100/60. En la piel de ambos antebrazos se observaban múltiples cicatrices lineales. La cicatriz BCG estaba presente. No se palpaban adenopatías. Tenía la faringe eritematosa, su examen cardiopulmonar era normal y el abdomen tenía sensibilidad en la fosa ilíaca izquierda, sin signos de irritación peritoneal. Su examen neurológico era normal.

El hemograma mostró Hto 32,7%, Hb 10,7 gr/dl, leucocitos 7.980 x mm³ (8% baciliformes-64% segmentados-20% linfocitos-8% monocitos) y plaquetas 199.000 x mm³, con VHS y PCR elevadas (106 mm/hr. y

10,8 mg/dl, respectivamente). Los exámenes de orina, perfil bioquímico, radiografías de tórax y senos paranasales fueron normales; los cultivos de sangre, orina y reacciones de aglutinación tíficas, negativos. La ecografía abdominal mostró esplenomegalia leve.

Evolucionó con fiebre y cefalea durante 18 días, por lo que se amplió estudio como síndrome febril prolongado. Sus antecedentes epidemiológicos revelaron consumo de leche no pasteurizada y contacto/rasguños por gatos. Las serologías para *Brucella* sp, *B. henselae*, VEB, VIH y sífilis fueron negativas. El mielograma reveló hiperplasia granulocítica leve y eosinofilia medular discreta y el mielocultivo fue negativo.

Durante su hospitalización presentó disminución de la agudeza visual en el ojo izquierdo (OI), confirmada por evaluación oftalmológica. El fondo de ojo (F.O.) mostró aumento de tortuosidad vascular y edema del disco óptico bilateral, concordante con neuritis óptica.

La evaluación neurológica incluyó estudio de LCR con citoquímico, directo y cultivo, baciloscopias y cultivo de Koch, todos negativos. La TAC de encéfalo fue normal.

La evaluación reumatológica concluyó que faltaban elementos clínicos y de laboratorio para plantear una mesenquimopatía. Su madre tenía antecedentes de síndrome antifosfolípido, con historia de abortos y trombosis mesentérica a los 40 años.

Los exámenes inmunológicos mostraron aumento de inmunoglobulinas séricas G y E, complemento y ferritina normales; el FR, células de Lupus, ANA, ENA y los anticuerpos anticardiolipinas fueron negativos.

Por el antecedente de rasguños de gato con cicatrices evidentes al examen, a los siete días se repitió la serología para *B. henselae* que resultó positiva con títulos de 1:256, realizada en el laboratorio del HCRV, por lo que se indicó tratamiento vía oral con claritromicina 15 mg/kg/día más rifampicina 20 mg/kg/día, durante 4 semanas.

La cefalea y la fiebre cedieron y recuperó la agudeza visual. A los dos meses de evolución, su examen oftalmológico fue normal y la serología para *B. henselae* demostró títulos de anticuerpos IgG en ascenso > 1:512.

Caso 2. Adolescente masculino de 13 años, procedencia urbana, que consultó por cuadro de una semana de evolución, caracterizado por fiebre (hasta 40° C axilar), decaimiento y vómitos. Al examen físico destacaba dolor abdominal difuso, sin visceromegalia. El hemograma era normal, pero la VHS estaba elevada (72 mm/h), la PCR mostraba discreto aumento (3,3 mg/dl), el perfil bioquímico era normal y el urocultivo negativo. Dentro de los antecedentes epidemiológicos des-



tacaba el contacto permanente con gatos pequeños. Evolucionó febril, realizándose el siguiente estudio tendiente a esclarecer su cuadro clínico: hemocultivos, pruebas de aglutinación tíficas, serología para VIH, *Toxoplasma gondii* y CMV, que resultó negativo. Las radiografías de tórax y senos paranasales fueron normales, la ecografía abdominal mostró esplenomegalia leve. Otros exámenes: complemento, ferritina e inmunoglobulinas séricas fueron normales, el factor reumatoideo fue negativo, al igual que las baciloscopias de contenido gástrico y orina.

Por persistir en síndrome febril prolongado, con 21 días de duración, sin foco clínico evidente, se solicitó estudio de F.O. que reveló retinocoroiditis y microgranulomas retinianos, en número de seis, en el ojo derecho (OD), sin defectos visuales. La TAC cerebral fue normal.

Se planteó una BO, obteniéndose serología IgG para *B. henselae* titulada > 1: 1.024, confirmatoria para el diagnóstico (efectuado en el laboratorio del HCRV).

Se inició tratamiento antimicrobiano vía oral con claritromicina 15 mg/kg/día más rifampicina 20 mg/kg/día, completando 14 días.

El control oftalmológico un mes después demostró regresión completa de las lesiones oculares.

Caso 3. Estudiante universitario, 21 años de edad, sexo masculino. Consultó por cuadro con 15 días de evolución caracterizado por compromiso del estado general, inapetencia, fiebre vespertina (T° axilar hasta $38,5^{\circ}\text{C}$), sudoración nocturna y tos irritativa. Por sospecha de neumonía atípica se indicó levofloxacina. Al segundo día de tratamiento presentó disminución súbita de la agudeza visual del OI. El examen oftalmológico confirmó déficit de la agudeza visual del 70% y el F.O. mostró una neuritis óptica del OI. Se realizó evaluación neurológica y TAC de encéfalo que resultaron normales, indicándose pulsos de metilprednisolona intravenoso por 7 días, sin respuesta favorable. Las serologías IgM para *Mycoplasma pneumoniae* y CMV fueron

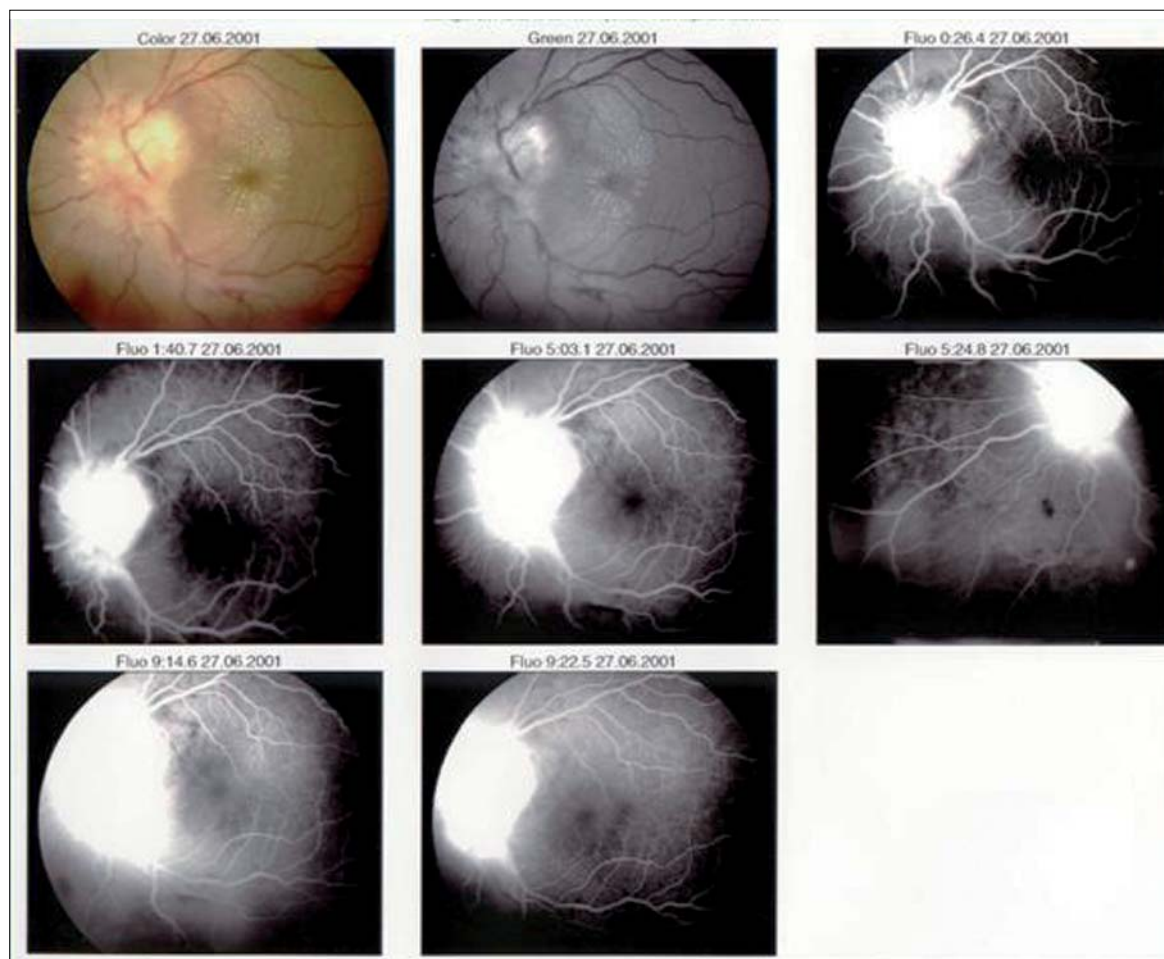


Figura 1. Angiografía con fluoresceína de ojo izquierdo evidencia hiperfluorescencia del disco óptico, edema papilar y estrella macular. Algunas zonas retinianas hipofluorescentes corresponden a defectos de pantalla, secundario a hemorragias.



negativas, ELISA para VIH y PPD fueron también negativos. Completó 10 días de tratamiento antimicrobiano, con mejoría del cuadro respiratorio pero con déficit visual persistente. Derivado para estudio a Centro Oftalmológico, se realizó angiografía ocular con fluoresceína que reveló edema del disco óptico con estrella macular en OI (Figura 1), e indemnidad del OD (Figura 2). Con esta imagen compatible con neuritis estrellada de Leber se obtuvo el antecedente epidemiológico de contacto permanente y rasguños por gato. La serología IgG para *B. henselae* fue positiva con títulos > 1: 256, realizada en el Laboratorio de Infectología del Centro de Investigaciones Médicas de la Pontificia Universidad Católica, confirmando el diagnóstico de BO. El tratamiento indicado por oftalmólogo fue azitromicina 500 mg/día por una vez y luego 250 mg/día durante cuatro días, evolucionando con déficit visual permanente.

Discusión

La disponibilidad de pruebas serológicas para EAG ha permitido el diagnóstico de un creciente número de casos de esta enfermedad, evidenciando el amplio espectro clínico de la infección por *B. henselae* que comprende, entre otras, manifestaciones oculares.

Un reciente estudio en nuestro país^{3,4}, cuantificó la magnitud de esta infección en gatos, documentando un importante reservorio felino de *B. henselae* en Chile, con presencia de anticuerpos IgG anti-*B. henselae* en 85,6% de los animales investigados, y de bacteriemia, documentada por hemocultivos, en 41,7% de ellos. Estos felinos cursan con bacteriemias asintomáticas y el hábito de lamerse mantiene la bacteria en su pelaje, saliva y garras. Ésta es transmitida a la persona a través de un rasguño o mordedura. La infección ocular es también posible por inoculación conjuntival direc-

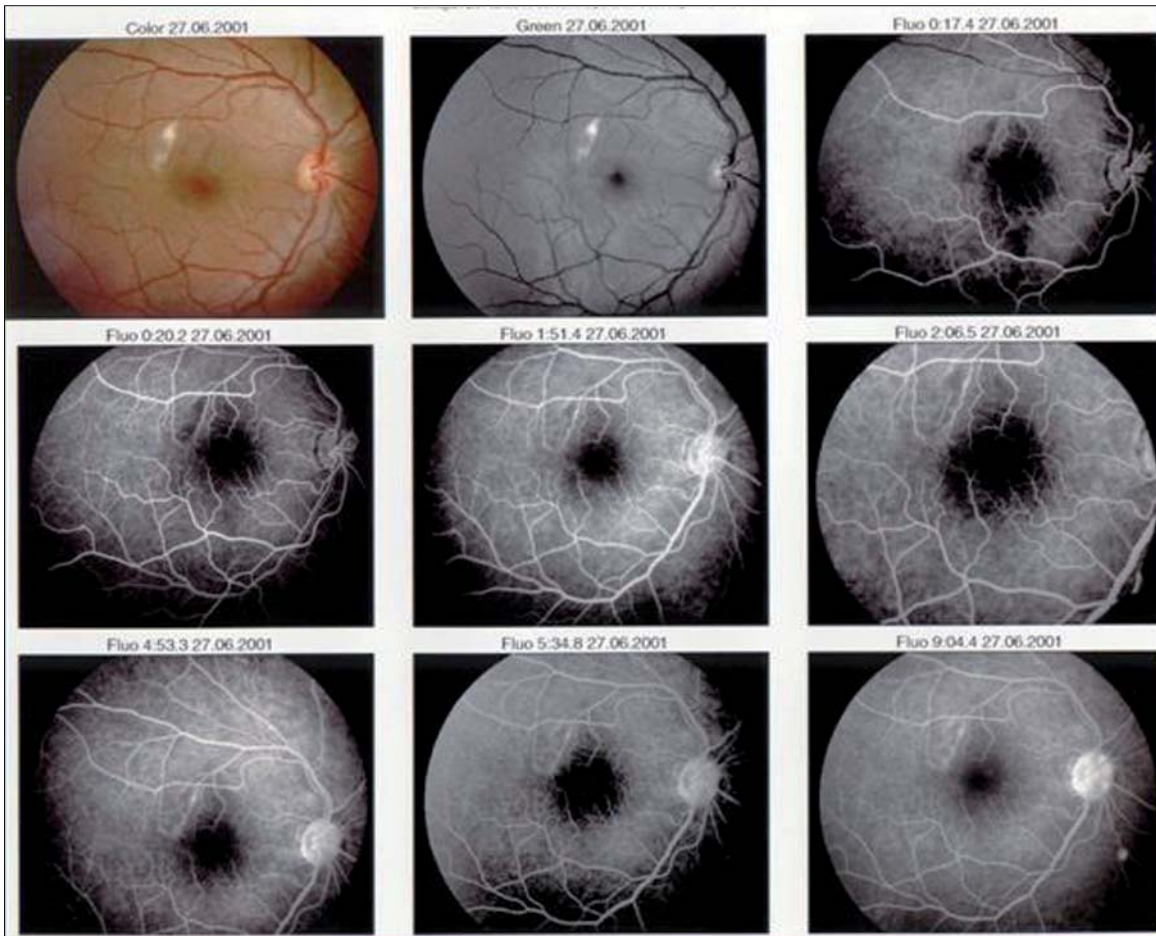


Figura 2. Angiografía con fluoresceína de ojo derecho: normal.



ta, a través de la manipulación con manos contaminadas luego de tener contacto estrecho con un gato infectado⁵.

En nuestro estudio, el diagnóstico se fundamentó en las manifestaciones clínicas, antecedentes epidemiológicos, la exclusión de otros agentes infecciosos y la confirmación con serología IgG para *B. henselae* $\geq 1:256$.

En esta serie, ninguno de los pacientes presentó linfadenopatía periférica, todos evolucionaron con síndrome febril prolongado, el cual constituye una manifestación sistémica frecuente de la enfermedad^{11,12} y sugiere que el compromiso ocular posiblemente ocurrió producto de una infección sistémica más que a consecuencia de una infección local por inoculación directa al ojo.

Dos de los tres pacientes presentaron, durante el curso del síndrome febril, una disminución súbita de la agudeza visual. Los tres casos tenían antecedentes epidemiológicos de contacto con gatos y uno de ellos presentaba cicatrices lineales por rasguños en sus antebrazos, lo cual apoyó la sospecha diagnóstica frente a los hallazgos de la fundoscopia y que fue posteriormente confirmada por serología.

En el primer caso, la serología fue inicialmente negativa, con seroconversión y ascenso de los títulos a lo largo del tiempo, lo cual está descrito en la literatura científica y ocurre por diferencias individuales en el patrón de respuesta serológica; algunos pacientes producen altos niveles de anticuerpos IgG e IgM, otros producen sólo IgM sin conversión de IgG, y otros generan bajos niveles de ambas¹³.

Estudios de cinética de anticuerpos anti-*B. henselae* muestran que los títulos de IgG disminuyen lentamente tras la infección, permaneciendo positivos por más de dos años en la mayoría de los pacientes. Por esto, para confirmar el diagnóstico de infección aguda algunos autores recomiendan utilizar IgM o IgG titulada^{2,13}. En pacientes que tienen manifestaciones clínicas sugerentes y serología inicial negativa o con títulos bajos, es aconsejable repetir el examen y realizar una curva serológica, considerando ascenso significativo un aumento de al menos cuatro diluciones en un periodo de dos a cuatro semanas, o utilizar otras técnicas diagnósticas de mayor sensibilidad como la RPC en muestras de tejidos y/o fluidos (ej. humor acuoso), que permite además diferenciar especies de *Bartonella* y está actualmente disponible en nuestro medio^{2,13-15}. El aislamiento por cultivo en sangre o tejidos es laborioso, ya que *B. henselae* es una bacteria fastidiosa que requiere incubación en medios enriquecidos para su óptimo desarrollo y es de lento crecimiento (9 a 40 días)⁵.

La patogénesis del compromiso ocular en BO no

está del todo dilucidada. Aunque se ha encontrado ADN bacteriano en la retina de pacientes con SIDA, no se conoce bien si en sujetos inmunocompetentes las especies de *Bartonella* causan infección intraocular directa o el compromiso ocular representa una reacción inmunológica secundaria¹⁴.

La evolución de la BO es generalmente autolimitada, con excelente pronóstico y recuperación completa al cabo de tres meses; sin embargo, en el caso de la neuroretinitis, puede complicarse por oclusión vascular retinal causando pérdida visual permanente, como le ocurrió a uno de nuestros pacientes^{5,14}.

En relación con el tratamiento antimicrobiano, es necesario considerar que *B. henselae* es un microorganismo intracelular que ocupa diferentes nichos en el ser humano, entre ellos eritrocitos y células endoteliales, y no existe un efecto claramente bactericida de los diferentes antibacterianos utilizados, encontrándose discrepancias entre la sensibilidad *in-vitro* e *in-vivo*. Por ello, se recomienda utilizar combinación de dos antimicrobianos en los casos de infecciones sistémicas graves, que tengan ambos acción intracelular, para asegurar la erradicación bacteriana, tales como eritromicina, claritromicina, azitromicina, doxiciclina, cotrimoxazol, ciprofloxacina, gentamicina y rifampicina^{5,16}. Para niños no existe una recomendación explícita de tratamiento en EAG con compromiso ocular, debido a la falta de estudios controlados; no está recomendada la administración de doxiciclina bajo los 8 años de edad. En adultos inmunocompetentes con EAG complicada y compromiso grave de órganos, entre ellas neuroretinitis^{16,17}, se recomienda tratar con doxiciclina (100 mg cada 12 hrs oral o endovenoso) más rifampicina (300 mg cada 12 hrs oral), durante 4 a 6 semanas. Reed y cols¹⁷, confirman que este esquema acorta el curso de la neuroretinitis y permite una recuperación más rápida de la visión. Otros autores señalan beneficio clínico con doxiciclina o macrólidos, pudiendo o no asociar rifampicina.

Hasta el momento, no hay evidencia suficiente que avale el uso de corticosteroides en esta patología, y sólo está descrito su uso en casos de neuritis óptica unilateral grave o si es bilateral^{18,22}.

El diagnóstico de esta entidad clínica se basa en los antecedentes epidemiológicos, clínicos, y hallazgos de la fundoscopia, serología y/o RPC. La TAC y la RM, como medios de apoyo imagenológico, no tendrían un papel relevante en el diagnóstico⁵.

Finalmente sugerimos sospechar BO especialmente en niños o adultos jóvenes que tengan contacto estrecho y/o rasguños por gatos y que cursen con síndrome febril prolongado y/o disminución súbita de la agudeza visual unilateral.



Resumen

La enfermedad por arañazo de gato se manifiesta típicamente como una linfadenopatía regional subaguda; sin embargo, 5 a 25% de los pacientes infectados por *Bartonella henselae* desarrollan formas atípicas o sistémicas de la enfermedad, pudiendo evolucionar con compromiso ocular. Consideramos de interés describir las características clínicas, tratamiento y evolución de tres pacientes con bartonelosis ocular, dos adolescentes y un adulto joven, que tenían antecedentes de contacto y/o rasguño por gatos. Todos cursaron con síndrome febril prolongado, con 15 a 21

días de duración, asociado a pérdida súbita de la agudeza visual unilateral en dos casos, cuya fundoscopia reveló neuritis óptica. El otro paciente presentó retinocoroiditis y microgranulomas retinianos, con agudeza visual conservada. Todos recibieron tratamiento antimicrobiano con macrólidos solos o asociados a rifampicina y uno recibió además corticosteroides sistémicos. La evolución fue satisfactoria en dos, quedando un paciente con déficit visual permanente. Recomendamos sospechar bartonelosis ocular en pacientes con antecedentes de contacto y/o rasguños por gatos, que cursan con un síndrome febril prolongado y/o disminución súbita de la agudeza visual.

Referencias

- 1.- Anderson B, Neuman M. *Bartonella* spp as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 1997; 2: 203-19.
- 2.- Ferrés M, Abarca K, Prado P, Montecinos L, Navarrete M, Vial P. Prevalencia de anticuerpos contra *Bartonella henselae* en niños, en adolescentes y en una población de riesgo ocupacional en Chile. Rev Méd Chile 2006; 134: 863-7.
- 3.- Ferrés M, Abarca K, Godoy P, García P, Palavecino E, Méndez G, et al. Presencia de *Bartonella henselae* en gatos: cuantificación del reservorio natural y riesgo de exposición humana de esta zoonosis en Chile. Rev Méd Chile 2005; 133: 1465-71.
- 4.- Zaror L, Ernst S, Navarrete M, Ballesteros A, Boroscheck D, Ferrés M, et al. Detección serológica de *Bartonella henselae* en gatos en la ciudad de Valdivia, Chile. Arch Med Vet 2002; 34: 103-10
- 5.- Massei F, Gori L, Macchia P, Maggiore G. The expanded spectrum of bartonelosis in children. Infect Dis Clin North Am 2005; 19: 691-711.
- 6.- Mirakhor B, Shah S, Ratner A, Goldstein S, Bell L, Kim J. Cat scratch disease presenting as orbital abscess and osteomyelitis. J Clin Microbiol 2003; 41: 3991-3.
- 7.- Lee A G. Systemic infections of neuro-ophthalmic significance. Ophthalmol Clin North Am 2004; 17: 397-425.
- 8.- Cunningham E T, Koehler J E. Ocular bartonelosis. Am J Ophthalmol 2000; 130: 340-9.
- 9.- Suhler E B, Lauer A K, Rosenbaum J T. Prevalence of serologic evidence of cat scratch disease in patients with neuroretinitis. Ophthalmology 2000; 107: 871-6.
- 10.- Hertz A, Lahey M. Optic neuritis due to *Bartonella henselae* infection. N Engl J Med 2004; 350:e1.
- 11.- Jacobs R, Schutze G. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. Clin Infect Dis 1998; 26: 80-4.
- 12.- Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, Murano I, Takahashi H, Uchida H. *Bartonella henselae* infections as a cause of fever of unknown origin. J Clin Microbiol 2000; 38: 1990-1.
- 13.- Metzkor-Cotter E, Kletter Y, Avidor B, Varon M, Golan Y, Ephros M, et al. Long term serological analysis and clinical follow-up of patients with cat scratch disease. Clin Infect Dis 2003; 37: 1149-54.
- 14.- Earhart K, Power M. Bartonella neuroretinitis. N Engl J Med 2000; 343: 1459.
- 15.- Kynionis G, Siganos C, Pallikaris I. Late onset of serologic positive titers in a patient with Parinaud's oculoglandular syndrome. Semin Ophthalmol 2004; 19: 125-6.
- 16.- Rolain J, Brouqui P, Koehler J, Maguine C, Dalan M, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1921-33.
- 17.- Reed J, Scales D, Wong M. *Bartonella henselae* neuroretinitis in cat scratch disease: diagnosis, management and sequelae. Ophthalmology 1998; 105: 459-66.
- 18.- Kerkhoff F, Ossewaarbe J, de Loos W, Rothova A. Presumed ocular bartonelosis. Br J Ophthalmol 1999; 83: 270-5.
- 19.- Gray A. *Bartonella henselae* infection associated with neuroretinitis central retinal artery, and vein occlusion, neovascular glaucoma and severe vision loss. Am J Ophthalmol 2004; 137: 187-9.
- 20.- Díaz-Valle D, Toledano N, Arteaga A, Miguélez R, Pascual D. Flebitis retiniana severa en bartonelosis ocular. Arch Soc Esp Oftalmol 2003; 78: 223-6.
- 21.- Eggenberger E. Inflammatory optic neuropathies. Ophthalmol Clin North Am 2001; 14: 73-83.
- 22.- Balcer L. Optic neuritis. N Engl J Med 2006; 354: 1273-80.