

## Coma hepático posparto subsiguiente a infección por *Bartonella henselae*. Revisión de la respuesta inmunitaria materna a la infección

L.C. Tejerizo-López, A. Teijelo, P. Suárez<sup>a</sup>, A. Leiva, M.M. Sánchez-Sánchez, R.M. García-Robles, A. Tejerizo-García, J.A. Pérez-Escanilla, J.M. Benavente y F. Corredera

Servicio de Obstetricia y Ginecología. <sup>a</sup>Unidad de Vigilancia Intensiva. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España.

### SUMMARY

Is presented a rare case of hepatic coma post-partum due to infection by *Bartonella henselae*. Is revised the maternal immune response to infection.

### INTRODUCCIÓN

Hasta 1987 *Bartonella bacilliformis* y *Bartonella* (antes *Rochalimaea*) *quintana* eran los únicos patógenos humanos conocidos en este género<sup>1</sup>. También se reconoció una especie que no producía infección humana, *Bartonella* (antes *Rochalimaea*) *vinsonii* (agente del ratón campestre canadiense)<sup>22</sup>. La relación en cuanto al género, entre *Bartonella bacilliformis* y las exespecies de *Rochalimaea* sólo se estableció después del reconocimiento de nuevos síndromes clínicos asociados con la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y la identificación de otros patógenos humanos relacionados, *Bartonella* (antes *Rochalimaea*) *henselae*<sup>3-5</sup> y *Bartonella* (antes *Rochalimaea*) *elizabethae*<sup>6</sup>.

Análisis filogenéticos recientes, de miembros de la subdivisión alfa de las protobacterias<sup>7,8</sup>, han indicado que los miembros del género hasta ahora conocido como *Rochalimaea* están más estrechamente relacionados con *Brucella* y *Agrobacterium* que los miembros de la *Rickettsiaceae* y más íntimamente relacionados (relación del ADN mayor del 40% por hibridación del ADN y homología del 98,7-98,8% de secuencia genética de ARN ribosómico 16S) con *Bartonella bacilliformis*<sup>1</sup>. Con la aclaración de estas relaciones se propuso una reclasificación de las especies de *Rochalimaea* como miembros del género *Bartonella* y la

eliminación de la familia *Bartonellaceae* del orden *Rickettsiales*<sup>8</sup>. La figura 1<sup>7</sup> refleja esta clasificación con un árbol filogenético basado en los datos de secuencia genética de ARNr 16S.

*Bartonella quintana* y *Bartonella henselae* son reconocidas actualmente como agentes de bacteriemia aguda y persistente de infección tisular localizada en la que pueden inducir angiomatosis bacilar, peliosis bacilar o respuestas inflamatorias de naturaleza variable<sup>1</sup>. En la actualidad, identificadas predominantemente en personas inmunocomprometidas, en especial en aquellas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las infecciones debidas a especies de *Bartonella* podrían ser reconocidas como más frecuentes en la población general a medida que mejoren y se apliquen más las técnicas diagnósticas<sup>1</sup>.

Las especies de *Bartonella* están formadas por diminutos bacilos gramnegativos capaces de invadir las células de los mamíferos, como los eritrocitos o las células endoteliales<sup>9</sup>. Estos microorganismos producen una amplia variedad de enfermedades clínicas, entre las que se encuentra la fiebre de las trincheras (*B. quintana* y *B. henselae*), la enfermedad por arañazo de gato (EAG) (*B. henselae*), la angiomatosis bacilar (*B. quintana* y *B. henselae*), ciertas endocarditis (*B. elizabethae*), la fiebre de Oroya (*B. bacilliformis*) y la verruga perruna (*B. bacilliformis*)<sup>1,9</sup>.

*B. henselae* carece de un vector artrópodo comprobado<sup>1</sup>, aunque las garrapatas y las pulgas son candidatos potenciales sobre la base de asociaciones epidemiológicas<sup>10-13</sup> y una comunicación de identificación por cultivo y amplificación de ADN de pulgas asociadas con gatos<sup>13</sup>. Su transmisión a los seres humanos se ha vinculado con gatos por estudios serológicos y epidemiológicos<sup>9,11-16</sup> y se ha cultivado en casos de linfadenitis humana compatibles con EAG<sup>17</sup>. Además, *B. henselae* ha sido recuperada de la sangre de gatos domésticos<sup>1,18</sup> y, a menudo, ha provocado bacteriemia

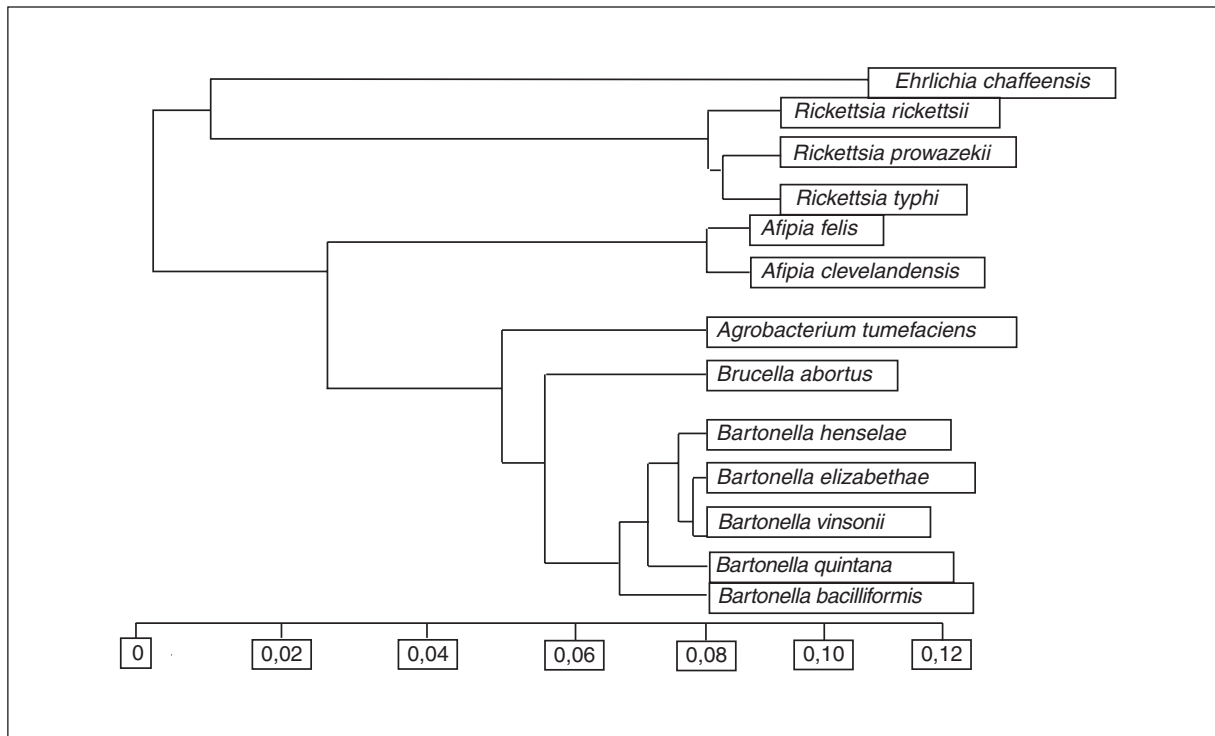


Fig. 1. Árbol filogenético parcial de la subdivisión alfa de las proteobacterias basado en el análisis de la secuencia de genes de ARN ribosómico 16S. La distancia evolutiva entre dos microorganismos cualesquiera es proporcional a la suma de longitudes de los segmentos lineales horizontales con los que están conectados. (Tomada de Relman et al<sup>7</sup>.)

de alto grado en animales aparentemente sanos, incluidos algunos que se han asociado con angiomatosis bacilar en sus contactos humanos<sup>1,9</sup>. Se han demostrado infecciones por *B. henselae* en personas de diversas regiones de los Estados Unidos<sup>1,20</sup> y también en Europa<sup>1,21-25</sup>. Al igual que *B. quintana*, es muy probable que sea globalmente endémica. Sin embargo, puede haber predominio regional de *B. henselae* o *B. quintana*, lo que explica las diferentes tasas de aislamiento en diferentes lugares<sup>1</sup>.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 29 años cuyo segundo embarazo había transcurrido dentro de los límites de la normalidad, y cuyo parto, a término, fue eutócico –3 h de período de dilatación y 10 min de período expulsivo–, naciendo varón vivo de 3.650 g de peso y test de Apgar de 8/10.

La paciente había nacido de parto normal, había presentado durante la infancia las enfermedades propias de la misma, habiendo gozado hasta entonces de buena salud.

A las 16 h, aproximadamente, del parto presentó estado de confusión mental, no tipificado, que duró 2-3 h. El cuadro mejoró aunque la paciente refería un estado de ligero mareo. A las 72 h del parto, con puerperio hasta ese momento normal y apirético, fue dada de alta.

Alrededor de 12 h después del alta hospitalaria presentó una brusca pérdida de conocimiento, que motivó su caída, siendo trasladada al servicio de urgencias, desde donde, dado el estado de la paciente, fue remitida a la unidad de vigilancia intensiva (UVI), donde ingresó en coma de grado IV.

A su ingreso en la UVI presentaba un índice normalizado internacional (INR) de 5,1, hemograma dentro de límites de la normalidad, albúmina de 185 g/l (normal: 40-52 g/l), bilirrubina de 3,9 mg/100 ml (normal: alrededor de 0,5 mg/100 ml), fosfatasa alcalina (FAI o ALP) de 185 U/l (normal: 60-170 U/l por el método de Bessey-Lowry), gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT o gamma-GT) de 59 mU/ml (normal: 0-30 mU/l), aspartato aminotransferasa (AST o GOT) de 50 mU/ml (normal: < 12 mU/ml) y alanina aminotransferasa (ALT o GPT) de 19 mU/l (normal: < 12

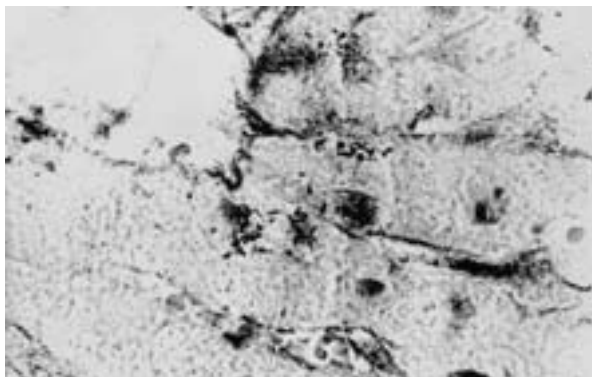


Fig. 2. Tinción argéntica de Dieterle de la biopsia hepática, observándose múltiples bacilos curvos que morfológicamente se asemejan a *Bartonella* spp.

mU/ml). La serología de los virus de la hepatitis y del VIH-1 era negativa.

La ecografía abdominopélvica reflejaba normalidad, observándose un hígado de tamaño normal con un aumento difuso de la ecogenicidad. La tomografía axial computarizada (TAC) craneal era normal.

Desde su ingreso, la paciente permaneció intubada y con ventilación asistida. A las 72 h, las pruebas de

función hepática continuaban alteradas (FAI, 180 U/l; GGT, 60 mU/ml; AST, 41 mU/ml, y ALT, 21 mU/l). Seguía, entonces, con intubación y ventilación asistida. A lo largo de las 2 semanas siguientes presentó una mejoría gradual y paulatina, con episodios diarios y vespertinos de fiebre de 38-39 °C, a pesar del tratamiento instaurado con antibióticos de amplio espectro y aciclovir. No logró identificarse un foco infeccioso.

A las 2 semanas del ingreso, después de haberse retirado la intubación y ventilación asistida 48 h antes, la paciente presentó un dolor intenso en el cuadrante superior derecho del abdomen. Clínicamente se apreciaron hepatomegalia e hígado doloroso a la palpación abdominal. La TAC abdominal puso en evidencia un hígado agrandado y con captación anormal de contraste. Se practicó flebografía hepática transyugular que reflejó dilataciones saculares difusas.

Se practicó biopsia hepática transabdominal, que resultó compatible con una peliosis bacilar hepática y fenómenos de angiomatosis bacilar. En la tinción argéntica de Dieterle de la biopsia hepática se observaron múltiples bacilos pleomórficos curvos que morfológicamente se asemejaban a *Bartonella* spp. (fig. 2). Interrogada la paciente y sus familiares se constató que había estado, durante el embarazo, en estrecho contacto con un gato. Se estableció el diag-

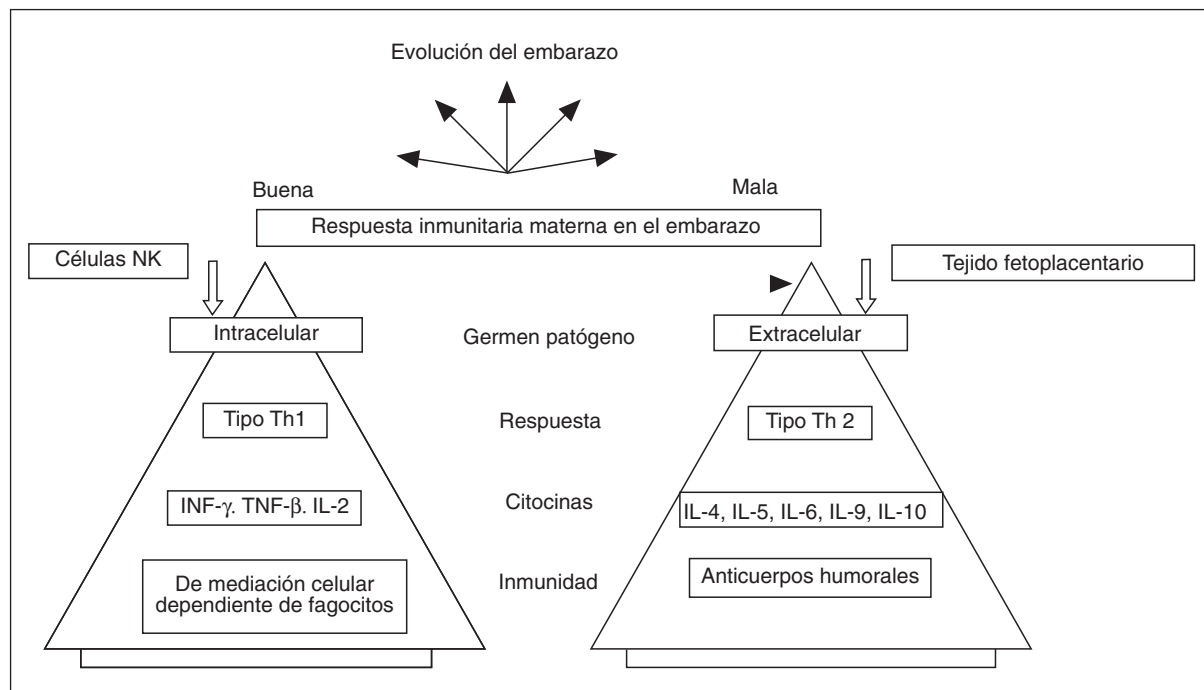


Fig. 3. Equilibrio de la respuesta inmunitaria materna en el embarazo. (Tomada de Reid<sup>35</sup>.)

nóstico de peliosis bacilar hepática debida a infección por *B. henselae* y se instauró tratamiento con claritromicina por vía oral (500 mg/12 h) y eritromicina oral (1.000 mg/6 h) durante 4 semanas. A los 3 días de iniciado el tratamiento la fiebre remitió y, a la semana, el dolor en cuadrante superior derecho abdominal cesó, comprobándose la reducción del tamaño hepático.

La serología de anticuerpos frente a *Bartonella* fue negativa, tanto en la fase aguda como en la convalecencia, en las muestras de suero obtenidas. Sin embargo, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sí identificó la presencia de ADN de *Bartonella* spp. tanto en las muestras de sangre de la paciente como en las de su gato.

Al alta, las pruebas hepáticas estaban prácticamente normalizadas y a los 8 meses de haber sufrido la enfermedad la paciente gozaba de buena salud y sus pruebas de función hepática eran normales.

## DISCUSIÓN

La insuficiencia hepática posparto es una contingencia rara. La debida a hígado graso agudo del embarazo, diagnóstico inicialmente sospechado en el caso que nos ocupa, se resuelve casi invariablemente después del parto<sup>26</sup>. Este proceso, con una mortalidad materna que ronda el 75-80%, aparece en el primer o segundo embarazo, con mayor frecuencia en el tercer trimestre de la gestación, por lo común cerca del término<sup>26-28</sup>. Latham<sup>27</sup> señala que puede haber una mejoría o agravamiento después del parto y, alternativamente, el síndrome del hígado graso agudo puede incluso aparecer en el momento del parto<sup>27,29,30</sup>. Brein et al<sup>31</sup> y Rolfes e Ishak<sup>32</sup> comentan que, al igual que el síndrome de Hellp, se puede manifestar después del parto. No obstante, como hemos mencionado, la aparición de la patología hepática debida a hígado graso agudo se inicia, habitualmente, con el parto<sup>26,28</sup>.

La insuficiencia hepática por hepatitis viral debida a hepatitis E es más frecuente durante el embarazo y presenta una mortalidad asociada más alta<sup>26,33</sup>. Igualmente, la insuficiencia hepática por herpes simple es más habitual durante el embarazo y también presenta una elevada mortalidad asociada<sup>26,34</sup>. En embarazadas se han producido varios casos de infección fulminante por herpes virus que sugieren un papel para las defensas inmunes alteradas que se producen durante la gestación<sup>34,35</sup>. En pacientes que desarrollan un cuadro hepático, con antecedentes de dolor de garganta y lesiones en los labios, debe considerarse la posibilidad de una biopsia hepática y los cultivos apropiados, en

vista del porvenir generalmente mortal y la posibilidad de que el arabinósido de citosina puede ser efectivo una vez realizado el diagnóstico etiológico<sup>34</sup>.

En una exhaustiva revisión bibliográfica sólo hemos encontrado una referencia<sup>36</sup> a una insuficiencia hepática posparto causada por *Bartonella henselae*, en una mujer inmunocompetente, con producción de una peliosis hepática.

En los años ochenta, la peliosis hepática y la enfermedad cutánea relacionada con ella, la angiomatosis bacilar, surgieron como complicación del sida<sup>9,37</sup>. Se identificó a *B. henselae* como agente causal del trastorno. La infección tisular de *B. henselae*, así como la de *B. quintana*, puede manifestarse por angiomatosis bacilar, peliosis bacilar, un espectro de lesiones inflamatorias o una combinación de estas entidades<sup>1</sup>. Estas infecciones pueden no ser evidentes hasta mucho tiempo después de los episodios bacteriémicos a partir de los que presumiblemente surgen. Por ejemplo, pueden desarrollarse grupos de lesiones de angiomatosis bacilar cutánea frente a numerosos hemocultivos negativos<sup>38</sup>. Las lesiones viscerales inflamatorias o neovasculares cuyo tamaño y extensión implican un período significativo de desarrollo pueden mantenerse asintomáticas o asociarse sólo con fiebre reciente<sup>39,40</sup>.

La angiomatosis bacilar, también denominada angiomatosis epitelioides bacilar<sup>1</sup>, es un trastorno de proliferación neovascular que en un principio se describió que afectaba a la piel y a los ganglios regionales de las personas infectadas por el VIH<sup>41-42</sup> y que, desde entonces, se demostró en otros huéspedes inmunocomprometidos e inmunocompetentes<sup>43,44</sup>. Actualmente, se halla bien documentado el compromiso por angiomatosis bacilar de distintos órganos de la economía humana, como el hígado, el bazo, el hueso y el encéfalo<sup>39,43-47</sup>. Se ha inculcado a *B. henselae* y *B. quintana* en la angiomatosis bacilar por cultivo directo<sup>39,48,49</sup> y, por amplificación, por PCR de tejido de secuencias genéticas específicas de ARN ribosómico 16S<sup>11,44,50,51</sup>.

Es posible que las lesiones cutáneas de la angiomatosis bacilar constituyan la manifestación más espectacular de las infecciones por *B. quintana* y *B. henselae*<sup>1,9</sup>. No obstante, reconocida más recientemente como una entidad clinicopatológica, la peliosis bacilar, por lo general, no es tan espectacular como la angiomatosis bacilar, porque sus lesiones son exclusivamente viscerales y sólo se asocian con síntomas inespecíficos<sup>1,9</sup>. Si bien al principio se describió que afectaba el hígado y a veces el bazo de las personas infectadas por el VIH, algunas de las cuales también tenían una angiomatosis bacilar simultánea<sup>52</sup>, desde

entonces ha sido identificada en otros tipos de personas «inmunodeprimidas»<sup>1,9,39</sup>, y se ha observado que, además, afecta los ganglios linfáticos<sup>53</sup>. Los órganos afectados contienen numerosas estructuras quísticas llenas de sangre cuyo tamaño puede variar desde microscópico a varios milímetros. Los hallazgos anatómopatológicos en el tejido con hematoxilina y eosina incluyen espacios pelióticos parcialmente revestidos por células endoteliales a menudo separados de las células parenquimatosas circundantes por estroma fibromixioide que contiene una mezcla de células inflamatorias, capilares dilatados y aglutinaciones de material granular<sup>1</sup>. Estas aglutinaciones están llenas de bacilos que se tiñen con la técnica de Warthin-Starry<sup>52</sup>.

Por otra parte, se han comunicado reacciones inflamatorias a la infección por *B. henselae* en personas con sida, sin angiomatosis o peliosis, en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea<sup>40,54-57</sup>. Se caracterizan por colecciones nodulares de linfocitos e histiocitos no epitelioides que pueden adquirir necrosis central y contienen agregados de neutrófilos y restos cariorréticos que sugieren la formación de abscesos microscópicos. Dolan et al<sup>17</sup> cultivaron *B. henselae* en los casos de linfadenitis compatible con EAG, y desde entonces la amplificación del ADN por PCR y la marcación inmunocitoquímica la han identificado en otros casos de linfadenitis por arañazo de gato<sup>1,9,58-60</sup>. De hecho la EAG es la entidad clínica más frecuente con la que se asocia la infección por *B. henselae*<sup>1,9,61,62</sup>.

La EAG típica, enfermedad en individuo inmunocompetente, benigna y autolimitada, se caracteriza por la aparición de adenopatías linfáticas dolorosas que persisten durante varias semanas, o incluso meses, después de sufrir el arañazo de un gato<sup>9</sup>. Sólo en ocasiones la infección se extiende y produce adenopatías más generalizadas y manifestaciones sistémicas que se confunden con las de un linfoma<sup>1,62</sup>. No existen pruebas de que *B. quintana*, originalmente propuesto como agente causal de la EAG, pueda provocar esta enfermedad, por lo que se reconoce a *B. henselae* como único agente etiológico causante de la misma.

Es, pues, la EAG una enfermedad benigna que afecta en alrededor del 60% de los casos a niños. Casi todos los casos se deben a arañazos y sólo en muy raras ocasiones se producen por mordiscos y lametones<sup>9</sup>. La exposición a gatos jóvenes con bacteriemia, infectados por pulgas o que han tenido contacto con otro gato portador de pulgas, supone un importante riesgo de infección. La pulga puede transmitir la infección entre gatos, desconociéndose si el hombre puede ser infectado por la picadura de una pulga in-

fectada.

Si el sujeto es inmunocompetente, entre 3 y 5 días después de ser arañado por un gato, desarrolla una pápula localizada que evoluciona a pústula y posteriormente a costra. Una o 2 semanas después de la inoculación, aparecen adenopatías linfáticas regionales hipersensibles, en un momento en que la pápula puede haber curado ya de manera espontánea<sup>9</sup>. Dado que los arañazos son más frecuentes en las manos o en la cara, las adenopatías suelen ser epitrocleares, axilares, pectorales y cervicales. Los ganglios linfáticos afectados pueden supurar y, a veces, sobreinfectarse por estafilococos u otros patógenos cutáneos. Los síntomas generales son frecuentes (malestar general, anorexia, pérdida de peso), pero en general, no hay fiebre. Sin tratamiento, las adenopatías persisten semanas e incluso meses, pudiéndose confundir con procesos neoplásicos linfáticos. Otras manifestaciones, más raras en sujetos inmunocompetentes o aparentemente inmunocompetentes, son encefalitis, convulsiones y coma, meningitis, mielitis transversa, etcétera<sup>9,23,54,56,63</sup>.

En sujetos normalmente no inmunocompetentes (inmunodeprimidos) se produce toda una gama de alteraciones hepáticas, que van desde hepatitis granulomatosa<sup>64</sup> y microabscesos hepáticos, hasta la lesión típica de peliosis hepática, referenciada de forma amplia anteriormente.

Varios autores insisten en que la mayor parte, si no la totalidad, de los pacientes con una peliosis hepática por *B. henselae* presentan inmunosupresión<sup>4,5,11,20,36,39,40,51-53,63,65-67</sup>. Como hemos señalado, el modelo más típico, y por ello susceptible de ser infectado por *B. henselae* con producción de angiomatosis bacilar y peliosis hepática, es el enfermo con sida.

Durante el embarazo normal<sup>68</sup>, como es el caso clínico aportado, cuando la paciente pudo contraer la infección, ¿cómo es posible que la misma dé lugar a la producción de una peliosis bacilar?

La supervivencia del feto como un alotrasplante en la gestación ha dado origen a la antigua y ampliamente extendida creencia de que la capacidad de respuesta inmunitaria de la mujer está deprimida durante el embarazo<sup>36,68</sup>. Si ello fuera así, ante la situación de inmunosupresión, podría predecirse un aumento de la incidencia de infecciones maternas y una predisposición a las infecciones graves o ampliamente diseminadas, con consecuencias desastrosas para el feto, que si se repitieran a escala global podrían incluso poner en peligro la supervivencia de la especie<sup>35</sup>.

Existen escasos datos que apoyen esta creencia, puesto que la mayor parte de los estudios publicados tienen el inconveniente de carecer de datos compara-



tivos entre mujeres gestantes y mujeres no gestantes de la misma edad. Sin embargo, como subraya Hart<sup>69</sup>, en la gestación parece haber un aumento del riesgo de infección diseminada por *Coccidioides immitis* y de parálisis por poliomielitis, una mayor mortalidad por viruela y un aumento de la gravedad de la infección por *Chlamydia psittaci*, el paludismo y la infección por hepatitis E. De igual modo, los poliovirus BK y JC y el virus de Epstein-Barr se reactivan con más frecuencia en el embarazo, con el consiguiente rebrote asintomático, que cesa tras el parto<sup>35,69-73</sup>. Aunque estas observaciones implican, sin duda, una cierta alteración del estado inmunitario, no cabe olvidar la influencia de los factores hormonales, tanto locales como sistémicos.

Durante las últimas 2 décadas, las vías de la inmunidad celular y humoral representadas por los linfocitos T derivados del timo y los linfocitos B bursa o bursa-dependientes han sido áreas de gran interés en inmunología<sup>73-75</sup>. Los muchos informes publicados sobre una disminución del número de linfocitos T y el deterioro de las células T y las células asesinas naturales (NK) en la gestación proporcionan un apoyo limitado al concepto de disminución de la capacidad de respuesta inmunitaria<sup>35,75</sup>, pero los datos pueden ser difíciles de interpretar a causa de amplias diferencias existentes en estas poblaciones celulares en mujeres sanas no embarazadas y por variables de confusión como el aumento del volumen hemático durante el embarazo<sup>35</sup>. De todos modos, los inmunólogos de la reproducción y los especialistas en enfermedades infecciosas se han decantado por el concepto de las respuestas inmunitarias polarizadas, controladas u orquestadas por subgrupos de linfocitos T, a través del patrón específico de citocinas que producen<sup>35,73,75,76</sup>. Los subgrupos mejor descritos son el subgrupo de células colaboradoras 1 (Th1), que producen interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleucina 2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral  $\beta$  (TNF- $\beta$ ), así como el subgrupo Th2 que libera las interleucinas 4, 5, 6, 9 y 10<sup>35,75,76</sup>.

La función de estos subgrupos refleja su producción de citocinas, que regulan el proceso de proliferación y diferenciación de las células T<sup>75</sup>. Así, las citocinas Th1 intervienen de manera clave en la activación de los macrófagos y en las reacciones inmunitarias de mediación celular que son importantes en la resistencia a la infección por patógenos intracelulares, así como en las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío y citotóxicas, mientras que las citocinas Th2 fomentan una producción energética de anticuerpos que son importantes para combatir las infecciones producidas por microorganismos extracelulares<sup>35,75-77</sup>. Las citocinas producidas por la Th1 y las Th2 se inhi-

ben mutuamente. Así, el IFN- $\gamma$  inhibe la proliferación de las células Th2, y la IL-10 puede inactivar la síntesis de citocinas por las células Th1 maduras<sup>35,75-77</sup>. Esta regulación cruzada puede explicar el intenso sesgo hacia Th1 o Th2 que se produce durante muchas infecciones, lo que se correlaciona, a su vez, con la resistencia o vulnerabilidad a los agentes infecciosos<sup>78</sup>. No está aún claro de qué manera adapta el sistema inmunitario la respuesta idónea a un determinado germen patógeno, pero los productos elaborados, por los microorganismos y los estímulos ambientales pueden inducir citocinas, que a su vez desencadenan el tipo de respuesta de Th1 o Th2<sup>35,78</sup>.

La pregunta es: ¿qué papel desempeñan estos subgrupos en la gestación?

Una relación íntima bidireccional entre el sistema inmunitario materno y la unidad fetoplacentaria da lugar a un cambio de la reactividad inmunitaria de tipo Th1 a la de tipo Th2 durante el embarazo<sup>35</sup> (fig. 3). Las citocinas Th2, que también pueden ser producidas espontáneamente en la placenta y que predominan en la superficie de separación maternofetal, tienen una función protectora frente a la pérdida fetal, en tanto que las respuestas de Th1, que pueden ser nocivas para el feto y que podrían desempeñar el rechazo del alotransplante fetal, sufren una regulación inhibitoria<sup>79</sup>. Estos datos, en opinión de Reid<sup>35</sup>, proporcionan, al menos, una cierta credibilidad científica a la observación clínica de que la reactividad de Th1 es suprimida, de manera sistemática, durante el embarazo.

El corolario es que la gestación, al alterar la reactividad de Th1, podría predisponer a la infección, en especial por gérmenes patógenos intracelulares<sup>35,75</sup> (fig. 3). Datos recientes de Krishnan et al<sup>80,81</sup>, en estudios realizados con el modelo de *Leishmania* en el ratón, apoyan esta idea. La infección persiste en las hembras de ratón preñadas, pero dicha infección es rápidamente eliminada por una respuesta energética de Th1 en ausencia, o al desaparecer, la gestación<sup>80,81</sup>. Por otra parte, la infección por *Leishmania* puede tener un efecto negativo sobre el resultado del embarazo, al incrementar las concentraciones de IL-10 que tiene un efecto protector<sup>75,80,81</sup>. En el ser humano, la IL-10 puede ser producida por las células Th1 o Th2, los macrófagos y las células fetoplacentarias<sup>35,78</sup>. La IL-10 es coestimulante para la proliferación y maduración de timocitos maduros e inmaduros, inhibe la producción de citocinas por las células T maduras y aumenta la expresión de la molécula de adhesión en la vénula endotelial alta (HEV)<sup>75</sup>. La IL-10 protege frente a la mala evolución de la gestación y, conjuntamente con la IL-4 (citocina que induce la prolifera-

ción de los timocitos, inhibe el crecimiento de las células epiteliales tímica [ET] e induce la diferenciación de células T a células de tipo Th2), puede ser el medio a través del cual las células Th2 regulan o controlan las respuestas de Th1<sup>75,82</sup>.

Las células NK, al igual que las células Th1, pueden producir citocinas reguladoras con efectos nocivos sobre el feto. También estas células sufren una regulación inhibitoria en el embarazo<sup>35</sup>. Se ha indicado que un grupo de factores solubles intervienen en la modulación de la respuesta inmunitaria en el embarazo<sup>83</sup>. La progesterona, a concentraciones que equivalen a las de la superficie de separación materno-fetal, favorece el desarrollo de las células Th2 e induce factores bloqueadores que inhiben la proliferación linfocitaria, la activación de células NK y la producción de TNF<sup>35,83</sup>.

La barrera placentaria es, con frecuencia, la primera línea de defensa contra la infección. Los linfocitos maternos y las citocinas asociadas se concentran en el espacio intervelloso de la superficie de separación materno-placentaria, donde pueden desempeñar un papel importante en la prevención del rechazo placentario y en la evolución final de una infección, al facilitar o impedir la transmisión al feto<sup>35,73,84</sup>. Si un microorganismo ha superado la barrera placentaria y ha ocupado con éxito el espacio intervelloso, se encuentra con los macrófagos de la placenta que, bajo la dirección de las citocinas, pueden desempeñar un papel crucial en la defensa local. Así, por ejemplo, en la tuberculosis, el paludismo y la tripanosomiasis, estos macrófagos pueden estar llenos de parásitos sin que haya, sin embargo, una infección congénita<sup>35,84</sup>. Otra posibilidad, en el caso de una infección ascendente, es que la producción de citocinas induzca el trabajo del parto y desencadene un alumbramiento prematuro<sup>85</sup>.

El caso de McCormack et al<sup>36</sup>, similar al caso clínico aportado en este estudio, de una infección producida por *B. henselae*, seguida de una coma hepática postparto, induce a reflexionar sobre el papel de la respuesta inmunitaria materna en la lucha contra un microorganismo de este tipo, que se caracteriza por su crecimiento intracelular<sup>1,10</sup> y por su multiplicación en el interior de las células fagocíticas y es, por tanto, un posible candidato para un tipo de respuesta de IFN- $\gamma$  de Th1. Como acertadamente señalan varios autores<sup>4,5,11,20,35,36,39,40,51-53,63,65-67</sup>, la mayoría de los pacientes con infección por *Bartonella henselae* con peliosis hepática se encuentran inmunodeprimidos. Las bacterias del género *B.* tienen en común con sus colegas parásitos más denostados, *Plasmodium* sp., la capacidad de adherirse a los hematíes humanos e invadirlos,

lo que les permite soslayar los efectos de los anticuerpos humorales típicos de las respuestas de Th2<sup>35</sup>. Se conoce desde hace tiempo la mayor susceptibilidad al paludismo, especialmente en el primer embarazo<sup>86,88</sup>. Aún no se ha definido el mecanismo que subyace en este fenómeno, pero existen datos suficientes que indican que la producción de citocina IL-2 de Th1 está inhibida<sup>89</sup>. Sin embargo, en infecciones como el paludismo, hay diversos mecanismos (Th1, Th2 u otros) que pueden ser cruciales en diversas etapas de la infección<sup>35,89</sup>. Así, los esporozoitos incluidos en el hígado pueden ser interrumpidos por la IL-2 y el IFN- $\gamma$ , que también pueden impedir su crecimiento en las células hepáticas mediante la activación de las células de Kupffer<sup>89</sup>. La eliminación del microorganismo de la sangre requiere la acción de las células T CD4 (Th1 para controlar el máximo de parasitemia y Th2 para facilitar la producción de los anticuerpos necesarios para su eliminación)<sup>35,89</sup>.

¿Cuál puede ser la naturaleza del déficit inmunitario en la paciente gestante con infección por *B. henselae*? ¿Fue suficiente una regulación inhibitoria de la respuesta de Th1 para contener la infección pero no para eliminarla durante el embarazo?<sup>35</sup>. Reid<sup>35</sup> comenta que la ausencia de una respuesta serológica podría indicar una incapacidad por parte de las células Th2 (fig. 3) para producir anticuerpos, como los necesarios, por ejemplo, para la eliminación de los parásitos palúdicos. La persistencia del microorganismo en el cuerpo, en presencia de una respuesta continuada de tipo Th1, es probable que dé lugar a una lesión tisular inflamatoria, centrada, en el caso que nos ocupa, preferentemente en el hígado<sup>35</sup>. El grado de lesión tisular, en este caso hepática, podía verse exacerbado si hubiera algún rebote de la respuesta de Th1 inmediatamente después del parto<sup>35,36</sup>. Una respuesta exclusiva de Th1 puede tener consecuencias muy negativas (paludismo cerebral mortal como ejemplo notorio de ello)<sup>90,91</sup>, la respuesta de Th2 puede tener una doble finalidad<sup>35,75</sup>: eliminar microorganismos y, lo que cabe pensar que sea más importante, modular y moderar las consecuencias patológicas de una respuesta de Th1 incontrolada. No se debe olvidar que la incapacidad para controlar o eliminar una infección puede deberse, con igual probabilidad, a una respuesta inmunitaria inapropiada en vez de insuficiente, y pueden producirse reacciones patológicas graves como consecuencia de una regulación cruzada defectuosa o anómala<sup>35,68,70-72,74,75</sup>.

En resumen, en vez de una supresión generalizada e inespecífica de la reactividad inmunitaria materna en la gestación, se produce una interrelación multidireccional compleja y sutil entre la respuesta inmunita-

ria materna respecto al feto y a la infección, a la respuesta local a la infección en la placenta y a la respuesta inmunitaria del propio feto. Cuando la infección plantea una amenaza, el sistema inmunitario de la madre debe establecer un cuidadoso equilibrio, generando un tipo de respuesta tipo Th1 que puede llegar a poner en peligro la supervivencia del feto, o bien pasando a un tipo de respuesta predominantemente Th2 para proteger al feto pero corriendo el riesgo de las consecuencias de una infección materna grave<sup>35</sup>. El conocimiento del papel que desempeñan las diferentes citocinas en la regulación cruzada y la inhibición mutua de las respuestas inmunitarias<sup>75</sup> y su eventual manipulación podría ser útil para alcanzar el compromiso final consistente en preservar el feto viable al tiempo que se mantiene una respuesta eficaz frente a los microorganismos bien conocidos y frente a los nuevos gérmes emergentes como *Bartonella* sp.<sup>35</sup>.

En el caso que nos ocupa, la PCR y la presencia de microorganismos en la biopsia aportaron la prueba del diagnóstico<sup>1,58,92,93</sup>. De manera un poco sorprendente, la serología fue negativa, a pesar de la sensibilidad de casi un 90% que se ha descrito para la misma<sup>1,14</sup>, aunque la serología negativa puede explicarse por la variabilidad antigénica en los microorganismos del grupo *Bartonella*<sup>1,94</sup>.

Por tanto, la infección por *B. henselae* debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia hepática y el coma, y debe preguntarse al paciente, o a su familia, respecto al posible contacto con animales domésticos o de otro tipo<sup>1,35,36,75,95</sup>. Habitualmente, la EAG es, en el embarazo, un proceso benigno con pronóstico uniformemente bueno, pero en ocasiones puede complicarse<sup>96,97</sup>, por la especial estructura inmunitaria que el embarazo conlleva<sup>35,36</sup>.

Respecto al tratamiento, no se han publicado estudios comparativos sobre tratamientos antibióticos ni tampoco casos aislados de fracasos terapéuticos<sup>1,76,98</sup>.

Debido a la combinación de fácil administración, bajo coste y eficacia clínica observada, el tratamiento inicial de elección debe ser doxiciclina oral 100 mg dos veces al día.

Varios trabajos indican que el tratamiento con aminoglicósidos (p. ej., gentamicina en dosis habituales) es eficaz en pacientes con encefalitis y otras infecciones sistémicas.

Otros agentes orales con utilidad clínica incluyen tetraciclina, claritromicina, minociclina, rifampicina, cloramfenicol y azitromicina<sup>1</sup>. Mientras sea de duración suficiente, 4 semanas de terapia, estos tratamientos parecen eficaces para la mayoría de las manifestaciones de las infecciones por especies de *Bartonella*

no baciliformes.

La peliosis bacilar o el compromiso óseo o parenquimatosos con angiomas bacilares pueden resolverse con tratamiento oral solo, pero la posibilidad de recaída puede ser menor si el tratamiento inicial es parenteral, seguido por varios meses de tratamiento oral<sup>1,99</sup>. Se ha observado enfermedad recurrente en huéspedes inmunocomprometidos e inmunocompetentes, especialmente, aunque no sólo, si el tratamiento se finaliza en forma prematura<sup>3-5,10,49</sup>. Para las recaídas que ocurren después de un tratamiento inicial lo suficientemente prolongado, debe considerarse la terapia supresora crónica con doxiciclina o eritromicina<sup>1</sup>.

## RESUMEN

Presentamos un raro caso de coma hepático posparto debido a infección por *Bartonella henselae*. Se revisa la respuesta materna a la infección.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Slater LN, Welch DF. Especies de *Rochalimaea* (recientemente red denominadas *Bartonella*). En: Mendell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica (4.<sup>a</sup> ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1997; 1949-1956.
2. Weis E, Dasch GA. Differential characteristics of strains of *Rochalimaea*: *Rochalimaea vinsonii* sp. nov., the Canadian vole agent. Int J Syst Bacteriol 1982; 32: 305-314.
3. Slater LN, Welch DF, Hensel D, Coody DW. A newly recognized fastidious Gramnegative pathogen as a cause of fever and bacteremia. N Engl J Med 1990; 323: 1587-1593.
4. Regnery RL, Anderson BE, Clarridge JE III. Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. Henselae* sp. nov., isolates from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. J Clin Microbiol 1991; 30: 262-274.
5. Welch DF, Pickett DA, Slater LN, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Rochalimaea henselae* sp. nov., a cause of septicemia bacillary angiomatosis and parenchymal bacillary peliosis. J Clin Microbiol 1992; 30: 275-280.
6. Daly JS, Worthington MG, Brenner DJ, Moss CW, Hollis DG, Weyant RS et al. *Rochalimaea elizabethae* sp. nov., isolated from a patient with endocarditis. J Clin Microbiol 1993; 31: 372-381.
7. Relman DA, Lepp PW, Sadler KN, Schmidt TM. Phylogenetic relationships among the agent of bacillary angiomatosis, *Bartonella bacilliformis* and other alpha-proteobacteria. Mol Microbiol 1992; 6: 1801-1801.
8. Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH. Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea* with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., and *Bartonella elizabethae* comb. nov., and to remove the family Bartonellaceae from the order Rickettsiales. Int J Syst Bacteriol 1993; 43: 777-786.
9. Tompkins LS. Infecciones por *Bartonella*, incluida la enfermedad por arañazo de gato. En: Fauci AS, Braunwald E, Is-



- selbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. Harrison. Principios de medicina interna. I (14.<sup>a</sup> ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 1125-1128.
10. Lucey D, Dolan MJ, Moss CV, García M, Hollis DG, Wegner S et al. Relapsing illness due to *Rochalimaea henselae* in normal hosts: implications for therapy and new epidemiology and associations. Clin Infect Dis 1992; 14: 638-638.
  11. Tappero JW, Mohle-Boetani J, Koehler JE, Swaminathan B, Berger TG, Le Boit PE et al. The epidemiology of bacillary angiomatosis and bacillary peliosis. JAMA 1993; 269: 770-775.
  12. Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, Regnery RL, Plikaytis BD, Hadler JL et al. Cat scratch disease in Connecticut. Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. N Engl J Med 1993; 329: 8-13.
  13. Maguire JH, Spielman A. Infestaciones por ectoparásitos y mordeduras y picaduras de artrópodos. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. Harrison. Principios de medicina interna. II (14.<sup>a</sup> ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 2902-2910.
  14. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to «*Rochalimae henselae*» antigen in suspected cat-scratch disease. Lancet 1992; 339: 1443-1445.
  15. Barka NR, Hadfield T, Patnaik M, Schwartzman WA, Peter JB. EIA for detection of *Rochalimaea henselae*-reactive Ig G, Ig M, and Ig A antibodies in patients with suspected cat scratch disease. J Infect Dis 1993; 167: 1503-1504.
  16. Madoff LC. Enfermedades por mordeduras, arañazos y quemaduras. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. Harrison. Principios de medicina interna. I (14.<sup>a</sup> ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 953-958.
  17. Dolan MJ, Wong MT, Regnery RL, Jorgensen JH, García M, Peters J et al. Syndrome of rochalimaea adenitis suggesting cat scratch disease. Ann Intern Med 1993; 118: 331-336.
  18. Regnery RL, Martin M, Olson J. Naturally occurring «*Rochalimaea henselae*» infection in domestic cat. Lancet 1992; 340: 557-558.
  19. Chomel BB. Cat-scratch disease and bacillary angiomatosis. Rev Sc Techn 1996; 15: 1061-1073.
  20. Reed J, Brigati DJ, Flynn SD. Immunocytochemical identification of *Rochalimaea henselae* in bacillary (epithelioid) angiomatosis, parenchymal bacillary peliosis, and persistent fever with bacteremia. Am J Surg Pathol 1992; 16: 650-657.
  21. Marullo S, Jaccard A, Roulot D, Mainguene C, Clauvel JP. Identification of *Rochalimaea henselae*. 16S rRNA sequence in the liver of a French patient with bacillary peliosis hepatitis [carta]. J Infect Dis 1992; 166: 1462.
  22. Thonnard J, Carreer FM, Delmer M. *Rochalimaea henselae*. Afipia felis et la maladie des griffes du chat. Act Clin Belg 1994; 49: 158-167.
  23. Drancourt M, Raoult D. La maladie des griffes du chat et la pathologie a *Bartonella* (*Rochalimaea*). Press Med 1995; 24: 183-188.
  24. Nadal D, Zbinden R. Serology to *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae* may replace traditional criteria for scratch disease. Eur J Pediatr 1995; 154: 906-912.
  25. Schellekens JF. Kattkrabziekte en andere infecties met bartonellasppecies. Nederl Tijds V Genees 1996; 140: 144-147.
  26. Wolf JL. Liver disease in pregnancy. Med Clin North Am 1996; 80: 1167-1187.
  27. Latham PS. Hepatopatías del embarazo. En: Gleicher N, editor. Medicina clínica en obstetricia. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 951-961.
  28. Fallon HJ, Riely CA. Enfermedades hepáticas. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. Complicaciones médicas durante el embarazo (4.<sup>a</sup> ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1996; 307-341.
  29. Ober WB, Le Compte PM. Acute fatty metamorphosis of the liver associated with pregnancy. Am J Med 1955; 19: 743-758.
  30. Haemmerli UP. Jaundice during pregnancy. Acta Scand 1966; 444 (Supl): 1-111.
  31. Breen KJ, Perkins KW, Mistillis SP, Shearman R. Idiopathic acute fatty liver of pregnancy. Gut 1970; 11: 882-885.
  32. Rolfes DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases. Hepatology 1985; 55: 1149-1158.
  33. Asher L, Innis B, Shjrestha MP, Ticehurst J, Baze WB. Virus-like particles in the liver of a patient with fulminant hepatitis and antibody to hepatitis E virus. J Med Virol 1990; 31: 229-233.
  34. Lee WM. Embarazo y hepatopatía crónica. En: Gleicher N, editor. Medicina clínica en obstetricia. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 969-974.
  35. Reid TMS. Striking a balance in maternal immune response to infection. Lancet 1998; 351: 1670-1672.
  36. McCormack G, Fenelon LE, Sheehan K, McCormick PA. Postpartum coma [carta]. Lancet 1998; 351: 1700.
  37. Anderson BE, Neuman MA. *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 203-219.
  38. Slater LM, Min K-W. Polypoid endobronchial lesions: a manifestation of bacillary angiomatosis. Chest 1992; 102: 972-974.
  39. Slater LN, Welch DF, Min K-W. *Rochalimaea henselae* cause bacillary angiomatosis and peliosis hepatis. Arch Intern Med 1992; 152: 602-606.
  40. Slater LN, Pitha JV, Herrera L, Hughson MD, Min KW, Reed JA. *Rochalimaea henselae* infections in AIDS causing inflammatory disease without angiomatosis or peliosis. Demonstration by immunocytochemistry and corroboration by DNA amplification. Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 33-38.
  41. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT, Pereira M. An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. Am J Clin Pathol 1983; 80: 714-718.
  42. Cockerell CJ, Whitlow MA, Webster GF, Friedman-Klein AE. Epithelioid angiomatosis: a distinct vascular disorder in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. Lancet 1987; 2: 654-656.
  43. Kemper CA, Lombard CM, Deresinski SC, Tompkins LS. Visceral bacillary epithelioid angiomatosis: Possible manifestations of disseminated cat scratch disease in the immunocompromised host: A report of two cases. Am J Med 1990; 89: 216-222.
  44. Tappero JW, Koehler JE, Berger TG, Cockerell CJ, Lee TH, Burch MP et al. Bacillary angiomatosis and bacillary splenitis in immunocompetent adults. Ann Intern Med 1993; 118: 363-365.
  45. Koehler JE, Le Boit PE, Egbert BM, Berger TG. Cutaneous vascular lesions and disseminated cat-scratch disease with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. Ann Intern Med 1988; 109: 449-455.
  46. Milam MW, Balerdi MJ, Toney JF, Foulis PR, Milam CP, Behnke RH et al. Epithelioid angiomatosis secondary to disseminated cat scratch disease involving the bone marrow and skin in a patient with acquired immune deficiency syndrome: a case report. Am J Med 1990; 88: 180-183.
  47. Spach DH, Panther LA, Thorning DR, Dunn JE, Plorde JJ, Miller RA. Intracerebral bacillary angiomatosis in a patient infected with the human immunodeficiency virus. Ann In-

- tern Med 1992; 116: 740-742.
48. Cockerell CJ, Tierno PM, Friedman-Kien AE, Kim KS. Clinical, histologic, microbiologic, and biochemical characterization of the causative agent of bacillary (epithelioid) angiomatosis. A rickettsial illness with features of bartonellosis. J Invest Dermatol 1991; 97: 812-817.
49. 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 1999; 327: 1625-1631.
50. Relman DA, Loutit JS, Schemidt TM, Falkow S, Tompkins LS. An approach to the identification of uncultured pathogens. The agents of bacillary angiomatosis. N Engl J Med 1990; 323: 1573-1580.
51. Relman DA, Falkow S, Le Boit PE. The organism causing bacillary angiomatosis, peliosis hepatis, and fever and bacteremia in immunocompromised patient [carta]. N Engl J Med 1991; 324: 1514.
52. Perkocha LA, Geaghan SM, Yen TSB, Nishimura SL, Chan SP, García-Kennedy R et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatis in association with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1990; 323: 1581-1586.
53. Leong SS, Cazen RA, Yu GSM, LeFevre L, Carson JW. Abdominal visceral peliosis associated with bacillary angiomatosis: ultrastructural evidence of endothelial cell destruction by bacilli. Arch Pathol Lab Med 1992; 116: 866-871.
54. Wong MT, Dolan MJ, Lattuada CP Jr, Regnery RL, García ML, Makulis EC et al. Neuro-retinitis, aseptic meningitis and lymphadenitis associated with *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae* infection in immunocompetent patients and patients infected with human immunodeficiency virus type 1. Clin Infect Dis 1995; 21: 352-360.
55. Schwartzman W. *Bartonella* (*Rochalimaea*) infections: beyond cat scratch. Ann Rev Med 1996; 47: 355-364.
56. Smith DL. Cat scratch and related clinical syndromes. Am Fam Phys 1997; 55: 1783-1789.
57. Chomel BB, Boulouis HJ, Gurfiel AN, Heller R, Piemont Y, Pilet C. Maladie des griffes du chat et infections associées. Bull Acad Nat Med 1997; 181: 441-454.
58. Anderson B, Sims K, Regnery RL, Robinson L, Schmidt MJ, Goral S et al. Detection of *Rochalimaea henselae* DNA in specimens from cat-scratch disease patients by PCR. J Clin Microbiol 1994; 32: 942-948.
59. Min K-W, Reed JA, Welch DF, Slater LN. Morphologically variable bacilli of cat scratch disease are identified by immunocytochemical labelling with antibodies to *Rochalimaea henselae*. Am J Clin Pathol 1994; 101: 607-610.
60. Goldenberger D, Zbinden R, Perschil I, Altwegg M. Nacheweis von *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae*/*Bartonella quintana* mittels Polymerase-kettenreaktion (PCR). Schweiz Medizin Wochens 1996; 126: 207-213.
61. Mueller HE. Katzenkratzkrankheit: Historische, klinische, phylogenetische und taxonomische Aspekte. Tierärztliche Praxis 1997; 25: 94-99.
62. Tompkins LS. Of cats, humans, and *Bartonella*. N Engl J Med 1997; 337: 1916-1917.
63. Bouchard O, Bosseray A, Leclercq P, Micoud M. Localisations viscérales de la maladie des griffes du chat chez un sujet immunocompétent. Pres Med 1996; 25: 199-201.
64. Liston TE, Koehler JE. Granulomatous hepatitis and necrotizing splenitis due to *Bartonella henselae* in a patient with cancer: case report and review of hepatosplenic manifestations of *Bartonella* infection. Clin Infect Dis 1996; 22: 951-957.
65. Scoazec JY. La peliose hépatique, une lésion toujours d'actualité. Gastroenterol Clin Biol 1995; 19: 505-507.
66. Koehler JE, Sánchez MA, Garrido CS, Whitfield MJ, Chen FM, Berger TG et al. Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis (see comments). N Engl J Med 1997; 337: 1876-1883.
67. Ahsan N, Holman MJ, Riley TR, Abendroth CS, Langhoff EG, Yang HC. Peliosis hepatis due to *Bartonella henselae* in transplantation: a hemato-hepato-renal syndrome. Transplantation 1998; 65: 1000-1003.
68. Stites DP, Terr AI, Parslow TG, editores. Basic and clinical immunologic (8.ª ed.). Nueva York: Appleton and Lange, 1994.
69. Hart CA. Pregnancy and host resistance. Clin Immunol Allergy 1988; 2: 735-787.
70. Roitt IM. Essential Immunology (4.ª ed.). Oxford: Blackwell Scientific, 1980.
71. Sell S. Immunology: immunopathology, and immunity. Hagerstown: MD Harper and Row, 1980.
72. Paul WF. Annual Review of Immunology. Palo Alto: Annual Reviews, 1984.
73. Galbraith RM. Enfermedades inmunológicas: consideraciones generales. En: Gleicher N, editor. Medicina clínica en obstetricia. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 1073-1082.
74. Janeway CA, Travers P. Immunobiology. The immune system in health and disease. Nueva York: Garland, 1994.
75. Haynes BF, Fauci AS. Introducción al sistema inmunitario. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. Harrison. Principios de medicina interna. II (14.ª ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 1991-2017.
76. Mosmann TR, Coffman RT. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunol 1989; 7: 145-173.
77. Robey E, Allison JP. T-Cell activation: Integration of signals from the antigen receptor and costimulatory molecules. Immunol Today 1995; 16: 306-310.
78. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cells subsets. Th1, Th2 and mores. Immunol Today 1996; 17: 138-146.
79. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal foetal relationship: Is successful pregnancy a Th2 phenomenon? Immunol Today 1993; 14: 353-356.
80. Krishnan L, Guilbert LJ, Russell AS, Wegmann TG, Mosmann TR, Belosevic M. Pregnancy impairs resistance of C57BL/6 mice to *Leishmania major* infection and causes decreased antigen-specific IFN- $\gamma$  responses and increased production of T helper 2 cytokines. J Immunol 1996; 156: 644-652.
81. Krishnan L, Guilbert LJ, Wegmann TG, Belosevic M, Mosmann TR. Helper 1 response against *Leishmania major* in pregnant C57BL/6 mice increases implantation failure and foetal resorptions. J Immunol 1996; 156: 653-662.
82. Romagnanai S. Lymphokine production by human T cells in disease states. Annu Rev Immunol 1994; 12: 227-257.
83. Raghupathy R. Th1 type immunity is incompatible with successful pregnancy. Immunol Today 1997; 18: 478-482.
84. Nahmias AJ, Kourtis AP. The great balancing acts, the pregnancy women, placenta foetus and infections agents. Clin Perinatol 1997; 24: 497-521.
85. Taniguchi T, Matsuzaki N, Kameda T, Shimoya K, Jo T, Saji F et al. The enhanced production of placental interleukin-1 during labour and intrauterine infections. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 131-137.
86. McGregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. Am J Trop Med Hyg 1984; 33: 517-525.
87. Lee RV. Infestaciones por protozoarios en el embarazo. En: Gleicher N, editor. Medicina clínica en obstetricia. Buenos

- Aires: Panamericana, 1989; 700-723.
88. Savoia MC. Enfermedades bacterianas micóticas y parasitarias durante el embarazo. En Burrow CN, Ferris TF, editores. Complicaciones médicas durante el embarazo (4.<sup>a</sup> ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1996; 342-378.
  89. Fievet N, Cot M, Ringwald P, Bickii J, Duboid B, Le Hsran JY et al. Immune response to *Plasmodium falciparum* antigens in Cameronian primigravidae: evolution after delivery and during second pregnancy. Clin Exp Immunol 1997; 107: 462-467.
  90. De Kossodo S, Grau GE. Cytokines in the immunopathology of cerebral malaria: from mouse to man. En: Romagnani S, Mosman TR, Abbas AK, editores. New advances of cytokines. Nueva York: Raven Press, 1992; 249-257.
  91. White NJ, Breeman JG. Paludismo y otras enfermedades producidas por parásitos eritrocitarios. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martín JB, Kasper DL et al, editores. Harrison. Principios de medicina interna. I (14.<sup>a</sup> ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 1352-1362.
  92. Matar GM, Swaminathan B, Hunter SB, Slater LN, Welch DF. Polymerase chain reaction-based restriction fragment length polymorphism analysis of a fragment of the ribosomal operon from *Rochalimaea* species for subtyping. J Clin Microbiol 1993; 31: 1730-1734.
  93. Rodríguez-Barradas M, Hamill R, Houston E. Genomic fingerprints of *Rochalimaea* species using repetitive element PCR: Distinction between and within species. En: Program and Abstracts of the 33<sup>rd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC: American Society for Microbiology, 1993; 419 [resumen].
  94. Dancourt M, Birtles R, Chaumartin G. New serotype of *Bartonella henselae* in endocarditis and cat-scratch disease. Lancet 1996; 347: 441-443.
  95. Zannolli R, Morgese G. New pathogens, and diseases old and new. I) *Afipie felis* and *Rochalimaea*. II) Parvovirus B19. III) Herpesvirus 6. Panminerva Med 1995; 37: 238-247.
  96. Carithers HA. Cat scratch disease: Purification by heating. Pediatrics 1977; 60: 928-929.
  97. Gall SA. Enfermedad por arañazo de gato. En: Gleicher N, editor. Medicina clínica en obstetricia. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 697-699.
  98. Musso D, Drancourt M, Raoult D. Lack of bactericidal effect of antibiotics excepts aminoglycosides on *Bartonella (Rochalimaea) henselae*. J Antimicrob Chemother 1995; 36: 101-108.
  99. Koehler JE, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. J Clin Microbiol 1993; 31: 1730-1734.