



INFORME BREVE

***Bartonella henselae*: evidencia serológica en pacientes pediátricos con sospecha clínica de enfermedad por arañazo de gato**



Rita Armitano^{a,*}, Agustina Lisa^b, Claudia Martínez^a, Lucia Cipolla^a,
Ricardo Iachini^b y Monica Prieto^a

^a Servicio Bacteriología Especial, INEI-ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán», CABA, Argentina

^b Instituto de Zoonosis «Luis Pasteur», CABA, Argentina

Recibido el 5 de julio de 2017; aceptado el 31 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 12 de enero de 2018

PALABRAS CLAVE

Enfermedad por
arañazo de gato;
Bartonella;
Serología;
Inmunofluorescencia
indirecta

KEYWORDS

Cat scratch disease;
Bartonella;
Serology;
Indirect
immunofluorescence

Resumen La enfermedad por arañazo de gato (EAG) es producida por *Bartonella henselae*. Afecta principalmente a niños y el reservorio es el gato doméstico. El diagnóstico de laboratorio se basa en la detección de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta (IFI). El objetivo de este trabajo fue analizar la evidencia serológica de infección por *B. henselae* en pacientes pediátricos que reunían criterios clínicos/epidemiológicos para la sospecha de EAG. Se estudió a 92 pacientes; de acuerdo con los resultados serológicos, estos fueron categorizados en 4 grupos: 1) IgG (+)/IgM (+), 31,5% (n=29); 2) IgG (-)/IgM (+), 10,9% (n=10); 3) IgG (+)/IgM (-), 9,8% (n=9), y 4) IgG (-)/IgM (-), 47,8% (n=44). La divulgación de estos resultados intenta promover futuros trabajos que investiguen la seroprevalencia de *Bartonella* spp. en Argentina. Esto permitirá conocer la importancia de esta zoonosis en nuestra población y evaluar nuevos puntos de corte para esta técnica serológica.

© 2017 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

***Bartonella henselae*: Serological evidence in pediatric patients with clinical suspicion of cat scratch disease**

Abstract Cat scratch disease (CSD) is caused by *Bartonella henselae*, which mainly affects children. The cat is the reservoir. The laboratory diagnosis is based on the detection of antibodies by the Indirect Immunofluorescence (IFI) assay. The objective of this study was to analyze

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rarmitano@anlis.gov.ar (R. Armitano).

the serological evidence of *B. henselae* infection in pediatric patients that met the clinical/epidemiological criteria for suspected CSD. We studied 92 patients, who were categorized into four serological groups: 1) IgG (+)/IgM(+), 31,5% (n=29); 2) IgG (-)/IgM(+), 10,9% (n=10); 3) IgG (+)/IgM(-), 9,8% (n=9); 4) IgG (-)/IgM(-), 47,8% (n=44). These findings aim to promote future works for investigating the seroprevalence of *Bartonella* spp. in Argentina, which will allow us to know the importance of this zoonosis in our population and to evaluate new cut-off points of the technique.

© 2017 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La enfermedad por arañazo de gato (EAG) es una enfermedad infecciosa benigna y en general autolimitada producida por *Bartonella henselae*, bacilo gram negativo pleomorfo y de cultivo exigente, que afecta principalmente a los niños. La presentación clínica típica comienza con un rasguño o arañazo de gato seguido de la aparición de una pápula de color rojo pardusco en el sitio de contacto entre 7 y 12 días después de ocurrida la lesión. En pacientes inmunocompetentes, suele manifestarse como un cuadro de adenopatías regionales de evolución subaguda, que se acompaña de otros síntomas inespecíficos, como fiebre y compromiso del estado general. Las linfadenopatías cervical y axilar son las formas más comunes. Se han descrito presentaciones atípicas de la EAG, la más frecuente es el síndrome oculoglandular de Parinaud. En inmunocomprometidos, puede desarrollarse como enfermedad sistémica grave después de la infección^{1,8}. La angiomatosis bacilar y la peliosis hepática son los síndromes clínicos más observados en estos pacientes¹. La EAG es más común en los meses de otoño e invierno y en climas cálidos y húmedos. El reservorio natural de esta bacteria es animal, más precisamente el gato doméstico. La transmisión de *B. henselae* entre gatos se produce a través de la pulga *Ctenocephalides felis*. Hasta la actualidad, no se ha evidenciado transmisión de persona a persona¹. En diferentes países se ha documentado el nivel de infección en gatos. En Estados Unidos la infección de felinos fluctúa entre el 15 y el 44%, en Singapur es del 47,5% y en Francia del 36%^{9,14}. Estudios realizados en Chile evidenciaron una tasa de infección del 85,6%⁷. En nuestro país, la seroprevalencia en gatos alcanza valores del 11,9%⁶. Respecto de la prevalencia de infección en humanos en Grecia y Canadá, en pacientes pediátricos, se ha informado una seropositividad del 15 y el 18,5%, respectivamente¹. Un estudio realizado en adultos en Turquía evidenció una seroprevalencia del 3,3%³. En Colombia la prevalencia en población adulta fue del 30%, mientras que en Chile fue del 13,3% en niños y del 10,3% en adultos con riesgo ocupacional^{5,7}. Hasta la actualidad en Argentina no se han realizado estudios que determinen seroprevalencia en humanos.

El diagnóstico de laboratorio se basa fundamentalmente en la detección de anticuerpos específicos por inmunofluorescencia indirecta (IFI) o ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA)⁴. Sin embargo, varios estudios han informado la baja sensibilidad y especificidad de estas pruebas¹⁵. La baja especificidad puede deberse, en parte, a

la elevada seroprevalencia determinada en diferentes países del mundo, y también a la reactividad cruzada que ha sido documentada en pacientes con infección por *Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae* y otras especies de *Bartonella*^{2,11,13}. Actualmente, se ha incorporado al diagnóstico la detección de ADN bacteriano mediante PCR, cuando se dispone de una muestra de tejido afectado¹⁰. El cultivo a partir de muestras clínicas tiene alta complejidad, debido a su lento desarrollo en medios de cultivos convencionales y su muy bajo rendimiento, por lo que no se recomienda en la rutina diagnóstica¹².

El objetivo de este estudio fue analizar la evidencia serológica de infección por *B. henselae* en pacientes pediátricos que reunían criterios clínicos/epidemiológicos para la sospecha de EAG.

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de 92 pacientes pediátricos cuyas muestras de suero ingresaron entre febrero del 2014 y febrero del 2017 al Servicio «Bacteriología Especial» del INEI-ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán» (CABA, Argentina) por sospecha de EAG. Cada material fue remitido con la respectiva planilla de derivación, a partir de la cual se recopilaron los datos epidemiológicos y clínicos. Tres pacientes remitieron más de una muestra, en esos casos se utilizó solo la primera muestra obtenida. Los pacientes fueron seleccionados según los siguientes criterios: 1) presencia de adenopatías regionales; 2) fiebre prolongada (duración igual o superior a 2 semanas), y 3) antecedentes de contacto con gatos⁸. La determinación de IgG e IgM específicas para *B. henselae* se realizó mediante el equipo comercial IFI (Focus Diagnostics, Bartonella IFA IgM, Catalog #: IF1300M, 80 determinaciones), según las indicaciones del fabricante (fig. 1). Se consideró infección reciente la detección de títulos de IgM \geq 1:20 y de IgG \geq 1:256.

La media de edad de los pacientes fue de 5 años (rango: 1-14 años), el 54,3% (n=50) fueron de sexo femenino, mientras que el 45,7% (n=42) fueron varones. No se encontró una relación significativa entre el sexo y el desarrollo de enfermedad/infección. No se pudo recuperar información anexa sobre los resultados de las pruebas serológicas solicitadas para otros diagnósticos diferenciales, así como tampoco sobre los resultados de los perfiles hematológicos y hepáticos.

El 81,5% (75/92) de los pacientes refirieron contacto con gatos, solo 6 de ellos mostraron lesiones por el animal. Los

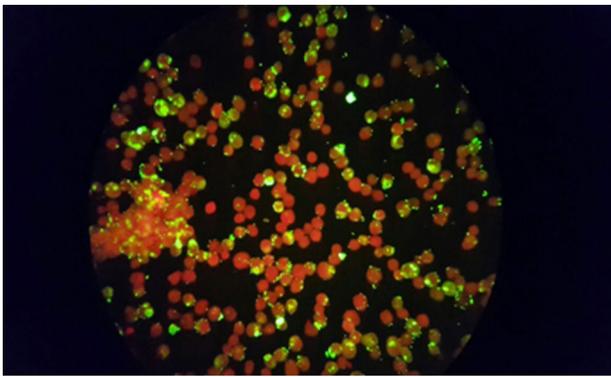


Figura 1 Suero con presencia de anticuerpos IgG anti-*Bartonella henselae* mediante IFI en dilución 1/512 (Focus Diagnostics).

pacientes estudiados fueron categorizados en 4 grupos serológicos, según se detalla en la [tabla 1](#).

La EAG es una de las causas más frecuentes de adenopatía regional en niños. En este estudio, el 31,5% (n=29) de los pacientes mostraron valores de IgG e IgM superiores a los puntos de corte establecidos por el fabricante (grupo 1). La mayoría (72,4%) de los pacientes de este grupo refirieron contacto con gatos, pero la lesión por el animal fue documentada solo en 5 casos.

Existen ciertas limitaciones inherentes a las pruebas serológicas utilizadas para el diagnóstico de las infecciones agudas. Cuando la determinación de IgG se realiza muy precozmente durante el curso de la enfermedad, un resultado negativo que se acompaña de alta sospecha clínica y epidemiológica debe motivar la repetición del examen en días posteriores. En nuestro estudio, 10/92 pacientes mostraron títulos $\geq 1:20$ para IgM pero no se detectó IgG (grupo 2). En todos esos casos el tiempo de evolución informado fue menor que un mes; el 40% (4/10) refirió contacto con gatos y la lesión por el animal se documentó en solo un paciente. Esto señala la importancia de remitir una segunda muestra recogida con un intervalo de 15-21 días (fase convaleciente), para observar un incremento de los títulos de anticuerpos o una seroconversión.

En un estudio donde se realizó detección de IgG por ELISA se informó seroconversión en 27/90 pacientes estudiados¹. Los casos incluidos en el grupo 3 (9/92 pacientes) mostraron anticuerpos IgG, pero no IgM: el 100% correspondió a cuadros clínicos con un tiempo de evolución mayor que 30 días y el 67% (6/9) refirió contacto con gatos; sin embargo, no se documentaron lesiones en ninguno de estos pacientes.

Es importante considerar que estudios realizados en diferentes partes del mundo han reportado una elevada seroprevalencia de *B. henselae*, por lo que es de suma necesidad considerar los hallazgos clínicos y epidemiológicos acompañantes^{3,5,7}. Por otra parte, la producción y detección de IgM suele negativizar a los 3 meses de iniciados los síntomas, lo que debe ser considerado al estudiar a pacientes con tiempos de evolución prolongados¹. Un total de 44 pacientes, que correspondieron al 48% de los individuos estudiados, no evidenciaron anticuerpos IgG e IgM (grupo 4). Esto destaca la importancia de plantear los diagnósticos diferenciales adecuados que permitan arribar con mayor precisión al diagnóstico final cuando el antecedente epidemiológico no es claro y el contacto con gatos no es evidente debido a la ausencia de lesiones.

El cultivo de *Bartonella* spp. constituye el método patrón de oro, pero es muy dificultoso, requiere de hasta un mes de incubación y presenta muy baja sensibilidad. Frente a esta limitación, los resultados presentados aquí intentan destacar la relevancia de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la EAG.

La divulgación de estos hallazgos trata de promover la realización de trabajos que investiguen la seroprevalencia de *Bartonella* spp. en Argentina. Esto permitirá conocer la importancia de esta zoonosis en nuestra población, evaluar nuevos puntos de corte y efectuar un diagnóstico precoz y adecuado de esta entidad infecciosa. La vigilancia eficaz de esta zoonosis requiere una colaboración interdisciplinaria entre médicos, veterinarios y microbiólogos, así como un alcance comunitario adecuado para promover la salud.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Tabla 1 Grupos serológicos y características clínico-epidemiológicas de los pacientes

Grupos serológicos	Pacientes, n	Contacto con gatos		Tiempo de evolución de la sintomatología clínica	
		Pacientes, n (%)		Pacientes, n (%)	
		Sí	No	Mayor de 30 días	Menor de 30 días
IgG (+)/IgM (+)	29	21 (72,4)	8 (28)	8 (28)	21 (72,4)
IgG (-)/IgM (+)	10	4 (40)	6 (60)	0 (0)	10 (100)
IgG (+)/IgM (-)	9	6 (67)	3 (33)	9 (100)	0 (0)
IgG (-)/IgM (-)	44	44 (100)	0 (0)	44 (100)	0 (0)

Bibliografía

1. Abarca K, Winter M, Marsac D, Palma C, Contreras AM, Ferrés M. Accuracy and diagnostic utility of IgM in *Bartonella henselae* infections. *Rev Chilena Infectol*. 2013;30:125–8.
2. Avidor B, Graidy M, Efrat G, Leibowitz C, Shapira G, Schattner A, Zimhony O, Giladi M. *Bartonella koehlerae*, a new cat-associated agent of culture-negative human endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2004;42:3462–8.
3. Aydin N, Bülbül R, Telli M, Gültekin B. Seroprevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* in blood donors in Aydin province, Turkey. *Mikrobiyol Bul*. 2014;48:477–83.
4. Bergmans AM, Peeters MF, Schellekens JF, Vos MC, Sabbe LJ, Ossewaarde JM, Verbakel H, Hoofst HJ, Schouls LM. Pitfalls and fallacies of cat scratch disease serology: Evaluation of *Bartonella henselae*-based indirect fluorescence assay and enzyme-linked immunoassay. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1931–7.
5. Buelvas F, Alvis N, Buelvas I, Miranda J, Mattar S. A high prevalence of antibodies against *Bartonella* and *Babesia microti* has been found in villages and urban populations in Córdoba, Colombia. *Rev Salud Pública (Bogotá)*. 2008;10:168–77.
6. Cicuttin GL, Brambati DF, de Gennaro MF, Carmona F, Isturiz ML, Pujol LE, Belerenian GC, Gil H. *Bartonella* spp. in cats from Buenos Aires, Argentina. *Vet Microbiol*. 2014;168:225–8.
7. Ferrés M, Abarca K, Godoy P, García P, Palavecino E, Méndez G, Valdés A, Ernst S, Thibaut J, Koberg J, Chanqueo L, Vial PA. Presence of *Bartonella henselae* in cats: Natural reservoir quantification and human exposition risk of this zoonoses in Chile. *Rev Med Chil*. 2005;133:1465–71.
8. Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: Widening spectrum of *Bartonella henselae* infection. *Pediatrics*. 2008;121:1413–25.
9. Jameson P, Greene C, Regnery R, Dryden M, Marks A, Brown J, Cooper J, Glaus B, Greene R. Prevalence of *Bartonella henselae* antibodies in pet cats throughout regions of North America. *J Infect Dis*. 1995;172:1145–9.
10. Johnson G, Ayers M, McClure SC, Richardson SE, Tellier R. Detection and identification of *Bartonella* species pathogenic for humans by PCR amplification targeting the riboflavin synthase gene (*ribC*). *J Clin Microbiol*. 2003;41:1069–72.
11. La Scola B, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae* and *Coxiella burnetii*. *J Clin Microbiol*. 1996;34:2270–4.
12. La Scola B, Raoult D. Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: A 5-year experience (1993 to 1998). *J Clin Microbiol*. 1999;37:1899–905.
13. Maurin M, Eb F, Etienne J, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella* and *Chlamydia* species: Implications for diagnosis. *J Clin Microbiol*. 1997;35:2283–7.
14. Nasirudeen AM, Thong ML. Prevalence of *Bartonella henselae* immunoglobulin G antibodies in Singaporean cats. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:276–8.
15. Vermeulen MJ, Verbakel H, Notermans DW, Reimerink JH, Peeters MF. Evaluation of sensitivity, specificity and cross-reactivity in *Bartonella henselae* serology. *J Med Microbiol*. 2010;59:743–5.