

ENDOCARDITIS POR *BARTONELLA* ASOCIADA A GLOMERULONEFRITIS Y NEURORRETINITIS

HERNÁN C. CHAVIN¹, MARIELA SIERRA², LUCÍA VICENTE², VERÓNICA I. CHIARADIA¹,
GRACIELA DE ROSA³, ANA A. PISAREVSKY¹

¹VI Cátedra de Medicina Interna, ²División Infectología, Departamento de Medicina Interna, ³Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen La endocarditis bacteriana con hemocultivo negativo constituye un dilema diagnóstico. Tanto *Bartonella* como *Coxiella* pueden causarla, con presentaciones clínicas similares que pueden simular una vasculitis sistémica no infecciosa. Sin embargo, difieren en el tipo y la duración del tratamiento, por lo que es fundamental identificar el agente etiológico. Presentamos un caso de endocarditis por *Bartonella henselae* asociada a glomerulonefritis y neurorretinitis, con hemocultivo negativo, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y antiproteinasa 3 positivos, y serología positiva para *Bartonella* con reacción cruzada para *Coxiella burnetti*. El diagnóstico etiológico fue confirmado *a posteriori* mediante amplificación y secuenciación parcial del gen *ribC* a partir de tejido de la válvula cardíaca. El paciente recibió tratamiento antibiótico e inmunosupresor seguido de recambio valvular aórtico y presentó evolución favorable.

Palabras clave: endocarditis, *Bartonella henselae*, *Coxiella*, glomerulonefritis, ANCA, retinitis

Abstract *Bartonella endocarditis associated with glomerulonephritis and neuroretinitis.* Blood-culture negative endocarditis is a diagnostic challenge. Both *Bartonella* and *Coxiella* can cause it with similar clinical presentations mimicking a systemic vasculitis. The identification of the etiologic agent is essential because they differ in treatment type and duration. We present a case of blood-culture negative endocarditis caused by *Bartonella henselae*, associated with glomerulonephritis and neuroretinitis, with negative blood culture, positive anti-neutrophil cytoplasmic and antiproteinase 3 antibodies. The serology was positive for *Bartonella* with cross-reactivity to *Coxiella burnetti*. The etiological diagnosis was achieved by polymerase chain reaction amplification and sequencing of a *ribC* gene fragment. The patient received antibiotic and immunosuppressive treatment followed by replacement of the aortic valve with favorable medium-term evolution.

Key words: endocarditis, *Bartonella*, *Coxiella*, glomerulonephritis, PR3 ANCA, retinitis

La endocarditis bacteriana con cultivos negativos (EBCN) constituye un dilema diagnóstico y representa el 5% de los casos de endocarditis¹. Tanto *Bartonella* como *Coxiella* pueden causarla, manifestándose con presentaciones clínicas similares. Ambas tienen evolución subaguda y alta frecuencia de manifestaciones extracardíacas como embolias sépticas y glomerulonefritis aguda, que incluso pueden simular vasculitis sistémicas de origen no infeccioso. Sin embargo, difieren en el tipo y la duración del tratamiento, por lo que la identificación del agente etiológico es fundamental.

Caso clínico

Varón de 38 años con antecedentes de tabaquismo (20 paquetes/año) e hipertensión arterial. Refirió contacto con gatos adultos.

Su enfermedad actual comenzó dos meses antes de la consulta con cuadro de sudoración nocturna y escalofríos. El último mes agregó hematuria, edema bpalpebral y de miembros inferiores asociados a episodios de fotopsias y miodeopsias, motivo por el cual consultó.

En el examen físico se evidenció palidez mucocutánea y una lesión en astilla en tercer y cuarto dedo derecho. Presentaba un soplo sistólico-diastólico 3/6 en foco aórtico. El abdomen se encontraba blando, doloroso en hipocondrio izquierdo con esplenomegalia palpable. Fondo de ojo: edema de papila bilateral con exudados algodonosos. Laboratorio: hematocrito 21.8%, hemoglobina 7.8 g/dl, leucocitos 7120 /mm³, creatinina 5.61 mg/dl, urea 174 mg/dl, sodio 138 mEq/l, potasio 3.3 mEq/l, eritrosedimentación 140 mm/h, proteína C reactiva 7.76 mg/dl, albúmina: 2.8 g/dl. Orina: campo semicubierto con 50% de hematíes dismórficos y 5% de acantocitos. Proteinuria de 24 horas: 7.17 g/día. Serología negativa para HIV, hepatitis B y hepatitis C. Factor anti-núcleo negativo; factor reumatoideo > 179 UI/ml (Normal < 14 UI/ml); C₃ 65 mg/dl (Normal 88 a 201 mg/dl); C₄ 16 mg/dl (Normal 15 a 45 mg/dl); crioglobulinas +, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) +(1/40),

Recibido: 3-IX-2019

Aceptado: 4-XI-2019

Dirección postal: Dr. Hernán Carlos Chavin, Hospital de Clínicas José de San Martín, Córdoba 2351 Piso 11, 1121 Buenos Aires, Argentina
e-mail: hernanchavin@yahoo.com.ar

anticuerpos anti-proteinasa 3 (PR3-ANCA) 38 UI/ml (Normal < 10 UI/ml), anticuerpos mieloperoxidasa (MPO) negativo. Hemocultivos × 3: negativos.

Ecocardiograma transesofágico: Ventrículo izquierdo levemente dilatado con hipertrofia excéntrica de sus paredes, fracción de eyección ventricular izquierda 68%. Válvula aórtica bicúspide. Sobre valva posterior presentaba imagen heterogénea calcificada con sombra acústica de 1.6 × 0.6 cm y sobre valva anterior presentaba sombra con similares características de 1.0 × 0.6 cm. Insuficiencia aórtica moderada a grave.

Tomografía computerizada de abdomen y pelvis sin contraste: bazo aumentado de tamaño (143 mm), con imagen hipodensa de bordes no definidos. Riñones de tamaño y forma conservada. La resonancia magnética de cerebro con angiorensonancia de vasos intracraneales no demostró alteraciones.

Se inició tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona, daptomicina, doxiciclina y rifampicina. Se recibió el resultado de serología: *Bartonella sp* IgG: Título 1/512

IgM: Título > 1/120 (inmunofluorescencia indirecta). *Coxiella burnetii* IgG antígenos fase I título: 1/128, antígenos fase II título: 1/256, IgM antígenos fase I y fase II: título: > 1/16 (inmunofluorescencia indirecta). Estos valores fueron interpretados como infección por *Bartonella* con reacción cruzada con *Coxiella*, por lo cual se continuó tratamiento antibiótico solo con doxiciclina y rifampicina.

Se realizó punción-biopsia renal que demostró una glomerulonefritis endocapilar y extracapilar difusa por depósito de inmunocomplejos IgA, IgM, y componentes C1q y C3 del complemento, asociada a injuria aguda de túbulo intersticial (Fig. 1A y B).

Luego de 14 días de antibióticos efectivos, recibió tres pulsos de metilprednisolona y uno de ciclofosfamida.

Se realizó cirugía de recambio valvular aórtico con colocación de válvula mecánica, sin complicaciones. La amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa y la secuenciación parcial del gen *ribC* de la lesión valvular fueron positivas para *Bartonella henselae* CP020742.1 (cepa tipo) y negativas para *Coxiella burnetii*.

Evolucionó en el postoperatorio alejado sin complicaciones y con mejoría de la función renal.

Discusión

Las endocarditis por *Bartonella* representan el 3-4% de los casos de endocarditis bacteriana. Si bien seis especies de *Bartonella* han sido identificadas como causantes de endocarditis en humanos, más del 95% de los casos se debe a *B. quintana* o *B. henselae*¹.

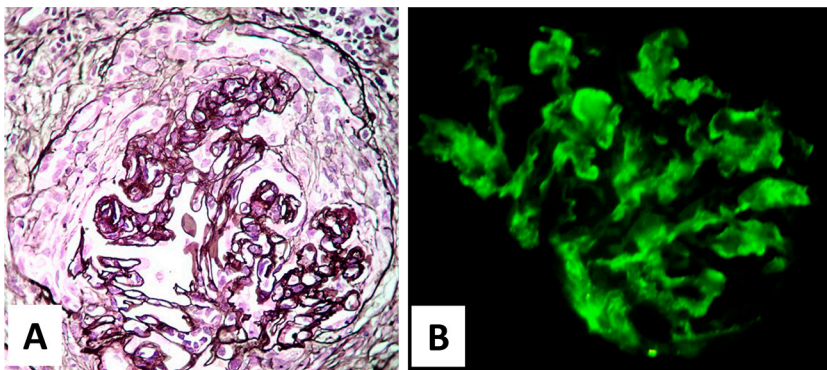
Las endocarditis por *B. henselae* ocurren típicamente en hombres de mediana edad con enfermedad valvular previa. El bajo nivel socioeconómico, el alcoholismo y el contacto con gatos son factores asociados a la infección. Las mordidas, arañazos y las pulgas de estos animales son las vías de transmisión de la bacteria.

La presentación clínica es subaguda. El 20% de los pacientes no presenta fiebre y en el 43% de los casos se evidencian manifestaciones de embolias sistémicas.

Las vegetaciones generalmente ocurren sobre valvulopatías preexistentes, involucrando la válvula aórtica en el 60% de los casos. *Bartonella* suele generar destrucción valvular significativa que requiere cirugía en más del 90% de los casos, porcentaje mucho mayor que en pacientes con endocarditis por otras causas². Nuestro paciente presentó como factor de riesgo una válvula aórtica bicúspide. Esta es la valvulopatía congénita más frecuente y predispone a una endocarditis bacteriana en 7-25 % de los pacientes³.

El compromiso glomerular en las endocarditis por *Bartonella* es una complicación rara, y se desconoce su verdadera incidencia. Estudios previos comunican 45% de pacientes con daño renal asociado, aunque no discriminan sus causas. El patrón predominante de injuria renal en la microscopía óptica es una glomerulonefritis

Fig. 1.- A: Glomérulo con semiluna celular y engrosamiento de algunas paredes capilares, con imágenes en doble contorno (tinción de Jones, 400X). B: Depósitos mesangiales y parietales de C3 (inmunofluorescencia directa, 400X)



necrotizante segmentaria con hiper celularidad mesangial o endocapilar ausente o leve. En la inmunofluorescencia se observan depósitos de inmunocomplejos, predominante IgM, con depósitos fuertes de componente C3 del complemento. Con mucha menor frecuencia se evidencia un patrón paucimune^{4, 5}. Generalmente se asocian a hipocomplementemia y a dosajes positivos de anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), mayoritariamente anti-PR3. Esta característica, sumada a la presencia de al menos otro autoanticuerpo como factor reumatoideo, factor anti-núcleo o crioglobulinas, hace más probable el diagnóstico de una endocarditis bacteriana ANCA positiva que el de una vasculitis asociada a ANCA^{2, 6}.

La positividad de ANCA es mucho mayor en pacientes con endocarditis por *Bartonella* (60% de los casos) que en los pacientes con endocarditis de cualquier otra causa (18%). Probablemente, esto se debe a que *Bartonella* produce un gran reclutamiento de polimorfonucleares hacia el sitio de la infección con retraso en su apoptosis, lo que ocasiona que el PR3 se mantenga mayor tiempo expuesto al sistema inmune del huésped, exacerbando así la producción de anticuerpos anti-PR3⁷.

La neurorretinitis afecta al 1-2% de los pacientes con infección por *Bartonella henselae*. Generalmente el compromiso es unilateral y las principales alteraciones del campo visual son los escotomas centrales o paracentrales. Algunos pacientes pueden desarrollar un exudado macular estrellado en la retina, conocido como el signo de la "estrella macular", debido a fuga vascular desde la cabeza del nervio óptico. Puede ser visto en el examen angiográfico con fluoresceína y en la tomografía de coherencia óptica. Aunque no se presenta en todos los casos, este signo suele aparecer entre la segunda y la cuarta semana de la enfermedad, y persistir por meses, a pesar de la resolución clínica de la neurorretinitis⁸. Nuestro paciente clínicamente presentó fopsias y miodeopsias, con lesiones compatibles con neurorretinitis, sin la formación de la estrella macular. Es de destacar en este caso el compromiso bilateral, que es muy poco frecuente.

Para el diagnóstico de endocarditis por *Bartonella* los hemocultivos requieren una incubación prolongada para su positividad, aunque usualmente terminan siendo negativos. Es importante, ante la sospecha clínica de esta patología, comunicarse con el laboratorio de microbiología para que se evalúen las técnicas de cultivo necesarias y se extienda el período de incubación a un mínimo de 21 días, tal como se evidencia en un caso de endocarditis infecciosa por *Bartonella quintana* publicado previamente⁹.

Ante estas dificultades con los hemocultivos, los estudios serológicos juegan un papel fundamental en el diagnóstico, utilizándose principalmente las técnicas de

inmunofluorescencia indirecta y enzimoimmunoensayo. Títulos de IgG > 1:800 sugieren el diagnóstico de endocarditis. Para otros tipos de infección por *Bartonella*, títulos de 1:256 indican fuertemente infección activa o reciente. La IgM es frecuentemente negativa o baja en la infección aguda ya que el tiempo de producción de estos anticuerpos es muy breve. Sin embargo, estos métodos diagnósticos presentan frecuentemente reacciones de reactividad cruzada, principalmente con *Coxiella burnetti* y con *Chlamydia spp*, por lo que muchas veces es necesario recurrir a pruebas genéticas. Estas pruebas son altamente sensibles y específicas, especialmente cuando se aplican a tejido valvular.

Nuestro paciente presentó serología positiva tanto para *Bartonella* como para *Coxiella*, esta última en títulos muy altos, dificultando el diagnóstico diferencial entre dos bacterias que presentan manifestaciones clínicas similares. Es de destacar que una reacción cruzada con títulos de anticuerpos tan elevados para *Coxiella* es muy infrecuente¹⁰. La identificación genética de *Bartonella henselae* mediante reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación de ADN a partir del tejido valvular finalmente permitió el diagnóstico de certeza.

Es importante la diferenciación diagnóstica por sus implicancias terapéuticas. Para la mayoría de los pacientes con endocarditis por *Bartonella* el tratamiento consiste en una tetraciclina, generalmente doxiciclina, más un aminoglucósido. Se recomienda una duración de seis semanas de tratamiento con doxiciclina en los enfermos a los que se les realiza cirugía de recambio valvular. Una opción para los pacientes que tengan contraindicaciones para los aminoglucósidos es la rifampicina¹¹.

Si bien el tratamiento de las endocarditis por *Coxiella* también es la doxiciclina, la duración del mismo debe ser entre 18 y 24 meses, y se la debe administrar asociada a hidroxiquina, ya que los aminoglucósidos no son efectivos contra este microorganismo.

Las indicaciones de cirugía para las endocarditis por *Bartonella* son las mismas que para otras causas de endocarditis. Más del 90% de estos casos requiere cirugía de recambio valvular².

En conclusión, este caso ilustra las dificultades diagnósticas que presentan las EBCN. Nuestro paciente presentó manifestaciones clínicas y serológicas que simulaban una vasculitis asociada a ANCA, e incluso cuando pudo descartarse la misma, el diagnóstico diferencial con una endocarditis por *Coxiella* resultó difícil. A su vez, la asociación de endocarditis por *Bartonella* con glomerulonefritis positiva para PR3-ANCA y neurorretinitis es extremadamente infrecuente.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Okaro U, Addisu A, Casanas B, Anderson B. Bartonella species, an emerging cause of blood-culture-negative endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30: 709-46.
2. Edouard S, Nabet C, Lepidi H, Fournier PE, Raoult D. Bartonella, a common cause of endocarditis: a report on 106 cases and review. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 824-9.
3. Lamas CC, Eykyn SJ. Bicuspid aortic valve--A silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 336-41.
4. Khalighi MA, Nguyen S, Wiedeman JA, Palma Diaz MF. Bartonella endocarditis-associated glomerulonephritis: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 1060-5.
5. Van Haare Heijmeijer S, Wilmes D, Aydin S, Clerckx C, Labriola L. Necrotizing ANCA-positive glomerulonephritis secondary to culture-negative endocarditis. *Case Rep Nephrol* 2015; 2015: 649763.
6. Raybould JE, Raybould AL, Morales MK, et al. Bartonella endocarditis and pauci-immune glomerulonephritis: a case report and review of the literature. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 2016; 24: 254-60.
7. Aslangul E, Goulvestre C, Mallat Z, Mainardi JL. Human bartonella infective endocarditis is associated with high frequency of antiproteinase 3 antibodies. *J Rheumatol* 2014; 41: 408-10.
8. Kalogeropoulos C, Koumpoulis I, Mentis A, Pappa C, Zafeiropoulos P, Aspiotis M. Bartonella and intraocular inflammation: a series of cases and review of literature. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 817-29.
9. Garre L, Guaraglia W, Cuatz D, Kaufman S, Gil H, de Rosa AF. Endocarditis infecciosa producida por *Bartonella quintana*. *Medicina (B Aires)* 2008; 68: 144-6.
10. Rahimian J, Raoult D, Tang Y, Hanna BA. *Bartonella quintana* endocarditis with positive serology for *Coxiella burnetii*. *J Infect* 2006; 53: e151-3.
11. La Scola B, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, and *Coxiella burnetii*. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2270-4.

Quando a Temístocles le ofrecieron enseñarle el arte de la memoria, respondió que preferiría el arte del olvido. Sentía que su imaginación lo perseguía con fantasmas de miseria que era incapaz de suprimir, y que con gusto calmaría sus pensamientos con algún antídoto, y el olvido. En esto nos parecemos unos a otros; el héroe y el sabio son, como los vulgares mortales, aplastados por el peso de la vida; todos rehúyen los recuerdos, y todos desean el arte del olvido.

Samuel Johnson (1709-1784)

The Idler. No. 44. The use of memory considered. Saturday 17 Feb 1759.

En: <http://www.johnsonessays.com/the-idler/use-memory-considered/>; 1-9-2019