



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Angiomatose Bacilar- A propósito de um Caso Clínico

Catarina Sofia Quinta Cabral

JULHO'2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Angiomatose Bacilar - A propósito de um Caso Clínico

Catarina Sofia Quinta Cabral

Orientado por:

Dra. Joana Fernandes

JULHO'2017

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, no contexto do curso de Mestrado Integrado em Medicina, realizada sob orientação científica da Dr.^a Joana Fernandes, Assistente Convidada da disciplina de Doenças Infecciosas na Clínica Universitária de Doenças Infecciosas, tendo como diretora a Prof. Doutora Emília Valadas.

Resumo

Bartonella é uma espécie que inclui bactérias Gram-negativo, intracelulares facultativas, com um potencial aumentado de causar bacteriemia intraeritrocítica em mamíferos. As espécies *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana* e *Bartonella bacilliformis* são as principais responsáveis por infecções no ser humano. A angiomatose bacilar é uma destas manifestações e está associada às duas primeiras espécies referidas. Esta doença afeta doentes imunocomprometidos, maioritariamente infetados por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) com má situação imunitária. A angiomatose bacilar é uma doença vascular proliferativa que se manifesta, usualmente, por lesões cutâneas. Pode, contudo, existir envolvimento de outros órgãos causando várias complicações como a linfadenite crónica, a peliose hepática, a esplenite, a osteomielite, a endocardite e a bacteriemia. Esta doença está intimamente relacionada com o contacto com gatos, no caso da *Bartonella henselae*, ou com más condições de higiene associada a piolhos, no caso da *Bartonella quintana*. O método diagnóstico de eleição é o isolamento em exame cultural, no entanto, por se tratarem de bactérias fastidiosas, este processo torna-se muito difícil de ser exequível, de forma que existem outros exames complementares de diagnóstico, nomeadamente, técnicas de *Polymerase Chain Reaction*, testes serológicos e o exame anatomopatológico das lesões cutâneas. No que se refere à terapêutica, a eritromicina, por um período não inferior a três meses, é o fármaco de escolha no tratamento da angiomatose bacilar. Apresenta-se um caso clínico de uma doente infetada por VIH e com situação imunitária precária (linfócitos T CD4+ de 26 células/ μ L), que se apresentou com lesões cutâneas eritematosas nodulares e cuja investigação diagnóstica revelou tratar-se de um caso de angiomatose bacilar. O diagnóstico assentou, sobretudo, na epidemiologia, na clínica e no exame anatomopatológico a partir de amostras de tecido das lesões cutâneas. Por fim, a terapêutica instituída foi claritromicina e que, associada ao reinício da terapêutica anti-retrovírica, demonstrou ser eficaz na resolução das lesões cutâneas. A propósito deste caso clínico foi realizada uma compilação de alguns artigos numa revisão bibliográfica, de modo que, fosse possível compreender melhor esta patologia e os respetivos agentes etiológicos (*B. henselae* e *B. quintana*), para posterior discussão.

Palavras-chave: Angiomatose bacilar; VIH; *Bartonella*

Abstract

Bartonella spp. is a genus that includes facultative, intracellular, Gram-negative bacteria with the potential to cause prolonged intraerythrocytic bacteremia in mammals. The *Bartonella* species, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana* and *Bartonella bacilliformis* are the principal agents responsible for the vast majority of infections in humans. Bacillary angiomatosis is one of these infections and it's associated with the first two species mentioned above. This disease affects immunocompromised patients, especially HIV infected patients with poor immune situation. Bacillary angiomatosis is a vascular proliferative disease, whose main manifestation is cutaneous tumors. Yet, it may involve other visceral organs producing a broad array of complications, like chronic lymphadenopathy, hepatic peliosis, splenitis, osteomyelitis, endocarditis and bacteremia. This pathology is related to contact with cats, if the agent is *B. henselae*, or with poorly hygiene conditions associated with human body lice if the infection is due to *Bartonella quintana*. The gold standard diagnose tool is culture exam, however, due to the bacterial demands for this exam, it's very difficult to isolate the agent, so the diagnose relies on other exams like polymerase chain reaction, serology tests and histopathological exam of the cutaneous lesions. The first line treatment for bacillary angiomatosis is erythromycin during a period of at least three months. This case report refers to an immunocompromised HIV infected patient with a precarious immune system (T CD4+ lymphocytes of 26 cells/ μ L) that presented nodular erythematous cutaneous lesions and in which bacillary angiomatosis diagnosis was established. This diagnosis was based on epidemiology, clinical features and anatomopathological exam of the cutaneous lesions. The patient was treated with clarithromycin in association with antiretroviral therapy, with regression of the cutaneous lesions. A research was made, based on several articles, to establish the most useful literature revision in order to acquire acknowledgement about this disease and it's etiological agents for posterior discussion.

Keywords: Bacillary angiomatosis; HIV; *Bartonella*

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Resumo	iii
Abstract.....	iv
Índice	v
Lista de Abreviaturas.....	vi
Lista de Figuras	vii
Lista de Tabelas	vii
Introdução.....	1
Caso clínico	2
Revisão da Literatura.....	8
Introdução	8
Etiologia e Epidemiologia.....	9
Quadro Clínico.....	10
Diagnósticos diferenciais e Métodos Diagnósticos	11
Terapêutica.....	13
Prognóstico e Prevenção	14
Discussão	15
Conclusão	16
Agradecimentos	16
Bibliografia.....	18

Lista de Abreviaturas

3TC – Lamivudina	LPV/r – Lopinavir + Ritonavir
ABC - Abacavir	N – Neutrófilos
ADN – Ácido Desoxirribonucleico	Na – Sódio
ARN – Ácido Ribonucleico	ND – Não Detetável
ATV/r – Atazanavir + Ritonavir	NFV – Nelfinavir
BID – <i>Bis in die</i> (duas vezes ao dia)	PCR – Proteína C Reativa
bpm – Batimentos por minuto	QID – <i>Quater in die</i> (quatro vezes ao dia)
CDC – Centers for Disease Control and Prevention	SID – <i>Semel in die</i> (uma vez ao dia)
CHLN – Centro Hospitalar Lisboa Norte	Sida – Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
CO₂ – Dióxido de Carbono	SQV – Saquinavir
d4T – Estavudina	TAR – Terapêutica Anti-retroviral
H&E – Hematoxilina-Eosina	TDF – Tenofovir Disoproxil Fumarato
Hb – Hemoglobina	VHB – Vírus da Hepatite B
IFA – Immunofluorescence assay	VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana
EDTA – Ethylenediamine tetraacetic acid	ZDV – Zidovudina
EFV – Efavirenz	
EIA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	
FTC – Emtricitabina	
IDV – Indinavir	

Lista de Figuras

Figuras 1 e 2- Imagens da lesão cutânea, no sulco nasogeniano esquerdo, apresentada pela doente em fevereiro de 2013. **Página 12**

Figuras 3, 4 e 5- Imagens das novas lesões cutâneas apresentadas pela doente, na mucosa oral, face interna da pálpebra esquerda e face palmar da mão esquerda, respetivamente. **Página 13**

Figuras 6 e 7 – Coloração H&E: Resultado histopatológico: proliferação vascular lobular na derme superficial e profunda, com células endoteliais epitelióides e infiltrado inflamatório misto constituído por neutrófilos e linfócitos em profundidade. **Página 14**

Figura 8 e 9 - Coloração H&E: Presença de material granular intersticial e peri-vascular na derme. **Página 14**

Figura 10 – Lesões cutâneas características da Angiomatose bacilar. **Página 19**

Figura 11 – Coloração H&E. Vasos com células endoteliais poligonais protuberantes. Presença de grandes aglomerados de neutrófilos. **Página 20**

Figuras 12 e 13 – Coloração H&E: Presença de neutrófilos e agregados granulares de bactérias (setas). Coloração com prata de *Warthin Starry*: aglomerados de organismos corados a preto. **Página 20**

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Diferentes esquemas de TAR realizados pela doente ao longo do tempo. **Página 11**

Tabela 2 – Valores da avaliação laboratorial em fevereiro. **Página 12**

Tabela 3 – Valores da avaliação laboratorial em junho. **Página 13**

- Tabela 4** – Valores da avaliação laboratorial em julho. **Página 15**
- Tabela 5** – Valores da avaliação laboratorial em outubro de 2014. **Página 15**
- Tabela 6** – Controlo imunitário da doente. **Página 16**
- Tabela 7** – Diferentes tipos de *Bartonella* e respetivos reservatórios e vetores. **Página 17**
- Tabela 8** - Diferentes Tropismos consoante a estirpe de *Bartonella*. **Página 20**
- Tabela 9** - Características histológicas da Angiomatose bacilar e restantes diagnósticos diferenciais. **Página 22**
- Tabela 10** – Esquema terapêutico consoante a gravidade. **Página 23**

Introdução

Angiomatose bacilar é causada por duas espécies da família *Bartonella*, *Bartonella henselae* e *Bartonella quintana*, afetando indivíduos imunodeprimidos, predominantemente, infectados por Vírus Imunodeficiência Humana (VIH) com déficit imunitário importante. Trata-se de uma doença rara que se manifesta por lesões vasculoproliferativas que atingem, maioritariamente, a pele, formando nódulos cutâneos, podendo, ainda, atingir outros órgãos e serem acompanhadas por manifestações sistêmicas. A terapêutica de primeira linha é com eritromicina durante um período não inferior a três meses.

Nesta tese apresenta-se um caso clínico de angiomatose bacilar a propósito do qual é feita uma revisão da literatura para uma melhor compreensão e posterior discussão.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, raça branca, de 40 anos de idade, com antecedentes de tuberculose e pneumocistose, com diagnóstico de infeção por VIH tipo 1 (classificação do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) C3) e co-infeção por Vírus da Hepatite B (VHB) em 1996, no contexto de utilização de drogas intravenosas. Em 1998 iniciou seguimento na consulta de imunossupressão do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN), onde foi submetida a vários esquemas de terapêutica anti-retrovírica (TAR) (Ver Tabela 1) sempre com má adesão e falência virológica e imunológica.

Tabela 1 – Diferentes esquemas de TAR realizados pela doente ao longo do tempo.

	'98	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11	'12	'13
Inibidores nucleós(t)idos da transcriptase reversa																
3TC																
d4T																
ZDV+ABC+3TC																
TDF+FTC																
Inibidores da protease																
IDV																
NFV																
LPV/r																
SQV																
ATV/r																
Inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa																
EFV																

Em fevereiro de 2013, após 18 meses de ausência, a doente recorre ao Serviço de Urgência do CHLN por apresentar quadro de perda ponderal e nódulo eritematoso indolor no sulco nasogeniano esquerdo com cerca de 15 dias de evolução.

À observação, apresentava-se febril (temperatura axilar 37,8°C), hemodinamicamente estável (pressão arterial 98/45 mmHg, frequência cardíaca 105 bpm), emagrecida (41 Kg), ligeiramente pálida e hidratada, com adenopatias palpáveis nas cadeias cervicais posteriores, orofaringe sem alterações, auscultação pulmonar com murmúrio vesicular mantido e sem ruídos adventícios, auscultação cardíaca com S1 e S2 normofonéticos, sem extrassons, palpação abdominal com bordo hepático palpável 2-3 cm abaixo do rebordo costal direito com consistência elástica e baço palpável cerca de 3 cm baixo do rebordo costal esquerdo, sem edemas dos membros inferiores e exame neurológico sumário sem alterações. Na observação da pele era evidente um nódulo eritematoso de cerca de 1 cm no sulco nasogeniano esquerdo (Ver Figuras 1 e 2).



Figuras 1 e 2- Imagens da lesão cutânea, no sulco nasogeniano esquerdo, apresentada pela doente em fevereiro de 2013.

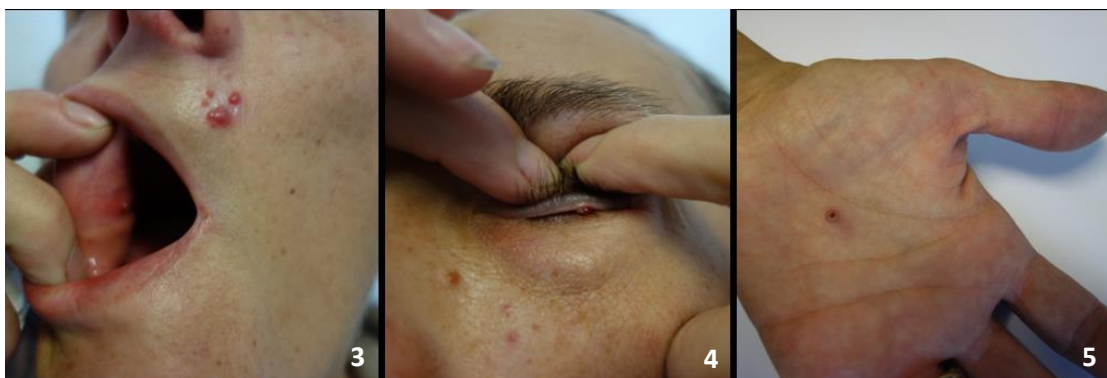
Ainda no Serviço de Urgência efetuou avaliação laboratorial, da qual se destaca anemia (hemoglobina (Hb) 7,7 g/dL), neutrofilia (neutrófilos (N) 67%), elevação da Proteína C Reativa (PCR 7,4 mg/dL), como evidenciado na Tabela 2, e efetuou biópsia da lesão cutânea no Serviço de Anatomia Patológica.

Tabela 2 – Valores da avaliação laboratorial em fevereiro.

Avaliação analítica (Fevereiro)		Valores de referência
HEMOGLOBINA	7,7	12-15,3 g/dL
Leucócitos	4,9	4,0-11,0 x10 ⁹
NEUTRÓFILOS	67	40-60 %
PCR	7,4	<0,5 mg/dL

A doente foi orientada para a consulta de imunodepressão, mas não chegou a comparecer. Contudo, por sua iniciativa, em maio, retomou o último esquema de TAR (Atazanavir + Ritonavir (ATV/r) + Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF)/ Emtricitabina (FTC) + Efavirenz (EFV)).

Em junho do mesmo ano, a doente recorre novamente ao Serviço de Urgência por apresentar novas lesões com as mesmas características eritematosas, na mucosa oral, na face interna da pálpebra esquerda e na palma da mão esquerda. (Figuras 3, 4 e 5).



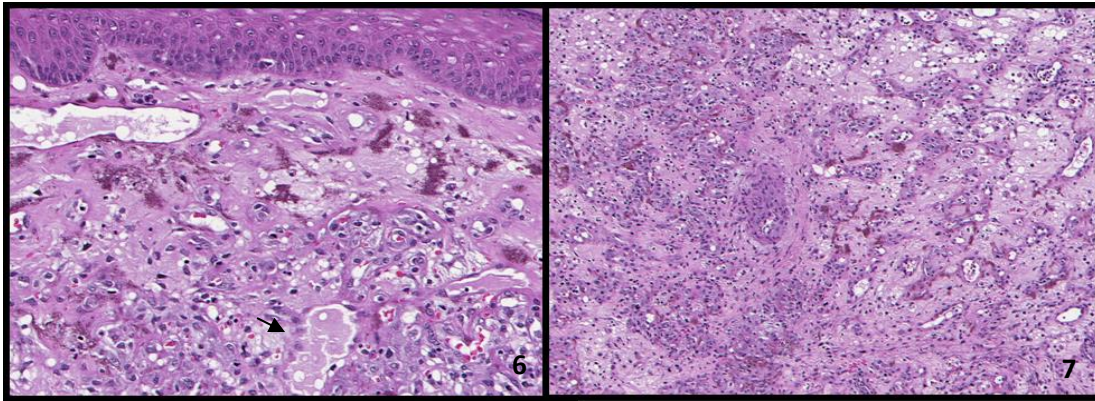
Figuras 3, 4 e 5- Imagens das novas lesões cutâneas apresentadas pela doente, na mucosa oral, face interna da pálpebra esquerda e face palmar da mão esquerda, respetivamente.

No Serviço de Urgência foram efetuadas análises laboratoriais, das quais se verifica anemia (Hb 8,8 g/dL), neutrofilia (N 80,1%), elevação da PCR (9,6 mg/dL) e hiponatremia (sódio (Na) 129 mEq/L), como se pode verificar na Tabela 3.

Tabela 3 – Valores da avaliação laboratorial em junho.

Avaliação analítica (Junho)		Valores de referência
HEMOGLOBINA	8,8	12-15,3 g/dL
Leucócitos	11,26	4,0-11,0 x10 ⁹
NEUTRÓFILOS	80,1	40-60 %
PCR	9,6	<0,5 mg/dL
Creatinina	0,6	0,5-1,1mg/dL
SÓDIO	129	135-145mEq/L
Potássio	4,4	3,5-5,1 mEq/L

Nesta altura, é consultado o relatório da biópsia cutânea efetuada em fevereiro que mostrou “proliferação vascular lobular na derme superficial e profunda, com células endoteliais epitelióides e infiltrado inflamatório misto constituído por neutrófilos e linfócitos em profundidade. Observou-se, igualmente, no nódulo, agregados de microrganismos com características de *Bartonella henselae*”. (Ver Figuras 6, 7, 8 e 9).



Figuras 6 e 7 – Coloração H&E: Resultado histopatológico: proliferação vascular lobular na derme superficial e profunda, com células endoteliais epitelioides (seta) e infiltrado inflamatório misto constituído por neutrófilos e linfócitos em profundidade.

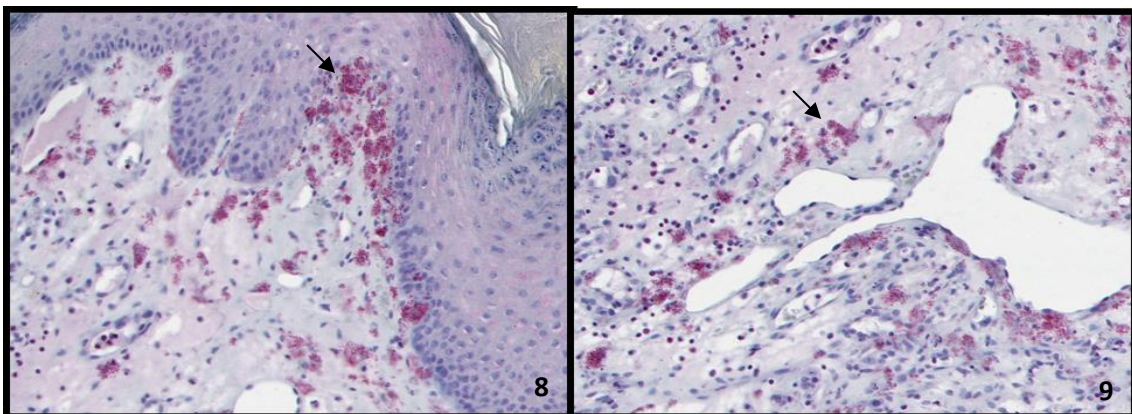


Figura 8 e 9 – Coloração H&E: Presença de material granular intersticial (setas) e peri-vascular na derme.

É admitido o diagnóstico de angiomatose bacilar e quando questionada sobre a epidemiologia da mesma, a doente referiu a adoção de um gato abandonado e ter sido arranhada por este no início de 2013. É instituída terapêutica com claritromicina 500 mg *per os bis in die* (BID) e novamente orientada para a consulta de imunodepressão.

Em julho, a doente finalmente recorre à consulta de imunodepressão, com ligeira melhoria das lesões cutâneas. A doente realizou avaliação analítica que mostrou melhoria da anemia (Hb de 10,3 g/dL) e da hiponatremia (Na 134 mEq/L) persistência de neutrofilia (N 76%) e da elevação de PCR (7,99 mg/dL), linfócitos T CD4+ de 26 células/ μ L, ARN do VIH1 de 656 cópias/mL e, ainda, resultado equívoco na pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella henselae*. (Tabela 4)

Tabela 4 – Valores da avaliação laboratorial em julho.

Avaliação analítica (Julho)		Valores de referência
HEMOGLOBINA	10,3	12-15,3 g/dL
Leucócitos	10,01	4,0-11,0 x10 ⁹ /L
NEUTRÓFILOS	76,3	40-60 %
PCR	7,99	<0,5 mg/dL
Creatinina	0,57	0,5-1,1mg/dL
SÓDIO	134	135-145mEq/L
Potássio	4,4	3,5-5,1 mEq/L
LINFÓCITOS T CD4+ (células/μL)	26	-
ARN do VIH1 (cópias/mL)	656	-
AC. ANTI-BARTONELLA HENSELAE- IGG	Equívoco	-
AC. ANTI-BARTONELLA HENSELAE- IGM	Equívoco	-

É programada nova consulta para o mês seguinte e manutenção da terapêutica instituída, à qual se associou cotrimoxazol 960 mg/dia. Todavia, a doente apenas retorna para consulta em outubro de 2014 após internamento no Hospital de Cascais, de onde teve alta com os diagnósticos de infeção por VIH1 CDC C3, co-infeção por VHB, pneumonia da comunidade sem agente isolado e infeção do trato urinário por *Escherichia coli*. Encontrava-se medicada com cotrimoxazol 960 mg/dia, azitromicina 1 g/semana e metadona 60 mg/dia. À observação há a destacar emagrecimento marcado (41 kg) e inexistência das lesões cutâneas referidas anteriormente. A avaliação laboratorial efetuada nesta data demonstrou anemia de 9,2 g/L, leucopénia de 2,12 x10⁹/L, hiponatremia de 133 mmol/L, linfócitos T CD4+ de 4,8 células/μL e ARN do VIH1 de 68960 cópias/mL, que podem ser consultados na Tabela 5.

Tabela 5 – Valores da avaliação laboratorial em outubro de 2014.

Avaliação analítica (Outubro)		Valores de referência
HEMOGLOBINA	9,2	12-15,3 g/dL
LEUCÓCITOS	2,12	4,0-11,0 x10 ⁹
Neutrófilos	54,8	40-60 %
Creatinina	0,53	0,5-1,1mg/dL
SÓDIO	133	135-145mEq/L
Potássio	4,2	3,5-5,1 mEq/L
LINFÓCITOS T CD 4+ (células/μL)	4,8	-
ARN do VIH1 (cópias/mL)	68960	-

É novamente instituído o mesmo esquema de TAR (ATV/r + TDF/FTC + EFV) ao qual a doente adere, bem como ao seguimento em consulta, atingindo e mantendo a supressão virológica do VIH1 e do VHB.

Em janeiro de 2016, mantém-se em supressão virológica, os linfócitos T CD4+ atingem valores mantidos acima das 200 células/ μ L (Tabela 6) e é suspensa a azitromicina e cotrimoxazol.

Tabela 6 – Controlo imunitário da doente.

	7/13	10/14	11/14	1/15	3/15	5/15	9/15	1/16	5/16	9/16	2/17
<i>LT CD4+</i> (Células/ μ L)	25,9	4,8	-	57,7	-	-	269	252	-	391	367
<i>ARN VIH1</i> (Cópias/mL)	656	68960	<37	<37	<37	ND	ND	<40	ND	ND	ND
<i>ADN VHB</i> (UI/mL)	-	-	3162000	-	4431	-	-	1792	178	ND	-

Revisão da Literatura

Introdução

Bartonella spp. é uma espécie que inclui bactérias Gram-negativo, fastidiosas, intracelulares facultativas que invadem as células endoteliais e os eritrócitos e com um potencial aumentado de causar bacteriemia em mamíferos. Apesar de existirem mais de 20 espécies distintas de *Bartonella* (Ver Tabela 7), há três espécies que são responsáveis por uma grande variedade de infeções no ser humano, nomeadamente: *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana* e *Bartonella bacilliformis*. Nos indivíduos imunocompetentes estas espécies são agentes de vários tipos de doenças. No caso da *Bartonella henselae* esta é causadora da doença da arranhadela do gato e da linfadenite crónica, a *Bartonella quintana* está associada à febre das trincheiras e à endocardite, e *Bartonella bacilliformis* está relacionada com a doença de Carrion ou verruga peruana.¹ Porém, quando se trata de doentes imunocomprometidos, nomeadamente, doentes infetados por VIH, especialmente, com estado de imunossupressão avançada, com leucemias ou linfomas, sob quimioterapia e doentes transplantados², apenas duas causam infeções relevantes: as espécies *Bartonella henselae* e *Bartonella quintana*, podendo causar uma ampla gama de patologias, como por exemplo: angiomatose bacilar e alterações neurológicas associadas a ambas as espécies, a linfadenite, a peliose hepática e a esplenite associadas a *B. henselae* e osteomielite e bacteriemia crónica relacionadas com a *B. quintana*.^{3 4}

Tabela 7 – Diferentes tipos de *Bartonella* spp. e respetivos reservatórios e vetores.

<i>Bartonella</i> spp. reported to date: epidemiological and clinical data.					
<i>Bartonella</i> spp.	First cultivation		Year of description	Reservoir host/vector	Human disease(s)
	Mammal	Area, country			
<i>B. alsatica</i>	Wild rabbit (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Alsace, France	1999	Rabbit	Endocarditis, lymphadenopathy
<i>B. australis</i>	Gray kangaroo (<i>Macropus giganteus</i>)	Queensland, Australia	2007		Not described
<i>B. bacilliformis</i>	Human		1909	Human/sandfly	Oroya fever and verruga peruana
<i>B. birtleisti</i>	Mouse (<i>Apodemus</i> spp.)	Bodensee, Germany	2000	Rat	Not described
<i>B. bovis</i> (<i>B. wetsstii</i>)	Cow	Bissy, France	2002	Cow	Not described
<i>B. capreoli</i>	Roe deer (<i>Capreolus capreolus</i>)	Chizé, France	2002	Ruminant	Not described
<i>B. chomelli</i>	Domestic cattle (<i>Bos taurus</i>)	Loire-Atlantique and Nord, France	2004		Not described
<i>B. clarridgeiae</i>	Cat		1996	Cat/cat flea	Lymphadenitis
<i>B. cooperplainsensis</i>	Mottle-tailed rat (<i>Rattus leucopus</i>)	Queensland, Australia	2008		Not described
<i>B. doshtiae</i>	Woodland mammal (<i>Microtus agrestis</i>)	UK	1995	Rat	Not described
<i>B. elizabethae</i>	Endocarditis patient	USA	1993	Rat	Endocarditis, neuroretinitis
<i>B. grahamii</i>	Woodland mammal (<i>Clethrionomys glareolus</i>)	UK	1995	Rat, insectivore	Neuroretinitis
<i>B. henselae</i>	Cat		1990	Cat/cat flea	Lymphadenitis, endocarditis, bacillary angiomatosis, bacillary peliosis, Parinaud's oculoglandular, neuroretinitis, osteomyelitis, arthropathy, bacteraemia with fever
<i>B. koehlerae</i>	Domestic cat	California, USA	1999	Cat	Endocarditis, lymphadenitis
<i>B. peromysci</i>	Mouse (<i>Peromyscus</i> spp.)		1995	Mice	Not described
<i>B. phoceensis</i>	Wild rat (<i>Rattus norvegicus</i>)	Marseille, France	2004		Not described
<i>B. queenslandensis</i>	Grassland melomys (<i>Melomys</i> spp.)	Queensland, Australia	2008		Not described
<i>B. quintana</i>	Human		1920	Human/body louse	Trench fever, endocarditis, bacillary angiomatosis, lymphadenitis
<i>B. rattimassiliensis</i>	Rat (<i>R. norvegicus</i>)	Marseille, France	2004		Not described
<i>B. rattiaustralensis</i>	Tunney's rat (<i>Rattus</i>)	Queensland, Australia	2008		Not described

Adaptado de Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of *Bartonella* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:16-25.

Após a inoculação da *B. henselae* nos indivíduos imunocompetentes a infecção é autolimitada designando-se por doença da arranhadela do gato, sendo caracterizada por linfadenite local que pode manter-se por 12 a 24 meses.³ No caso da *B. quintana* e *B. bacilliformis*, por razões desconhecidas, existe um desequilíbrio entre o agente e o hospedeiro que, conseqüentemente, conduz a um reaparecimento da infecção na corrente sanguínea após um intervalo de quatro a cinco dias. Nesta fase, a bactéria adere e invade os eritrócitos facilitando um curto período de replicação intracelular, resultando na febre das trincheiras ou febre *Oroya*. A *Bartonella spp.* pode ainda colonizar outros tecidos secundariamente, particularmente tecidos vascularizados, nomeadamente, as válvulas cardíacas, causando endocardite ou o leito capilar, causando verruga peruana. No caso dos imunocomprometidos, maioritariamente infetados por VIH com má situação imunitária (linfócitos T CD4+ inferiores a 100 células/ μ L), pode verificar-se focalização hepática (peliose hepática), esplénica, óssea, do sistema nervoso, bem como outras áreas mais frias do corpo, especialmente a o leito capilar originando a angiomatose bacilar. Em ambos os casos, *Bartonella spp.* pode circular no sangue durante o tempo de vida do eritrócito infetado, podendo provocar bacteriemia pouco sintomática ou mesmo assintomática durante semanas a meses.^{3 5 19}

Etiologia e Epidemiologia

Epidemiologicamente, os dois agentes responsáveis pela angiomatose bacilar mencionados anteriormente têm formas de transmissão diferentes (Ver Tabela 7).

Os doentes infetados por *B. henselae*, têm geralmente história de exposição a gatos, visto estes serem o seu maior reservatório e por poderem ser portadores de pulgas, que constituem o principal vetor. A transmissão ocorre através da arranhadela ou da mordedura do gato, na qual as garras ou os dentes do gato se encontram contaminados por fezes de pulgas infetadas com o microrganismo¹.

As infeções por *B. quintana* têm como vetor *Pediculus humanus* (piolhos) afetando, predominantemente, os sem-abrigos através de lesões de coceira no couro cabeludo, as quais permitem a inoculação das fezes de piolhos contaminados pela bactéria.^{6 10}

Apesar de ser uma doença definidora de Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (Sida) em doentes portadores de VIH, a sua prevalência é baixa, tornando difícil a realização de estudos de incidência e de prevalência.^{7 19} Todavia, num estudo epidemiológico realizado na Alemanha verificou-se que a prevalência da angiomatose bacilar é de apenas 11,9 casos em cada 10,000 doentes infetados por VIH.⁸

Quadro Clínico

A angiomatose bacilar é caracterizada por lesões vasculares, que mais, frequentemente, afetam a pele, originando lesões cutâneas, que inicialmente caracterizam-se por pápulas vasculares eritematosas podendo evoluir para nódulos exofíticos friáveis (Ver Figura 10) ou lesões pediculadas. Podem apresentar-se como lesão solitária ou várias em número. Estas lesões, geralmente, têm aspeto vascular e poderão sangrar profusamente com o trauma.^{5 9 10}



Figura 10 – Lesões cutâneas características da angiomatose bacilar. Tappero JW, Perkins B, Wenger JD, Berger TG. Cutaneous manifestations of opportunistic infections in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:440-50.

Estas bactérias podem lesar outros órgãos como os ossos (osteomielite), os nódulos linfáticos (linfadenite), o trato gastrointestinal (peliose hepática e esplenite), o trato respiratório (lesões endobronquiais polipóides) e o cérebro (massas cerebrais, meningite assética, encefalopatia com demência, neurorretinite, meningoencefalite e convulsões).^{4 6 9 10 11}

O atingimento de outros órgãos ocorre de acordo com a espécie em questão, visto cada espécie ter tropismos diferentes (Ver Tabela 8). Enquanto a *B. henselae*, preferencialmente, lesa os nódulos linfáticos, que drenam diretamente da lesão cutânea ou das lesões hepáticas e esplénicas (causando linfadenite), o fígado (peliose hepática, caracterizada pela proliferação vascular dos capilares sinusoidais hepáticos originando quistos preenchidos com sangue no parênquima hepático) e o baço (esplenite); a *B. quintana* é a que causa, predominantemente, massas subcutâneas (que podem fistulizar

até à pele e sobreinfectarem com outras bactérias, ou ainda, evoluir para úlceras supurativas profundas), atingimento dos ossos longos, nomeadamente tibia, rádio e perónio (lesões líticas) e, também, as válvulas cardíacas (endocardite).^{3 9}

Tabela 8 - Diferentes Tropismos consoante a estirpe de *Bartonella*.

TABLE 1. SITE OF BACILLARY ANGIOMATOSIS–PELIOSIS ACCORDING TO BARTONELLA SPECIES.

SITE*	<i>B. QUINTANA</i> (N=23)	<i>B. HENSELAE</i> (N=26)	P VALUE†
Skin	21	19	0.15
Lymph node	1	12	<0.001
Bone	8	0	0.001
Liver or liver and spleen	0	6	0.02
Subcutaneous mass	8	1	0.008

*Twenty-four patients had bartonella infection at multiple sites.

Adaptado de Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, *et al.* Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis–peliosis. *N Engl J Med* 1997;337:1876-83.

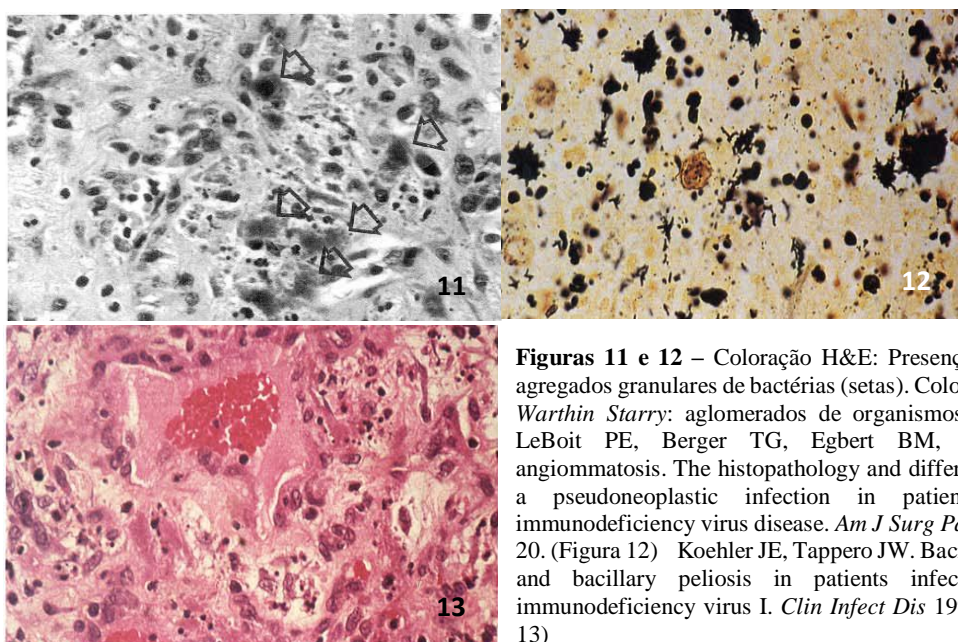
Concomitantemente, os doentes podem apresentar outras manifestações, como febre, calafrios, suores noturnos, mal-estar, dor abdominal, vómitos, náuseas, diarreia e anorexia com ou sem perda ponderal.^{3 4 1 5 10}

Diagnósticos diferenciais e Métodos Diagnósticos

O principal diagnóstico diferencial com a angiomatose bacilar é o sarcoma de Kaposi, pela semelhança das lesões cutâneas. Todavia, deve ainda excluir-se o granuloma piogénico, o angiossarcoma, o hemangioma epiteloide (Ver Tabela 9) e a verruga peruana.^{5 9}

O diagnóstico definitivo de infeção por *Bartonella spp.* é efetuado através do isolamento do organismo, a partir de uma amostra de sangue ou tecido, em cultura. Contudo, é difícil isolar o organismo em cultura, por se tratar de uma bactéria fastidiosa, que necessita de um meio fresco e enriquecido, como o agar de chocolate ou agar de infusão de coração suplementado com 5% de sangue de coelho, e de ser incubada em 5% de CO₂ a uma temperatura de 35 a 37 ° C por um período mínimo de 21 dias (as amostras de sangue para cultura devem de ser incubadas em tubos isoladores pediátricos ou de adultos ou, ainda, tubos que contenham EDTA). Desta forma o diagnóstico é, frequentemente, baseado numa combinação de resultados de vários meios de diagnósticos, incluindo a *Polymerase Chain Reaction* (PCR), a serologia e o exame

anatomopatológico. A técnica de PCR tem como objetivo a diferenciação das diferentes bactérias através da amplificação dos ácidos nucleicos, e subsequente sequenciação do ADN e apresenta especificidade de 100%, mas sensibilidade apenas de 50%, em amostras colhidas por punção aspirativa dos nódulos (provavelmente por ser onde há maior concentração de bactérias). A serologia baseia-se em dois tipos de teste: o teste de anticorpos por imunofluorescência indireta (IFA) e teste enzimático imuno-absorvente (EIA). A reação cruzada entre a *Bartonella spp.* e outras bactérias é comum, pelo que é frequente resultados falsos positivos, e as sensibilidades variam entre 14-100% para IgG e 2-50% para IgM, enquanto as especificidades variam entre 34-100% para a IgG e 86-100% para a IgM. Adicionalmente, há a referir a menor sensibilidade do IFA em doentes imunocomprometidos quando comparado com doentes imunocompetentes, relacionado com a diminuída resposta imunitária na produção de anticorpos anti-*Bartonella* dos primeiros¹⁶. Por último, é ainda efetuado o exame anatomopatológico das lesões cutâneas, corado com hematoxilina e eosina (H&E), e que permite a visualização da proliferação vascular típica com padrão lobular, circundada por células endoteliais poligonais protuberantes contendo citoplasma abundante, rodeadas por infiltrado inflamatório misto composto por neutrófilos e linfócitos (Ver Figura 11) com áreas de necrose focal espalhadas. Utilizando a coloração com prata de *Warthin Starry* é, ainda, possível observar os agregados de microrganismos. (Ver Figuras 12 e 13).^{5 10 11 12 13 14 15 20}



Figuras 11 e 12 – Coloração H&E: Presença de neutrófilos e agregados granulares de bactérias (setas). Coloração com prata de *Warthin Starry*: aglomerados de organismos corados a preto. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, *et al.* Bacillary angiommatosis. The histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. *Am J Surg Pathol* 1989;13:909-20. (Figura 12) Koehler JE, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus I. *Clin Infect Dis* 1992;6:12-24. (Figura 13)

Figura 13 – Coloração H&E. Vasos com células endoteliais poligonais protuberantes. Presença de grandes aglomerados de neutrófilos. Koehler JE, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus I. *Clin Infect Dis* 1992;6:12-24.

Tabela 9 - Características histológicas da angiomatose bacilar e restantes diagnósticos diferenciais.

	Bacillary angiomatosis	Kaposi's sarcoma	Angiosarcoma	Lobular capillary hemangioma/pyogenic granuloma	Epithelioid hemangioma
Circumscription	Good	Poor	Poor	Good	Good
Lobular capillary proliferation	Present	Absent	Absent	Present	Sometimes
Endothelial cell shape	Polygonal	Spindled	Spindled or polygonal	Usual flat, sometimes polygonal	Frequently polygonal
Protuberant endothelial cells	Present	Absent	Present	Variable	Present
Nuclear atypia	Present, nuclei vesicular, never hypochromatic	Sometimes, but usually in modular stage	Present, nuclei usually hyperchromatic	Usually absent	Slight
Smooth muscle around vessels	Absent	Absent	Absent	Absent	Present
Vascular spaces	Round	slitlike, bizarre	Slitlike, sometimes bizarre	Round	Round
Hyaline globules	Absent	Present	Absent	Absent	Rare (P.E.L., personal observation)
Neutrophils	Numerous, with debris	Absent unless ulcerated	Absent	Absent unless ulcerated	Absent
Eosinophils	Absent	Absent	Absent	Absent	Numerous in some
Granular material (bacteria)	Present in most cases on H&E	Absent	Absent	Absent	Absent
Stromal edema	Present	Absent	Absent	Present	Absent, usually
Immunophenotype (FVIIIIRAg/UEA)	+/+	-/+	+/+	+/+	-/+
Enzyme histochemistry	5'N ⁺ AlkP ⁺ ATPase ⁺	5'N ⁺ AlkP ⁻ ATPase ⁻			

Adaptado de LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, *et al.* Bacillary angiomatosis. The histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. *Am J Surg Pathol* 1989;13:909-20.

Terapêutica

A eritromicina é o fármaco de escolha no tratamento da angiomatose bacilar. Apenas uma dose de 250mg de eritromicina oral é suficiente para eliminar as lesões subcutâneas. No entanto, em doentes imunocomprometidos que realizaram terapêutica por um curto período as recidivas são frequentes pelo que, 500mg de eritromicina *quarter in die* (QID), durante três meses é terapêutica de primeira linha para o tratamento das lesões cutâneas. Em alguns casos mais graves 100mg de eritromicina ou doxiciclina endovenosa BID associados 300mg de rifampicina BID. No caso de recidiva, o tratamento deve ser 500mg de eritromicina QID ou 100mg de doxiciclina BID, durante quatro a seis meses (Ver Tabela 10). Doentes com recidivas repetidas, provavelmente associadas à persistência do agente na sua fase intraeritrocitária, devem fazer antibioterapia durante o tempo que permanecerem imunocomprometidos, o que no caso dos doentes infetados por VIH significa até atingirem uma contagem de linfócitos T CD4⁺ superior a 200 células/ μ L.^{3 10} Existem estudos que demonstram que a claritromicina 500mg BID ou a azitromicina 500mg *semel in die* (SID) podem ser utilizados como terapêutica alternativa, caso exista contra-indicação para o tratamento com eritromicina ou doxiciclina.^{3 21}

A resposta à terapêutica é avaliada quatro ou seis semanas após o início da mesma, devendo obter-se uma redução do título de IgG da bactéria *Bartonella* de quatro titulações.¹⁷

Nos indivíduos infetados por VIH com o diagnóstico de angiomatose bacilar a TAR deve ser instituída duas a quatro semanas após o início da terapêutica antimicrobiana para a infeção por *Bartonella spp.*¹⁷

Tabela 10 – Esquema terapêutico consoante a gravidade.

	<i>Definitivo</i>	<i>Associação</i>	<i>Duração</i>
<i>Sem complicações</i>	Eritromicina 500mg QID <u>ou</u> Doxiciclina 100mg BID	-	3 meses
<i>Complicada</i>	Eritromicina 100mg BID <u>ou</u> Doxiciclina 100mg BID	Rifampicina 300mg BID	3 meses
<i>Recidivas</i>	Eritromicina 500mg QID <u>ou</u> Doxiciclina 100mg BID	-	4 - 6 meses

Prognóstico e Prevenção

O prognóstico da angiomatose bacilar parece favorável, sobretudo quando associada à recuperação imunitária, no entanto, quando não tratada, esta pode ser fatal.⁹

18

Visto existir uma baixa incidência de infeções por *Bartonella spp.* em indivíduos infetados por VIH, não está indicada qualquer profilaxia para os mesmos. Todavia, deve ser feito um aconselhamento aos doentes, especialmente aos que têm uma contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 100 células/ μ L, de modo a diminuir o risco de infeção: evitar a adoção de um gato doente ou que tenha menos de um ano, evitar arranhadelas e mordeduras de gato e preferir manter o gato dentro de casa, de modo a controlar a infestação de pulgas do mesmo e a reduzir o contacto com outros gatos infetados por *Bartonella henselae*; os gatos que apresentem manifestações de infeção por *B. henselae* devem ser observados pelo veterinário e caso esta se confirme devem ser tratados com doxiciclina/amoxicilina/enrofloxacina/rifampicina durante um período de quatro a seis semanas; educação sobre a prevenção de piolhos; e ainda advertir para fazer o correto tratamento das feridas de forma a minimizar o risco de desenvolver infeção sistémica de *B. quintana* (no caso de se tratar de sem-abrigos ou um indivíduo com higiene pessoal precária).^{21 22}

Discussão

O caso clínico apresentado refere-se a uma doente com diagnóstico de Sida, com situação imunitária deteriorada (linfócitos T CD4+ 26 células/ μ L), má aderente à consulta e à terapêutica, e portanto suscetível a infecções oportunistas, tal como a angiomatose bacilar. Epidemiologicamente há a referir a adoção recente de um gato abandonado, principal reservatório da *Bartonella henselae*, e a mordeduras e arranhadelas do mesmo, sendo esta a sua principal via de transmissão.

Perante o quadro febril com perda ponderal, juntamente com as lesões cutâneas descritas, (nódulo eritematoso de cerca de 1 cm no sulco nasogeniano esquerdo) de aumento progressivo, colocam-se como principais diagnósticos diferenciais o sarcoma de Kaposi e a angiomatose bacilar. Embora o resultado da serologia da *Bartonella* ser equívoco e não ter sido efetuado qualquer exame cultural, o exame anatomopatológico da lesão, que demonstrou proliferação vascular lobular na derme superficial e profunda, com células endoteliais epitelióides e infiltrado inflamatório misto constituído por neutrófilos e linfócitos em profundidade e, ainda, agregados de microrganismos com características de *Bartonella henselae*, favorece, assim, o diagnóstico de angiomatose bacilar.

Por fim, a terapêutica instituída, claritromicina 500mg, um antibiótico da família dos macrólidos associada à TAR demonstrou ser eficaz na resolução das lesões cutâneas. O tratamento deveria ser mantido durante três meses, no entanto, existem estudos que demonstram resolução das lesões cutâneas da angiomatose bacilar, após oito a doze semanas de terapêutica antimicrobiana oral, na ausência de complicações ósseas, parenquimatosas e bacteriémia.

O gato em questão deveria ser observado pelo o veterinário de forma a excluir infeção por *Bartonella henselae* e caso esta se confirmasse deveria ser efetuado tratamento com antibioterapia dirigida.

Um último comentário ao sucesso, finalmente atingido, após o último internamento, no cumprimento da terapêutica e na supressão virológica associadas a uma melhoria da situação imunitária, que são de extrema importância para a qualidade de vida e sobrevida da doente.

Conclusão

Ainda que se trate de uma doença rara, a angiomatose bacilar deve ser considerada nos indivíduos infetados por VIH com má situação imunitária e que se apresentem com lesões cutâneas ou, mais raramente, com envolvimento visceral. Os agentes implicados são a *Bartonella henselae* e a *Bartonella quintana*. Apesar de o método diagnóstico preferencial ser o exame cultural, o diagnóstico assenta sobretudo na epidemiologia, na clínica e no exame anatomopatológico. A terapêutica com eritromicina associada à recuperação imunitária parecem ser eficazes no tratamento desta patologia, que, se não for corretamente tratada, pode complicar-se, recidivar ou, até mesmo, ser fatal. As medidas de prevenção nos indivíduos infetados por VIH são muito importantes, visto que, para esta doença não está indicada qualquer quimioprofilaxia.

Agradecimentos

Antes de qualquer outro, o primeiro agradecimento é dirigido à Dr.^a Joana Fernandes por ter aceite ser minha orientadora neste trabalho final de mestrado integrado, pelo seu esforço e dedicação, esclarecendo todas as dúvidas que me iam surgindo e fazendo sugestões que me permitiram melhorar este trabalho.

Queria agradecer à Prof.^a Doutora Emília Valadas enquanto diretora da Clínica Universitária de Doenças Infeciosas, por permitir a realização da minha tese sobre este tema. Ao Dr. Nuno Janeiro por facultar acesso ao caso clínico, bem como as imagens do exame anatomopatológico da doente. Ao Hugo Caldeira, pela sua boa disposição e prontidão a ajudar, e sem esquecer de agradecer as suas dicas.

Não podia deixar de agradecer aos meus amigos, que são demasiados para enumerar, que sempre estiveram presentes prontos a ajudarem, que me suportaram nesta caminhada, que foram os melhores seis anos da minha vida, e que me ensinaram que o importante é ter saúde.

Ao meu irmão, Luís Cabral, que para além de ter sido sempre o meu ídolo e modelo a seguir, me ajudou com as dificuldades informáticas e científicas. Aos meus pais, Olga Quinta Cabral e Luís Cabral um enorme obrigada, que apesar da distância sempre me aqueceram o coração com uma chamada amiga, pelo carinho e apoio incondicional,

pela paciência, pela compreensão ao longo dos anos, e, principalmente, por nunca terem desistido de mim e me terem proporcionado a realização de um sonho: concluir o curso de Medicina.

Bibliografia

1. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, *et al.* Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis - peliosis. *N Engl J Med* 1997;337:1876-83.
2. Psarros G, Riddell J, Gandhi T, Kauffman CA, Cinti SK. *Bartonella henselae* Infections in solid organ transplant recipients. *Medicine* 2012;91:111-21.
3. Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of *Bartonella* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:16-25.
4. Diniz LM, Medeiros KB, Landeiro LG, Lucas EA. Bacillary angiomatosis with bone invasion. *An Bras Dermatol* 2016;91:811-14.
5. Tappero JW, Perkins B, Wenger JD, Berger TG. Cutaneous manifestations of opportunistic infections in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:440-50.
6. Chang C, Chomel BB, Kasten RW, *et al.* Molecular epidemiology of *Bartonella henselae* infection in human immunodeficiency virus–infected patients and their cat contacts, using pulsed-field gel electrophoresis and genotyping. *J Infect Dis* 2002;186:1733-9.
7. Prutsky G, Domecq JP, Mori L, *et al.* Treatment outcomes of human bartonellosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2013;17:811-9.
8. Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, *et al.* Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients – An epidemiological and clinical study. *Dermatol* 2000;201:326-31.
9. Koehler JE, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus 1. *Clin Infect Dis* 1993;6:12-24.

10. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, *et al.* Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm rep* 2009;58:1-166.
11. Gasquet S, Maurin M, Brouqui P, *et al.* Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. *AIDS* 1998;12:1793-803.
12. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, *et al.* Bacillary angiomatosis. The histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. *Am J Surg Pathol* 1989;13:909-20.
13. Edouard S, Raoult D. *Bartonella henselae*, un agent d'infections ubiquitaires. *Med Mal Infect* 2010;40:319-30.
14. Okaro U, Addisu A, Casanas B, *et al.* *Bartonella* species, an emerging cause of blood-culture-negative endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:709-46.
15. Agan BK, Dolan MJ. Laboratory diagnosis of *Bartonella* infections. *Clin Lab Med* 2002;22:937-62.
16. Weilg C, Del Aguila O, Mazulis F, *et al.* Seronegative disseminated *Bartonella* spp. infection in an immunocompromised patient. *Asian Pac J Trop Med* 2016;9:1-4.
17. Kaplan J, Benson C, Holmes K, *et al.* Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm* 2009;58:1-207.
18. Santos R, Cardoso O, Rodrigues P, *et al.* Bacillary angiomatosis by *Bartonella quintana* in a HIV-infected patient. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:299-301.
19. Spach H. Epidemiology and clinical manifestations of *Bartonella* infections in HIV-infected patients. *Uptodate* Acedido no dia 10 de Abril de 2017.

20. Spach H. Clinical features, diagnosis, and treatment of *Bartonella quintana* infections. *Uptodate* Acedido no dia 10 de Abril de 2017.
21. Spach H, Diagnosis, treatment and prevention of *Bartonella* infections in HIV-infected patients. *Uptodate* Acedido no dia 10 de Abril de 2017.
22. Centers for Disease Control and Prevention. *Bartonella* infection (Cat Scratch Disease, Trench Fever and Carrion's Disease). For Veterinarians. Disponível em: <https://www.cdc.gov/bartonella/veterinarians/index.html>. Acedido a 12 de Abril de 2017.