



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Caso clínico

Enfermedad por arañazo de gato en paciente con artritis reumatoidea tratado con etanercept



Alberto O. Orden^{a,*}, Norma N. Nardi^b, Alicia B. Vilaseca^c, Ana C. Colombini^d, Nora G. Barrios^e y Anahí Vijnovich Barón^f

^a Servicio de Medicina Interna, Clínica San Camilo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Reumatología, Clínica San Camilo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^c Servicio de Hematología, Clínica San Camilo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^d Servicio de Infectología, Clínica San Camilo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^e Servicio de Bacteriología, Clínica San Camilo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^f Centro de Patología y Citología (CEPACIT), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de julio de 2016

Aceptado el 20 de enero de 2017

On-line el 28 de febrero de 2017

Palabras clave:

Enfermedad por arañazo de gato
Bartonella
Etanercept
Artritis reumatoidea

R E S U M E N

La enfermedad por arañazo de gato (EAG) es una enfermedad infecciosa causada por la proteobacteria *Bartonella henselae*, caracterizada por fiebre y linfadenopatía granulomatosa. La inmunosupresión es un factor de riesgo para el desarrollo de formas atípicas de la enfermedad. Presentamos el caso de una mujer de 52 años de edad que presentó fiebre y adenomegalias inguinales bilaterales. No tenía contacto aparente con animales. La paciente estaba recibiendo tratamiento con etanercept por artritis reumatoidea. La biopsia del ganglio linfático informó de una adenopatía granulomatosa. Evolucionó favorablemente con la interrupción de etanercept y el tratamiento con minociclina. Presentó remisión clínica y la seroconversión típica. La infección por *Bartonella* debería ser considerada como un diagnóstico diferencial en pacientes con artritis reumatoidea, con linfadenopatía de origen desconocido.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Cat scratch disease during etanercept therapy in a rheumatoid arthritis patient

A B S T R A C T

Cat scratch disease (CSD) is an infectious disorder caused by *Bartonella henselae* and characterized by fever and granulomatous lymphadenopathy. Immunosuppression is a risk factor for the development of atypical forms of the disease. We report the case of a 52-year-old woman who presented with fever and bilateral inguinal lymph node enlargement. She did not have apparent contact with animals. The patient was receiving etanercept therapy for rheumatoid arthritis. Lymph node biopsy demonstrated granulomatous lymphadenitis. She was successfully managed by discontinuing etanercept and by treatment with minocycline. She developed clinical remission and typical seroconversion. Infection with *Bartonella* should be considered in the differential diagnosis in rheumatoid arthritis patients with lymphadenopathy of unknown origin.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Cat scratch disease
Bartonella
Etanercept
Rheumatoid arthritis

Introducción

La proteobacteria *Bartonella henselae* (BH) es un pequeño bacilo Gram negativo, aeróbico, altamente adaptable a varios mamíferos como reservorios. Produce en el hombre la enfermedad por arañazo de gato (EAG), caracterizada por fiebre autolimitada y

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: aorden@intramed.net.ar, aorden@yahoo.com.ar (A.O. Orden).

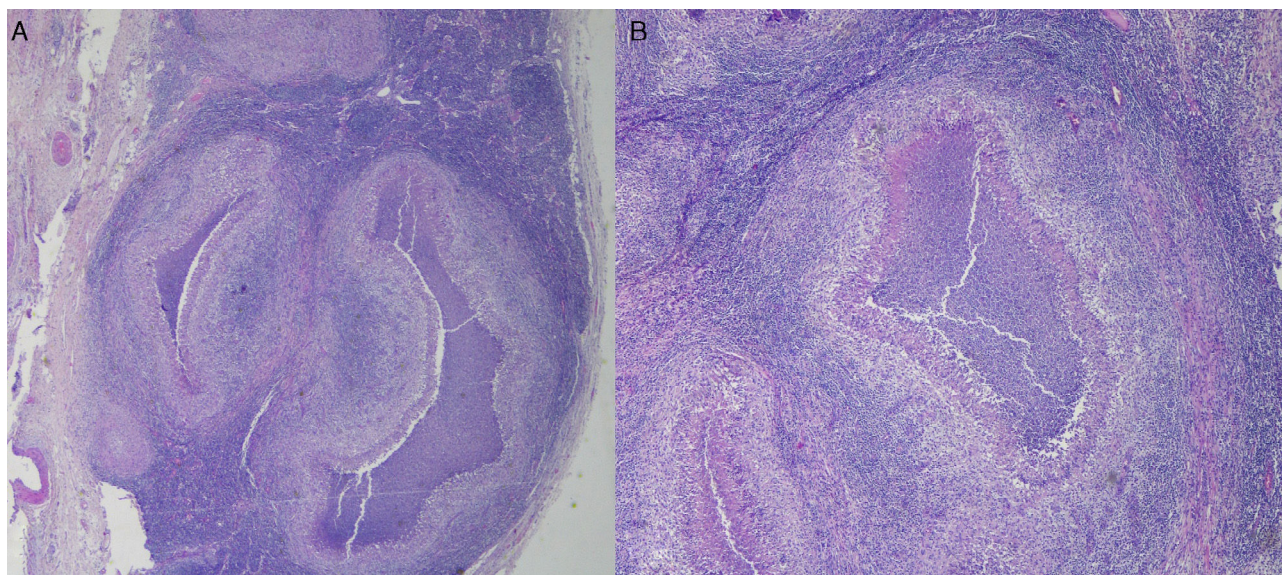


Figura 1. Biopsia: A) Ganglio linfático reemplazado por grandes granulomas de forma estelar (hematoxilina-eosina, $\times 2$). B) Centro micro-abscedado con piocitos, rodeado por empalizada de histiocitos y por fuera linfocitos pequeños (hematoxilina-eosina, $\times 4$).

linfadenopatías granulomatosas, pudiendo evolucionar entre el 5-15% de los casos, hacia formas severas con compromiso ocular, glandular, neurológico, pulmonar, osteoarticular o púrpura trombocitopénica^{1,2}.

La utilización de medicamentos biológicos en sujetos con enfermedades reumáticas, frecuentemente en contacto con animales domésticos, aumenta la preocupación sobre la aparición de enfermedades oportunistas, especialmente con presentaciones atípicas³⁻⁹.

Caso clínico

Mujer de 52 años de edad con antecedentes de artritis reumatoidea (AR) desde los 29 años, que había recibido tratamiento con metotrexato, leflunomida y meprednisona (MP). A los 45 años se diagnosticó una «glomerulopatía esclerosante difusa y amiloidosis», por lo cual inició tratamiento con etanercept 50 mg/semana logrando mejoría clínica.

Treinta días previos a la consulta, comienza con síndrome febril y diarrea autolimitada (una semana). Niega contacto con animales. Al ingreso estaba subfebril, con astenia, adinamia, anorexia y mioartralgias. Su examen físico mostraba adenopatías inguinales dolorosas bilaterales, sin ningún otro hallazgo semiológico relevante. Un ecocardiograma y un examen funcional respiratorio eran normales. La tomografía tóraco-abdominal solo mostró adenopatías inguinales.

El laboratorio informó Hto: 33%; Hb: 10,8 g/dl. Glóbulos blancos 8.500/mm³ (N: 72%; Ly: 19%; M: 6%; E: 2% y B: 1%). VSG: 110 mm/h. PCR: 10,2 mg/dl. Glu: 93 mg/dl. Urea: 62 mg/dl. Creatinina: 2,4 mg/dl. Ferritina: 232 ng/ml (VN: 12-150 ng/ml). Hepatograma normal, $\beta 2$ micro-globulina 12,6 mg/dl (VN: 0,8-2,2 mg/dl); IgA: 668 mg/dl; IgG: 1.680 mg/dl e IgM 174 mg/dl.

Los marcadores tumorales (CA 15.3, CA 19-9, CA-125 y CEA) fueron negativos. La serología viral (HIV, HBV y HCV) y la VDRL fueron negativas. No hubo evidencia de infección aguda para citomegalovirus, Epstein-Barr y toxoplasmosis. Los hemocultivos y urocultivos resultaron negativos.

Una biopsia ganglionar inguinal mostró un cuadro histológico de «linfadenitis granulomatosa» que sugería el diagnóstico de EAG (fig. 1). Las técnicas de PAS, Grocott y Ziehl-Neelsen fueron negativas. La inmunohistoquímica (CD3, CD20) mostró

linfocitos remanentes. La citometría de flujo no mostró evidencias de proceso linfoproliferativo. Los exámenes y cultivos para gérmenes comunes, micobacterias y hongos resultaron negativos. No se detectaron *Chlamydia trachomatis*, micobacterias atípicas o *Mycobacterium tuberculosis* en los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa.

La serología para BH informó IgM positiva 1/32 (VC: 1/16) e IgG positiva 1/160 (VC: 1/10). Con el diagnóstico de EAG se inició tratamiento con minociclina 100 mg/12 h/12 semanas, con lo cual remitieron los síntomas y las adenopatías. Al término del tratamiento, se documentó negativización de la IgM e incremento de los títulos de IgG a 1/320. Se reinició el tratamiento con etanercept para el control de la AR, sin eventualidades.

Discusión

La EAG afecta especialmente a niños y adultos jóvenes, raramente ancianos, y se asocia a la presencia de contacto con animales (ausente en nuestra paciente). Describimos, a nuestro conocimiento, el primer caso de EAG en una paciente con AR tratada con etanercept.

El diagnóstico de EAG se basa en la combinación de los hallazgos clínicos, epidemiológicos (contacto), bacteriológicos, serológicos e histológicos. No existe un criterio diagnóstico considerado como patrón de referencia^{10,11}.

En el huésped inmunocompetente suele presentarse como adenopatías de evolución subaguda acompañadas de fiebre y compromiso del estado general leve, aunque pueden ocurrir manifestaciones atípicas como fiebre de origen desconocido, granulomas hepato-esplénicos, neurorretinitis, convulsiones, osteomielitis, etc.^{1,2,10,11}.

En pacientes inmunocomprometidos se han descrito bacteriemia, endocarditis, angiomas bacilar y peliosis hepática¹⁻¹¹. Nuestra paciente se presentó con un síndrome febril prolongado y linfadenopatías inguinales.

La lesión primaria aparece cerca del sitio de inoculación, 3 a 10 días después del arañazo o mordedura. La respuesta inmune incluye un aumento de respuesta de linfocitos T cooperadores mediada por interferón- γ , reclutamiento y estímulo macrofágico, con formación de granulomas. Durante la infección los macrófagos infectados producen altos niveles del TNF- α , por lo que el uso de medicamentos

Tabla 1
Características del caso y comparación con la revisión de la literatura

Caso clínico										
Sexo	Edad	Enfermedad	Fármaco	Fuente	Adenopatías	Fiebre	Diagnóstico	Tratamiento		
F	52	AR	Etanercept	?	Inguinales	Sí	IgM+, IgG+, AP	Minociclina		
Revisión de la literatura										
Sexo	Edad	Enfermedad	Fármaco	Fuente	Adenopatías	Fiebre	Diagnóstico	Tratamiento	Ref.	
M	51	APs	Etanercept	L	Mesentéricas. Abscesos esplénicos. Paniculitis	Sí	IgG+	Claritromicina	3	
M	50	EA	Etanercept	L	Cervicales, submaxilares	Sí	IgG+, AP: PCR+	Doxiciclina Roxitromicina	4	
F	74	Crohn	Infliximab	C	Mesentéricas, pericelíacas, mediastínicas. Paniculitis	Sí	IgG+	Tigeciclina	5	
F	23	EA	Infliximab	L	Inguinales. Nódulos subcutáneos en brazo	No	AP: W-S+	Moxifloxacina Amikacina	6	
M	36	AR	Tocilizumab	C	Axilares y mediastínicas. Nódulos subcutáneos en brazo	No	IgG+, AP: PCR+	Doxiciclina Gentamicina	7	
M	29	AR sero-	Tocilizumab	C	Epitrocleares y axilares	No	IgG+, AP: W-S+	Azitromicina	8	
M	36	Ps	Adalimumab	C	Cervicales	No	AP: PCR+	Doxiciclina	9	

AP: anatomía patológica; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoidea; AR sero-: artritis reumatoidea sero-negativa; C: contacto; EA: espondilitis anquilosante; Edad: años; F: femenino; L: lesión; M: masculino; W-S: tinción de Warthin-Starry; ?: desconocido.

bloqueadores del TNF- α interfiere la respuesta inflamatoria favoreciendo la diseminación y bacteriemia de la BH^{2,11}.

La falta de exposición a los gatos, puede ser explicada a que otros animales (artrópodos) pueden transmitir la bacteria. Es conocido que muchos pacientes con EAG niegan antecedentes de contacto con gatos^{12,13}.

La revisión de la literatura de EAG en enfermos (tabla 1) que recibían agentes biológicos mostró que las adenopatías se describen en todas las presentaciones, pero solo en 3 de 8 pacientes se encontró la lesión o puerta de entrada. La fiebre, presente en los pacientes con etanercept, no ocurrió en todos los casos³⁻⁹.

El diagnóstico microbiológico de la BH se basa principalmente en la detección de anticuerpos por IFI o ELISA. Los títulos de IgG en la población general varían con el riesgo de exposición, considerándose un título de IgG $\geq 1/64$ diagnóstico (sensibilidad y especificidad >90%). La IgM es de corta duración (3 meses)¹⁴.

El aislamiento en cultivo es muy dificultoso (requiere de 2 a 6 semanas) y en general negativo. Esto debe ser tenido en cuenta, sobre todo en casos de fiebre de origen desconocido, neurorretinitis, encefalitis, peliosis o angiomas bacilar y en endocarditis con cultivos negativos. Las pruebas moleculares en sangre o tejidos, pueden ser de utilidad^{1,10-14}.

La histopatología, de utilidad para el diagnóstico diferencial, es orientativa sin ser patognomónica y muestra granulomas necrosantes, microabscesos e hiperplasia folicular. La tinción de Warthin-Starry solo demuestra la presencia de bacilos en ganglios que contienen granulomas que supuran, por lo que su negatividad no excluye el diagnóstico¹⁵. El diagnóstico diferencial de la linfadenitis granulomatosa comprende un amplio espectro de causas infecciosas (agentes bacterianos —incluyendo BH—, *chlamydias*, hongos, micobacterias, parásitos, espiroquetas y *rickettsias*) y no infecciosas (neoplasias linfáticas o secundarias, vasculitis, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, sarcoidosis, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, beriliosis, etc.)¹⁶.

El tratamiento debe considerar primariamente el cuadro clínico y el estado inmunológico del paciente. Las recomendaciones están basadas en reportes de casos y en la opinión de expertos, ya que los ensayos clínicos son escasos^{2,11,17,18}.

En inmunocompetentes la enfermedad es en general autolimitada, pudiendo no requerir antibióticos. En un ensayo clínico con azitromicina, el empleo de esta última tuvo un pequeño efecto en la reducción de adenopatías en un menor tiempo.

En caso de intolerancia se puede utilizar claritromicina, rifampicina, trimetoprima-sulfametoxazol o ciprofloxacina. En

inmunocomprometidos y en presentaciones atípicas se sugiere siempre tratamiento antibiótico. Combinaciones son recomendadas en enfermedad hepatoesplénica o diseminada (rifampicina más azitromicina o gentamicina) o enfermedad neurológica o neurorretinitis (doxiciclina más rifampicina)^{2,11,17,18}.

En los pacientes con agentes biológicos los medicamentos más empleados fueron las tetraciclinas y los macrólidos. La evolución en todos los casos fue favorable, con tiempos de remisión variables, en la mayoría no inmediata, sin recaídas. Los tratamientos biológicos pudieron reiniciarse, como en nuestro caso, luego del control de la enfermedad³⁻⁹.

En resumen, presentamos una paciente con AR bajo tratamiento con etanercept, con diagnóstico de EAG por clínica, serología y anatomía patológica y respuesta favorable al tratamiento. El aumento del uso de biológicos y la convivencia con animales domésticos debe alertar a la sospecha de esta entidad, aun en ausencia de lesión evidente o contacto con mascotas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mazur-Melewska K, Mania A, Kemnitz P, Figlerowicz M, Szuzewski W. Cat-scratch disease: A wide spectrum of clinical pictures. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015;32:216–20.
- Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1921–33.
- Schiffmann A, Pers YM, Lukas C, Combe B, Morel J. Mesenteric and splenic cat-scratch disease during etanercept therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1461–2.

4. Mathieu S, Vellin JF, Poujol D, Ristori JM, Soubrier M. Cat scratch disease during etanercept therapy. *Joint Bone Spine*. 2007;74:184–6.
5. Cañas-Ventura A, Esteve E, Horcajada JP, Andreu M, Knobel H, Márquez L. Systemic *Bartonella henselae* infection and Crohn's disease treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:E197–8.
6. Zhou Y, Yin G, Tan C, Liu Y. Cat scratch disease during infliximab therapy: A case report and literature review. *Rheumatol Int*. 2015;35:911–3.
7. Milin M, Acquitter M, Le Berre R, Sassolas B, Devauchelle-Pensec V, Cornec D. *Bartonella henselae* infection during tocilizumab therapy. *Joint Bone Spine*. 2013;80:221.
8. Singh N, Sinclair LL, Ijdo J. Cat-scratch fever and lymphadenopathy in a rheumatoid arthritis patient on tocilizumab. *J Clin Rheumatol*. 2015;21:40.
9. Osório F, Pedrosa A, Azevedo F, Figueiredo P, Magina S. Cat-scratch disease during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: Case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2014;53:e182–3.
10. American Academy of Pediatrics. Cat scratch disease (*Bartonella henselae*). En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editores. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 269–71.
11. Margileth AM. Recent advances in diagnosis and treatment of cat scratch disease. *Curr Infect Dis Rep*. 2000;2:141–6.
12. Breitschwerdt EB. Bartonellosis: One health perspectives for an emerging infectious disease. *ILAR J*. 2014;55:46–58.
13. Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: Widening spectrum of *Bartonella henselae* infection. *Pediatrics*. 2008;121:e1413–25.
14. Bergmans AM, Peeters MF, Schellekens JF, Vos MC, Sabbe LJ, Ossewaarde JM, et al. 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.
15. Blanco JR, Raoult D. Diseases produced by *Bartonella*. *Enferm Microbiol Clin*. 2005;23:313–9.
16. Asano S. Granulomatous lymphadenitis. *J Clin Exp Hematop*. 2012;52:1–16.
17. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, Chan DS, Vincent JM, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:447–52.
18. Prutsky G, Domecq JP, Mori L, Bebko S, Matsumura M, Sabouni A, et al. Treatment outcomes of human bartonellosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2013;7:e811–9.