

## REPORTE DE CASO

# Angiomatosis bacilar y micobacteriosis atípica en paciente con diagnóstico reciente de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Recibido: 15/6/22 Aceptado: 15/3/23

Maria E. Silva<sup>1,2</sup>, Cecilia Villalba Giampaoli<sup>1</sup>, Horacio A. Amato<sup>1,3</sup>

## RESUMEN

Múltiples infecciones oportunistas pueden manifestarse simultáneamente cuando la inmunosupresión es grave en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Se presenta un caso de coinfección de VIH, *Bartonella spp* y *Mycobacterium kansasii*, siendo escasos los reportes a la fecha de dicha asociación y aun más en pacientes que desconocen su condición de VIH.

**Palabras clave:** Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana; *Mycobacterium*; *Bartonella*.

<sup>1</sup> Servicio de Infectología, Hospital Zonal General de Agudos Mario V. Larrain, Berisso, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Servicio de Infectología, Comité de Control de Infecciones y Áreas críticas, Hospital Italiano La Plata, Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Cátedra de Infectología, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP, La Plata, Buenos Aires, Argentina. horacioamato66@gmail.com

**Autora para correspondencia:** Maria E. Silva, Calle 5 Número 4435 CP B1923, Berisso, Buenos Aires. Teléfono 2664200710. mari897@gmail.com

*Sin financiamiento. Los autores manifiestan no poseer conflictos de interés*

## Introducción

Las infecciones oportunistas (IO) en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se presentan en estadios avanzados de la enfermedad debido a la inmunosupresión progresiva característica. Múltiples IO pueden manifestarse simultáneamente cuando la inmunosupresión es grave (1). La angiomatosis bacilar (AB) no es una entidad frecuente como tampoco la infección pulmonar por *Mycobacterium kansasii* (*M. kansasii*). Existen escasos reportes en que estén presentes ambas IO (2).

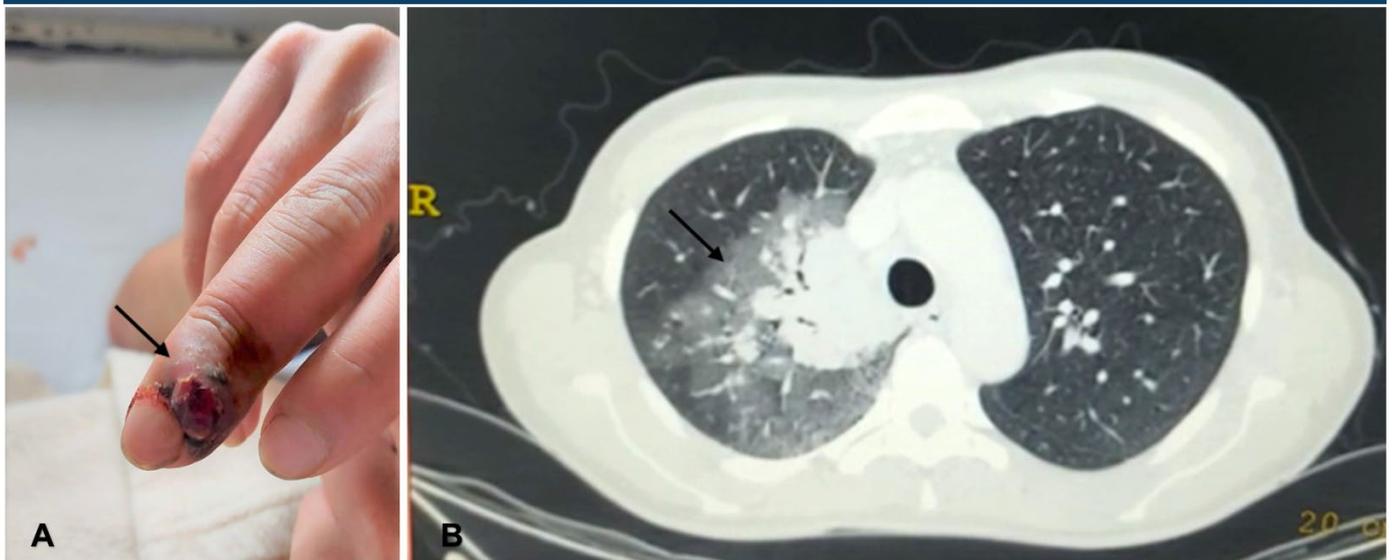
## Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 35 años sin antecedentes de relevancia excepto consumo de tabaco. Consulta al servicio de emergencias con un cuadro de repercusión general, fiebre, sudoración y anorexia con marcado descenso de peso de más de dos meses de evolución. Al examen físico se objetiva regular estado general y lesión nodular ulcerada de aspecto vascular en tercer dedo de mano derecha (Figura 1). En el laboratorio de ingreso, se observa pancitopenia, hematocrito 31%, hemoglobina 10,6 g/dL, leucocitos 2900/mm<sup>3</sup> con fórmula conservada, plaquetas 53.000/mm<sup>3</sup>, LDH 1490 U/L y primer Elisa para VIH positivo. Otros parámetros relevantes fueron FAL ligeramente elevada (325 U/L) y reactantes de fase aguda elevados (ERS 89 mm/hora y proteína C reactiva 48 mg/L).

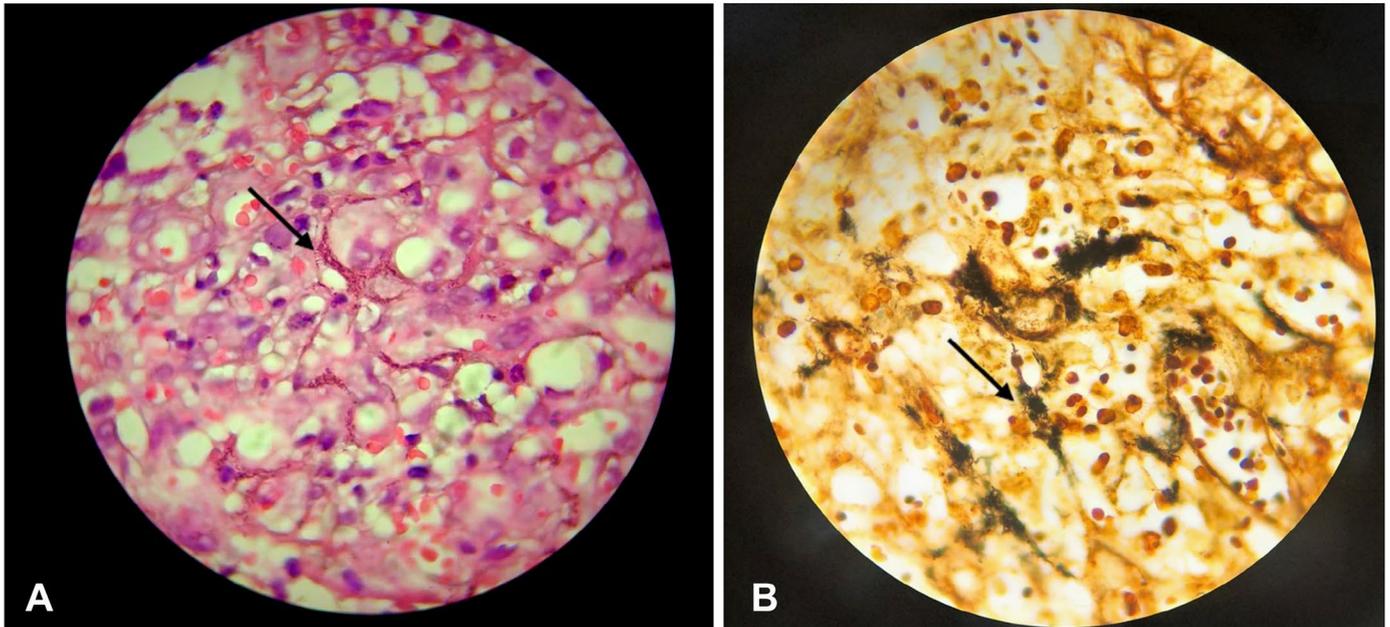
En tomografía toraco-abdominal presenta hepatoesplenomegalia y atenuación local en vidrio esmerilado en segmento anterior de lóbulo superior derecho (LSD). Se realiza test PCR para SARS-CoV-2 con resultado negativo y toma de muestra de esputo para gérmenes comunes y bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), ambos con resultado negativo. Se realiza serología para *Bartonella* por técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) con resultado negativo. Punción de médula ósea sin hallazgos patológicos. Biopsia cutánea de lesión previamente descrita, con anatomía patológica compatible con AB (Figura 2). Inicia tratamiento con doxiciclina con buena evolución del síndrome febril y de la lesión cutánea. Se reciben resultados de carga viral 84.778 copias/mL y linfocitos T CD4+ 123 cel/mL. Se inicia tratamiento antirretroviral (TARV) con tenofovir+ lamivudina+ dolutegravir.

Una semana posterior al inicio del TARV reaparece el síndrome febril, con progresión del foco pulmonar, consolidación alveolar con broncograma aéreo y periferia geográfica en vidrio esmerilado en LSD (Figura 1). Se repite test para SARS-CoV-2 con resultado negativo. Se realiza fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar (LBA). En este último se rescata *M. kansasii* sensible a rifampicina. Inicia tratamiento con isoniacida + rifampicina + etambutol, con buena evolución.

**Figura 1. (A) Lesión nodular ulcerada en tercer dedo de mano derecha de aspecto vascular. (B) TC s/cte. de tórax con progresión de foco respiratorio en LSD.**



**Figura 2. Biopsia cutánea. (A) Tinción con HE y (B) Warthin-Starry. Se observan depósitos filamentosos en las paredes capilares.**



## Discusión

Si bien el diagnóstico oportuno y el uso generalizado de TARV han producido un cambio en el paradigma de la enfermedad, los diagnósticos tardíos y el debut con IO continúan siendo frecuentes. En la Argentina, el 29,9% de los diagnósticos de VIH entre 2019 y 2020 se hicieron en un estadio avanzado (3).

La prevalencia de enfermedad por especies del género *Bartonella* spp es baja, en la era pre TARV era de 1,2 casos cada 1000 pacientes (4), pero estudios de seroprevalencia han demostrado títulos altos de anticuerpos en individuos con VIH (5). La enfermedad es más frecuente cuando los recuentos de CD4 son inferiores a 100 cel/ $\mu$ L (4).

A pesar de que se han identificado más de veinte especies de *Bartonella* spp, las infecciones producidas por *Bartonella henselae* o *quintana* son las más frecuentes en la población de pacientes con VIH. Los patógenos del género se caracterizan por inducir tumores vasculares proliferativos (neo-angiogénesis) y producir lesiones en la piel, tejido celular subcutáneo y mucosas; entidad reconocida como AB. Asimismo, pueden afectar distintos órganos (óseo, sistema nervioso central, etc.). La afectación hepática-esplénica se conoce como peliosis, la cual puede coexistir con lesiones cutáneas (4, 6).

Actualmente, se especula que las especies de *Bartonella* spp pueden causar esta angiogénesis por al menos tres mecanismos diferentes que pueden actuar sinérgicamente; proliferación de células endoteliales, inhibición de la apoptosis de células endoteliales y reprogramación angiogénica de las células huésped infectadas. Estos mecanismos parecerían estar regulados por la activación del factor inducible a la hipoxia (HIF)-1. Este factor sería clave en la inducción y la subsiguiente secreción de citoquinas angiogénicas (por ejemplo, el factor vascular de crecimiento endotelial, VEGF), conocido por participar de manera crucial en procesos neo-angiogénicos (6).

Ante la presencia de lesiones cutáneas y/o ganglios linfáticos accesibles para la toma de biopsia, el diagnóstico es relativamente sencillo. No obstante, la AB puede presentarse con manifestaciones menos obvias con sintomatología inespecífica como una bacteriemia aislada. Las infecciones no diagnosticadas de *Bartonella* spp pueden persistir durante meses tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunocomprometidos y causar infección oportunista crónica y debilitante e incluso la muerte (2).

El principal diagnóstico diferencial en inmunosuprimidos con lesiones vasculares proliferativas múltiples es el sarcoma de Kaposi, pero también otros a considerar son el granuloma piógeno, micobacteriosis, hemangiomas, angiosarcomas y linfomas cutáneos (4, 7).

El diagnóstico puede realizarse por distintos métodos. El estándar de oro es la técnica molecular de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tejidos, con una sensibilidad y especificidad del 100% (2). En segundo lugar, el estudio anatomopatológico con la tinción histológica estándar (hematoxilina/eosina) muestra característicamente lesiones que consisten en proliferaciones vasculares lobulillares compuestas de vasos redondeados revestidos por células endoteliales voluminosas. La tinción con plata de Warthin-Starry de estos agregados revela masas de bacterias pequeñas que se tiñen de oscuro (8). El aislamiento en cultivos de sangre o tejidos suele ser dificultoso, ya que son microorganismos de crecimiento lento y requiere de condiciones especiales y tiempo de incubación prolongado (6). Existen dos métodos serológicos disponibles: enzimoimmunoensayo e IFI, esta última es la que se realiza más comúnmente. Tienen alta sensibilidad (90-97%), lo cual las convierte en técnicas accesibles y confiables; sin embargo, en pacientes con VIH que presentan un importante déficit inmunitario, hasta un 25% no desarrollan anticuerpos (2). En general, títulos de IFI menores a 1:64 no sugieren infección actual y suelen representar infección pasada. Títulos entre 1:64 y 1:256 representan infección posible y se recomienda repetir estudio serológico en 10 a 14 días. Títulos superiores de 1:256 sugieren fuertemente infección activa o reciente (9).

En nuestro caso, se arribó al diagnóstico con el estudio anatomopatológico, con serologías negativas por no disponer en nuestro medio de técnicas de biología molecular. En conclusión, el diagnóstico de infecciones por *Bartonella* spp es extremadamente desafiante (2), sobre todo en contextos con limitación diagnóstica.

La AB cutánea leve se puede tratar durante 12 semanas. Tanto doxiciclina 100 mg cada 12 horas o eritromicina 500 cada 6 horas se consideran tratamientos de primera línea. En caso de infección sistémica y/o afectación del sistema nervioso central, se prefiere la combinación de doxiciclina más rifampicina. En casos de recaídas, la terapia en pacientes con VIH podría continuar hasta que el conteo CD4 permanezca por encima de 200 células/mm<sup>3</sup> durante más de seis meses (4, 10).

La infección por *M. kansasii* no es tan frecuente como por otras micobacterias no tuberculosas, fundamentalmente por *Mycobacterium avium* complex (MAC). Se caracteriza porque suele producir enfermedad pulmonar progresiva y rara vez es contaminante (11). Aislamientos en una sola muestra de LBA o al menos en dos muestras de esputo

son sugestivas de enfermedad con cuadro clínico compatible (12).

*M. kansasii* tiene resistencia intrínseca a pirazinamida en el 100% de los casos y pueden tener resistencia *in vitro* a isoniacida (CIM > 1 ng/mL) en el 70 a 85% de cepas aisladas. El régimen de elección incluye rifampicina, etambutol e isoniacida, pudiendo esta última reemplazarse por un macrólido. El tratamiento debe mantenerse durante 12 meses luego de tener cultivos negativos. En general se prolonga por 18 meses (12). En nuestro caso, se inició tratamiento combinado con rifampicina, isoniacida y etambutol según sensibilidad, con buena respuesta clínica y resolución de las imágenes al sexto mes de inicio antibiótico.

Existen escasos estudios publicados de diagnóstico concomitante de VIH, AB y *M. kansasii*. Se reportó un caso de infección conjunta con AB, MAC y citomegalovirus en un paciente inmunocomprometido, experimentado en el uso de antirretrovirales (7). En otro estudio, 66 de 382 pacientes (17%) con fiebre persistente sin causa, de los cuales el 95% tenían diagnóstico de VIH, tuvieron pruebas diagnósticas positivas para *Bartonella* spp (cultivo, PCR o serología) y solo tres de ellos (1%) presentó infección concomitante por especies de *Bartonella* spp y MAC. Se trató de identificar características o factores de riesgo que pudieran distinguir a los pacientes febriles con infección por *Bartonella* spp de otros pacientes con fiebre. Solo se identificaron las lesiones cutáneas en AB y el aumento de fosfatasa alcalina, asociadas con la infección de *Bartonella* spp (2).

En conclusión, se presenta un caso de coinfección de VIH, *Bartonella* spp y *M. kansasii* dado los escasos reportes a la fecha de dicha asociación y aun más en pacientes que desconocen su condición de VIH. Estos casos enfatizan la necesidad de ser exhaustivo al investigar IO en pacientes VIH con inmunosupresión grave, considerando la posible presencia de etiologías múltiples sin cuadros clínicos específicos. Si bien la llegada del TARV de alta eficacia ha tenido un efecto dramático sobre la incidencia de IO, se continúa diagnosticando pacientes en estados avanzados en nuestro país.

## Agradecimientos

Al doctor Juan Mario Buonaugurio, por su colaboración con las imágenes de anatomía patológica.

## Referencias

1. Sterling TR, Chaisson RE. General Clinical Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection (Including Acute Retroviral Syndrome and Oral, Cutaneous, Renal, Ocular, Metabolic, and Cardiac Diseases). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Canada: Elsevier; 2019, p.1658-74.
2. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, Garrido-Rowland CS, Chen FM, Maurer T, et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis*. 2003;37(4):559-66.
3. Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC, Secretaría de Gobierno de Salud, Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina. N° 37 - AÑO XXI. 2020. Argentina. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-el-vih-sida-e-its-en-la-argentina-ndeg-37>
4. Akram SM, Anwar MY, Thandra KC, Rawla P. Bacillary Angiomatosis. 2021 Dec 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
5. Pape M, Kollaras P, Mandraveli K, Tsona A, Metallidis S, Nikolaidis P, et al. Occurrence of Bartonella henselae and Bartonella quintana among human immunodeficiency virus-infected patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1063:299-301.
6. Kaiser PO, Riess T, O'Rourke F, Linke D, Kempf VA. Bartonella spp.: throwing light on uncommon human infections. *Int J Med Microbiol*. 2011;301(1):7-15.
7. Rovey C, Rolain JM, Lepidi H, Zandotti C, Moreau J, Brouqui P. Bartonella quintana coinfection with Mycobacterium avium complex and CMV in an AIDS patient: case presentation. *BMC Infect Dis*. 2006;6:89.
8. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TS, Stoler MH. Bacillary angiomatosis. The histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with human immunodeficiency virus disease. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(11):909-20.
9. Sander A, Berner R, Ruess M. Serodiagnosis of cat scratch disease: response to Bartonella henselae in children and a review of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20(6):392-401.
10. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>.
11. Levine B, Chaisson RE. Mycobacterium kansasii: a cause of treatable pulmonary disease associated with advanced human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med*. 1991;114(10):861-8.
12. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):e1-e36.

## Bacillary Angiomatosis and Atypical Mycobacteriosis in a patient recently diagnosed with Human Immunodeficiency Virus infection

Multiple opportunistic infections can manifest simultaneously when immunosuppression is severe in patients infected with the human immunodeficiency virus. A case of co-infection with HIV, *Bartonella* spp and *Mycobacterium kansasii* is presented, with few reports to date of this association and even more so in patients who are unaware of their HIV status.

**Keywords:** Acquired Immunodeficiency Syndrome; Mycobacterium; Bartonella.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>