

# Granulomas hepatoesplénicos secundarios a infección por *Bartonella*. Presentación de un caso en una niña inmunocompetente y revisión de la literatura

M.I. Sánchez-Códez, M. Montero-Martín, E. Peromingo-Matute, F. Rivera-Rodríguez  
Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

## Resumen

**Introducción:** La bartonelosis es una causa frecuente de fiebre de origen desconocido con diversas formas de presentación.

**Caso clínico:** Exponemos el caso de una niña de 4 años que acude a urgencias por presentar fiebre de origen desconocido de 11 días de evolución. Durante su ingreso, presenta dolor abdominal periumbilical. En la ecografía abdominal se aprecian lesiones ocupantes de espacio hipocogénicas hepatoesplénicas compatibles con granulomas, que se confirman en la tomografía computarizada abdominal. La familia refiere contacto casual con gatos en el domicilio. Se constata serología IgM positiva para *Bartonella* con seroconversión posterior. Recibe tratamiento con rifampicina y azitromicina durante 1 mes, con desaparición precoz de los síntomas y tardía de los granulomas.

**Conclusión:** El contacto epidemiológico con gatos, la sintomatología y los hallazgos ecográficos explicaron la afectación visceral de *Bartonella*. La mayoría de los casos descritos se dan en pacientes con alteración del sistema inmunitario. Sin embargo, esta entidad puede manifestarse en pacientes inmunocompetentes en los que el tratamiento es controvertido.

## Palabras clave

*Bartonella henselae*, granuloma hepatoesplénico, fiebre de origen desconocido

## Abstract

**Title:** Hepatosplenic granulomatosis due to *Bartonella* infection. Presentation of a case in an immunocompetent child and a review of the literature

**Introduction:** Bartonellosis is a common cause of fever of unknown origin with different clinical presentations.

**Case report:** We report a case of a 4 years-old girl who comes to the Emergency Department due to 11 days of fever of unknown origin. On admission, she complained of periumbilical pain. Abdominal ultrasound examination revealed hypoechoic hepatic space occupying lesion compatible with granuloma. Computed tomography confirmed the diagnosis. She refers causal contact with kittens at home. New laboratory findings included Bartonella IgM with posterior seroconversion. She was treated with rifampin and azithromycin for 1 month with early clinical response. Lesions of granuloma disappeared completely later.

**Conclusions:** Visceral form of *Bartonella* was explained by contacts with cats, clinical and sonographic findings. Most cases occur in immunodeficient patients. However, this entity can be manifested in immunocompetent healthy children with controversial therapies.

## Keywords

*Bartonella henselae*, hepatosplenic granuloma, fever of unknown origin

## Introducción

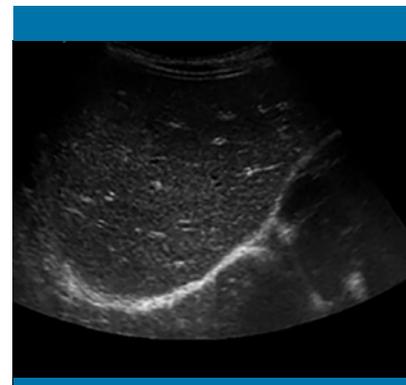
*Bartonella henselae* es un bacilo gramnegativo, intracelular, aerobio y oxidasa-negativo<sup>1</sup>. La exposición a gatos o a otros huéspedes intermedios (perros, artrópodos, monos...) es la vía más frecuente de transmisión<sup>2,3</sup>. Este microorganismo tiene una expresión clínica y una incidencia muy variadas en la población pediátrica. La enfermedad por arañazo de gato es la forma clínica más frecuente, habitualmente benigna<sup>1</sup>. Presentamos un caso de afectación hepatoesplénica en una paciente inmunocompetente, manifestación atípica y más grave<sup>4,5</sup>, así como una revisión de la bibliografía disponible en la última década.

## Caso clínico

Niña de 4 años de edad, que acude a urgencias por la presencia de fiebre elevada, diaria, de predominio nocturno, de 11 días de evolución, sin otra sintomatología asociada. No presentaba patologías previas de interés y estaba vacunada correctamente. Tenía contacto con gatos en el domicilio, no había realizado viajes recientes ni refería un ambiente familiar infeccioso. En la exploración destacaba la presencia de palidez de la piel y las mucosas, así como adenopatías inguinales, bilaterales, de 5 mm, rodaderas y no dolorosas. No tenía exantemas ni lesiones de arañazos ni picaduras evidentes. La auscultación cardiorrespiratoria, la exploración abdominal y otorrinolaringológica resultaron normales. Aportaba una analítica de 2 días previos, en la que destacaba unas cifras de hemoglobina (Hb) de 10 g/dL y de proteína C reactiva (PCR) de 64,4 mg/L. En el control analítico se constató un empeoramiento de la anemia (Hb 8,8 g/dL), leucocitosis (24.780/ $\mu$ L [15.750 neutrófilos]) y linfocitos activados en el frotis. La radiografía de tórax y el análisis sistemático de orina resultaron normales. Ingresó en nuestro centro para su estudio. Durante su hospitalización, presentó al inicio un dolor abdominal cólico, de localización periumbilical sin irradiación. En la ecografía abdominal se apreciaban lesiones ocupantes de espacio hepatoesplénicas hipocóicas, descritas como granulomas en la tomografía computarizada (TC) posterior (figura 1). Se realizó un test de tuberculina con resultado negativo (0 mm) e inmunofenotipo, sin constatar un proceso linfoproliferativo. Se solicitó una serología de agentes hepatotropos (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la hepatitis A, B y C, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella* y *Brucella*). Se detectó una IgM positiva por inmunofluorescencia indirecta (IFI) para *B. henselae* con IgG negativa. Dada la afectación sistémica, se decidió iniciar tratamiento con rifampicina y azitromicina oral, quedando la paciente asintomática 3 días más tarde. Continuó el tratamiento ambulatorio hasta completar 1 mes, con mejoría ecográfica (figura 2) y seroconversión posterior.



**Figura 1.** Ecografía abdominal en la que se visualizan lesiones ocupantes de espacio hipocóicas en ambos lóbulos hepáticos, la de mayor tamaño de 1,6 cm de diámetro



**Figura 2.** Se observa una disminución del número y tamaño de las lesiones en la ecografía abdominal tras 1 mes de tratamiento antibiótico

## Discusión

En los últimos años se han publicado diversos casos de granulomatosis hepatoesplénica en pacientes pediátricos e inmunocompetentes<sup>4,6-25</sup> (tabla 1). Aunque no es imprescindible en la patogenia de esta entidad<sup>1</sup>, la mayoría de los pacientes refiere un contacto próximo con gatos.

Según la revisión de un grupo de investigadores español<sup>2</sup>, las manifestaciones en la infancia son fiebre (100%), dolor abdominal epigástrico<sup>25</sup>, en el cuadrante superior o periumbilical<sup>1,4,26</sup> (68%), y adenopatías (33%). La fiebre de origen desconocido es la manifestación más frecuente de *B. henselae*, asociándose a una afectación hepatoesplénica hasta en un 30% de los casos, sobre todo si se acompaña de dolor abdominal, como la mayoría de los casos descritos<sup>1</sup>. La localización más frecuente de las linfadenopatías suele ser axilar o epitrocLEAR (46%) y afectar a un grupo de ganglios linfáticos<sup>1</sup>, aunque también pueden aparecer (menos frecuentemente) en la zona inguinal (17,5%)<sup>1,5</sup> (casos 2, 7 y 21) y en nodos linfáticos a distancia<sup>6</sup>, lo que realza la importancia de realizar un examen clínico exhaustivo.

Los hallazgos analíticos son inespecíficos, con PCR elevada y, ocasionalmente, leucocitosis y trombocitosis o trombopenia<sup>1</sup>. Se ha asociado con anemia hemolítica<sup>10</sup> y se ha descrito la elevación de las transaminasas únicamente en un 38% de los casos con afectación

TABLA 1

1	7 meses Varón	Sí	FOD Esplenomegalia	Serología Punción-aspiración esplénica	Ecografía abdominal TC abdominal	Meropenem* Clindamicina* Doxiciclina* Tobramicina* Rifampicina* Azitromicina* Claritromicina* Gentamicina*	4
2	16 meses Varón	Sí	Fiebre Rinitis Linfadenopatías inguinales	Serología Biopsia de nódulo linfático	Ecografía abdominal TC abdominal	Azitromicina 5 semanas	8
3	9 años Mujer	Sí	Fiebre Cefalea Pérdida de peso Dolor abdominal	Serología PCR Esplenectomía parcial	Ecografía abdominal TC abdominal	Tetraciclina Rifampicina 4 semanas en biterapia	9
4	3 años Mujer	No	Ictericia Hepatoesplenomegalia Anemia	PCR Biopsia hepática y esplénica	Ecografía abdominal	Eritromicina 28 días Gentamicina 14 días	10
5	11 años Mujer	Sí	FOD	Serología	TC abdominal	Azitromicina 3 días	11
6	11 años Varón	Sí	FOD Astenia Artralgias Sudoración nocturna Pérdida de peso	Serología	Ecografía abdominal TC abdominal	Claritromicina 4 semanas	12
7	10 años Varón	Sí	FOD Disminución de agudeza visual Esplenomegalia Linfadenopatía inguinal	Serología	Ecografía abdominal RM abdominal	Azitromicina 3 semanas	13
8	3 años Mujer	Sí	Fiebre sin foco	Serología	Ecografía abdominal	Claritromicina* Rifampicina*	14
9	10 años Varón	Sí	FOD Dolor abdominal Artralgia Síndrome constitucional Hepatomegalia	Serología	Ecografía abdominal RM abdominal	Rifampicina 10 días Gentamicina 14 días Azitromicina 5 días	15
10	13 años Varón	Sí	FOD Dolor abdominal Vómitos y diarrea	Serología PCR Biopsia hepática	Ecografía abdominal RM abdominal	Rifampicina Doxiciclina 8 semanas en biterapia	16
11	11 años Mujer	Sí	FOD Dolor abdominal Cefalea Astenia	Serología	RM abdominal	Rifampicina Doxiciclina 2 semanas en biterapia	16
12	10 años Mujer	Sí	FOD Astenia Dolor abdominal Hepatoesplenomegalia Linfadenopatía cervical	Serología	Ecografía abdominal TC abdominal	Macrólidos Rifampicina 3 meses en biterapia	16
13	12 años Varón	Sí	FOD Síndrome constitucional Tumoración submandibular Dolor abdominal	Serología	Ecografía abdominal	Rifampicina 14 días	17
14	9 años –	No	FOD Hepatoesplenomegalia Síndrome constitucional	Serología	Ecografía abdominal	Eritromicina Ciprofloxacino 21 días en biterapia	18
15	13 años –	No	FOD Dolor abdominal Síndrome constitucional	Serología	Ecografía abdominal	Rifampicina Ofloxacino 14 días en biterapia	18

(Continúa)

TABLA 1 (Continuación)

Características de los pacientes con granulomas hepatoesplénicos por Bartonella							
Caso	Edad/sexo	Contacto con gatos	Manifestaciones clínicas	Diagnóstico	Pruebas de imagen	Tratamiento	Referencia
16	7 años –	Sí	FOD Hepatoesplenomegalia Dolor abdominal	Serología	Ecografía abdominal	Ceftazidima 14 días	18
17	5 años –	No	Fiebre Dolor abdominal Cefalea	Serología	Ecografía abdominal	Eritromicina 15 días	18
18	7 años –	Sí	FOD Astenia	Serología	Ecografía abdominal	Cotrimoxazol 28 días Clarithromicina 21 días	18
19	12 años –	Sí	FOD Dolor torácico	Serología	Ecografía abdominal	Azitromicina 14 días	18
20	8 años –	Sí	Linfadenopatía submandibular	Serología	Ecografía abdominal	Cotrimoxazol 28 días Rifampicina y azitromicina, 14 días en biterapia	18
21	6 años Mujer	Sí	Tumefacción inguinal Febrícula	Serología	TC abdominal Ecografía abdominal	Eritromicina* Cefotaxima* Azitromicina* Gentamicina*	19
22	6 años Varón	Sí	FOD Faringitis	Serología Esplenectomía	Ecografía abdominal TC abdominal	Azitromicina 10 días Gentamicina 10 días Rifampicina 1 mes Gentamicina 1 mes Ciprofloxacino 1 mes	20
23	10 años Mujer	No	FOD	Serología PCR Biopsia hepática	Ecografía	–	21
24	13 años Mujer	Sí	FOD	Serología	–	–	21
25	8 años Varón	Sí	FOD	Serología	–	–	21
26	9 años Varón	Sí	FOD	Serología	–	–	21
27	11 meses Varón	Sí	FOD	Serología	–	–	21
28	10 años Mujer	Sí	FOD Dolor abdominal Astenia Anorexia	Serología	Ecografía abdominal TC abdominal	Azitromicina 10 días Clarithromicina y rifampicina 6 semanas	22
29	4 años Varón	Sí	FOD Dolor abdominal Anorexia Linfadenopatía cervical	Serología	Ecografía abdominal	Amoxicilina 10 días Cotrimoxazol 14 días Rifampicina 24 días Azitromicina 10 días	23
30	1 año Varón	Sí	FOD	Serología	Ecografía abdominal RM abdominal	Azitromicina y rifampicina*	24
31	2 años Varón	Sí	FOD	Serología	RM abdominal	Azitromicina y rifampicina*	24
32	12 años Mujer	Sí	Dolor abdominal	Serología	Ecografía abdominal RM abdominal	Azitromicina 14 días	25

\*Duración indeterminada; –: desconocido; FOD: fiebre de origen desconocido; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

tación hepática<sup>2</sup>. Las técnicas serológicas fueron útiles para el diagnóstico en el presente caso, como en casi la totalidad (a excepción del caso 4), aunque puntualmente la IgM puede ser negativa en fases iniciales<sup>4,6,27,28</sup>. La sensibilidad de la serología es variable (2-50% para IgM, 14-100% para IgG), así como la especificidad (86-100% para IgM y 34-100% para IgG)<sup>8</sup>. La IFI da reacciones cruzadas de la IgG con otras especies, como *B. quintana*<sup>22,29</sup>. Presentamos una situación infrecuente con elevación aislada de IgM y títulos de IgG negativos con posterior seroconversión, lo que facilitó la clasificación como infección aguda<sup>1</sup>. La reacción en cadena de polimerasa para *B. henselae* es una herramienta diagnóstica muy útil, con un 100% de especificidad y una sensibilidad muy variable. Presenta la desventaja de su elevado coste y una disponibilidad limitada a pocos laboratorios, lo que justifica su uso aislado (casos 3, 4, 10 y 23)<sup>1</sup>. Se correlaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad, y es positiva en las primeras 6 semanas<sup>20</sup>. Con respecto a las técnicas de imagen, la ecografía es la técnica más usada, con una correlación variable con la TC<sup>2</sup>. Es fundamental descartar procesos linfoproliferativos (linfoma, leucemia y otras neoplasias)<sup>1,27,29</sup> por la característica simuladora de *B. henselae*<sup>2,3</sup>. En 4 pacientes se utilizó la resonancia magnética como herramienta diagnóstica (casos 7, 9-11).

El tratamiento es controvertido, ya que no existen estudios aleatorizados controlados, sin consenso establecido entre los diferentes centros<sup>29</sup>. Se propone el uso de azitromicina (fármaco más empleado), rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacino o gentamicina en monoterapia o combinados<sup>1,26</sup>. La duración es muy variable, de 2 a 6 semanas en función de la evolución<sup>22</sup>.

Los casos publicados recientemente en adultos abogan por ciclos de 5 días de azitromicina con resolución clínica precoz y radiológica tardía. Asimismo, algunos autores proponen el uso de corticoides para las formas hepatoesplénicas con fiebre persistente a pesar de recibir una antibioterapia adecuada (caso 29)<sup>23</sup>. Sin embargo, su uso es controvertido y con resultados variables en la literatura<sup>22</sup>. La esplenectomía se plantea únicamente en los casos que por su localización subcapsular supongan un riesgo de rotura o en los pacientes que no responden al tratamiento médico<sup>2</sup>.

Con respecto al pronóstico, la mayoría de los casos pediátricos experimentan una buena evolución incluso sin tratamiento. En contraste, se ha expuesto un caso de rotura esplénica secundaria en un paciente de 65 años de edad inmunocompetente<sup>28</sup>, complicación que no se ha descrito en la población pediátrica.

## Conclusión

La exploración clínica, el contacto epidemiológico, la serología positiva, la ecografía y la respuesta terapéutica apoyaron el diagnóstico de forma visceral por *B. henselae*, evitando la realización de pruebas invasivas.

En la actualidad, se requieren más estudios aleatorizados y controlados para evaluar el régimen y la duración del tratamiento óptimos en pacientes inmunocompetentes.

## Bibliografía

1. Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: widening spectrum of Bartonella henselae infection. Pediatrics. 2008; 121: 1.413-1.425.
2. García JC, Núñez MJ, Castro B, Fernández JM, López A, Portillo A, et al. Hepatosplenic cat scratch disease in immunocompetent adults: report of 3 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2014; 93: 267-279.
3. Ridder-Schröter R, Marx A, Beer M, Tappe D, Kreth HW, Girschick HJ. Abscess-forming lymphadenopathy and osteomyelitis in children with Bartonella henselae infection. J Med Microbiol. 2008; 57: 519-524.
4. Kusuhara K, Nakao F, Saito M, Nakamura K, Ieiri S, Taguchi T, et al. Pyogenic splenic abscess in an infant with serological evidence of cat scratch disease. Eur J Pediatr. 2007; 166: 1.289-1.291.
5. Anyfantakis D, Kastanakis M, Papadomichelakis A, Petrakis G, Bobolakis E. Cat-scratch disease presenting as a solitary splenic abscess in an immunocompetent adult: case report and literature review. Infez Med. 2013; 21: 130-133.
6. Shasha D, Gilon D, Vernea F, Moses AE, Strahilevitz J. Visceral cat scratch disease with endocarditis in an immunocompetent adult: a case report and review of the literature. Vector Borne Zoonotic Dis. 2014; 14: 175-181.
7. Maaloulou C, Cecere N, Wilmes D, Demoulin N, Morelle J. Fever and lymphadenitis in an immunocompromised patient. Acta Clin Belg. 2014; 69: 214-216.
8. Chang CC, Lee CJ, Ou LS, Wang CJ, Huang YC. Disseminated cat-scratch disease: case report and review of the literature. Paediatr Int Child Health. 2016; 36: 232-234.
9. Liao HM, Huang FY, Chi H, Wang NL, Chen BF. Systemic cat scratch disease. J Formos Med Assoc. 2006; 105: 674-679.
10. Velho PENF, Bellomo-Brandão MÁ, Drummond MR, Magalhães RF, Hessel G, Barjas-Castro ML, et al. Bartonella henselae as a putative cause of congenital cholestasis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2016; 58: 56.
11. Wakiguchi H, Okamoto Y, Matsunaga M, Kodama Y, Miyazono A, Seki S, et al. Multiple renal and splenic lesions in cat scratch disease. J Infect Dis. 2016; 69: 424-425.

12. Santarcángelo S, Sosa R, Dondoglio P, Valle LE, Navacchia D. Cat scratch disease as fever of unknown origin. *Rev chilena Infectol.* 2013; 30: 441-445.
13. Belvisi V, Tieghi T, Grenga PL, Marocco R, Vetica A, Del Borgo C, et al. Bartonella henselae infection presenting with ocular and hepatosplenic manifestations in an immunocompetent child. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 882-883.
14. Boiron E, Soto B, Zimmermann B, Jullien M. Atypical presentation of hepatosplenic cat scratch disease in a 3-year-old child. *Arch Pediatr.* 2012; 19: 603-606.
15. Gómez-Alonso B, Montesdeoca A, Arroyo LA, Lecuona M. Prolonged febrile syndrome and abdominal pain in a paediatric patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30: 101-103.
16. Weinspach S, Tenenbaum T, Schönberger S, Schaper J, Engers R, Rueggeberg J, et al. Cat scratch disease-heterogeneous in clinical presentation: five unusual cases of an infection caused by Bartonella henselae. *Klin Padiatr.* 2010; 222: 73-78.
17. Laham FR, Kaplan SL. Hepatosplenic cat-scratch fever. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8: 140.
18. Scolfaro C, Leunga GKG, Bezzio S, Chiapello N, Riva C, Balbo L, et al. Prolonged follow up of seven patients affected by hepatosplenic granulomata due to cat-scratch disease. *Eur J Pediatr.* 2008; 167: 471-473.
19. Dorado Moles MJ, López-Ibor B, Figueredo MA, González Laguillo A. Atypical cat scratch disease in an immunocompetent school-aged child. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66: 418-419.
20. Vukelić D, Benić B, Bozinović D, Vuković B, Daković Rode O, Culig Z, et al. An unusual outcome in a child with hepatosplenic cat-scratch disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2006; 118: 615-618.
21. Tsuneoka H, Tsukahara M. Analysis of data in 30 patients with cat scratch disease without lymphadenopathy. *J Infect Chemother.* 2006; 12: 224-226.
22. Del Río A, Barrios P, Chamorro F, Giachetto G, Pirez C. Systemic bartonellosis with hepatic and splenic lesions in immunocompetent patient. Presentation of a case and bibliographic review. *Arch Pediatr Urug.* 2016; 87(2): 125-130.
23. Phan A, Castagnini LA. Corticosteroid treatment for prolonged fever in hepatosplenic cat-scratch disease: a case study. *Clin Pediatr.* 2017; 56(14): 1.291-1.292.
24. Aoki Y, Kitazawa K. Cat-scratch disease with hepatosplenic lesions in two brothers. *IDCases.* 2016; 4: 13-14.
25. Kayemba-Kay's S, Kóvacs T, Rakotoharinandrasana I, Benosman SM. Atypical manifestation of cat-scratch disease: isolated epigastric pain in an immunocompetent, 12-year-old child. *Clin Case Rep.* 2015; 3(7): 669-672.
26. Massei F, Gori L, Macchia P, Maggiore G. The expanded spectrum of bartonellosis in children. *Infect Dis Clin North Am.* 2005; 19: 691-711.
27. Family-Pigné D, Mouchet B, Lousteau V, Borie M-F, Deforges L, Lesprit P, et al. Hepatosplenic localization of cat scratch disease: two cases in immunocompetent adult patients. *Rev Med Interne.* 2006; 27: 772-775.
28. Daybell D, Paddock CD, Zaki SR, Comer JA, Woodruff D, Hansen KJ, et al. Disseminated infection with Bartonella henselae as a cause of spontaneous splenic rupture. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 21-24.
29. Pelton SI, Kim JY, Kradin RL. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 27-2006. A 17-year-old boy with fever and lesions in the liver and spleen. *N Engl J Med.* 2006; 355: 941-948.