

***Bartonella* como causa de endocarditis con hemocultivos negativos. Descripción de 5 casos**

Luisa Martín^a, Laura Vidal^b, Antonio Campins^a, Francisco Salvá^c, Melchor Riera^a, Andrés Carrillo^d y Jose I. Sáez de Ibarra^b

^aServicio de Medicina Interna-Infeciosas. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. España.

^bServicio de Cirugía Cardíaca. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. España.

^cServicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. España.

^dServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. España.

Bartonella está implicada como agente etiológico de la endocarditis en humanos. El objetivo del artículo es describir los casos de endocarditis por *Bartonella* diagnosticados en un hospital de tercer nivel durante el periodo 1995-2006. Hubo 140 casos de endocarditis infecciosa, de los cuales 10 cursaron con hemocultivos negativos (5 por *Bartonella*). Se había producido contacto con gatos en 4 casos; sólo 2 pacientes presentaban valvulopatía previa; 3 tuvieron clínica extracardiaca; en 3 se realizó PCR de tejido valvular, con resultado positivo; 2 pacientes tenían además serología positiva para *Chlamydophila* y otros dos, para *Coxiella burnetii*. Los 5 precisaron tratamiento quirúrgico. La evolución fue favorable en todos. Se debe sospechar infección por *Bartonella* ante un paciente con endocarditis y hemocultivos negativos. La serología es fundamental para el diagnóstico, pero es habitual encontrar reacciones cruzadas entre *Bartonella* y *C. burnetii* o *Chlamydophila*, por lo que la PCR del tejido es importante para el diagnóstico.

Palabras clave: *Bartonella*. Endocarditis. Endocarditis con cultivos negativos.

***Bartonella* as a Cause of Blood Culture-Negative Endocarditis. Description of Five Cases**

There is evidence that *Bartonella* is an etiologic factor in human endocarditis. The objective of this article was to describe cases of endocarditis due to *Bartonella* observed at a tertiary-care hospital during 1995-2006. Overall, 140 cases of infective endocarditis were seen, of which 10 were blood culture-negative endocarditis, with five being due to *Bartonella*. In four cases, there had been contact with cats. Only two patients had pre-existing cardiac valvular disease. Three had extracardiac disease manifestations. In three cases, polymerase chain reaction (PCR) tests on cardiac valvular tissue gave positive results. Two patients had positive serology test results for *Chlamydophila* and another two, positive results for *Coxiella burnetii*. All five patients needed surgery, and the outcome was favorable in all five. The presence of *Bartonella* must be considered in patients with blood culture-negative endocarditis. Although serological testing is essential for the diagnosis, cross-reactions between *Bartonella* and *C. burnetii* or *Chlamydophila* are frequent, and PCR tests on cardiac valvular tissue, therefore, play an important diagnostic role.

Key words: *Bartonella*. Endocarditis. Blood culture-negative endocarditis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Las del género *Bartonella* son bacterias gramnegativas incluidas entre las especies de difícil cultivo. Producen una amplia gama de enfermedades infecciosas¹, entre ellas la endocarditis con hemocultivo

negativo. Gracias a la mejora en las técnicas de cultivo y de biología molecular, cinco especies han sido reconocidas como causa de endocarditis infecciosa en humanos: *B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii* y *B. koehlerae*, aunque la mayoría de los casos están producidos por las dos primeras. En series recientes llega a suponer entre el 1 y el 17% de todos los casos de endocarditis². En nuestro país una revisión de Oteo et al³ describe 6 casos publicados en los últimos 10 años. El objetivo del artículo es analizar los casos de endocarditis por *Bartonella* diagnosticados en un hospital terciario y conocer su importancia como causa de endocarditis en nuestro medio.

Correspondencia: Dra. L. Martín Pena.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Son Dureta.
Andrea Doria, s/n. Palma de Mallorca. Baleares. España.
Correo electrónico: lmartinpena@yahoo.es

Recibido el 17 de enero de 2008.

Aceptado para su publicación el 30 de julio de 2008.

MÉTODOS

Estudio descriptivo mediante revisión retrospectiva de la documentación clínica de los pacientes diagnosticados de endocarditis por *Bartonella* desde enero de 1995 hasta diciembre de 2006. La búsqueda de casos se realizó en la base del conjunto mínimo de datos (CMBD) incluyendo a todos los pacientes que, en la codificación al alta en la novena edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9), tenían el código de endocarditis infecciosa y endocarditis por fiebre Q, dado que no existe una codificación específica para endocarditis por *Bartonella*. Se consideró que el diagnóstico de endocarditis era definitivo o probable cuando se cumplían los criterios modificados de Duke⁴ y el de infección por *Bartonella* cuando el título de anticuerpos contra *Bartonella* IgG > 1/800 por inmunofluorescencia indirecta (*focus diagnostic*) o detección de ADN de *Bartonella* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (amplificación del gen 16S ARNr y de la región del espacio intergénico, realizada en Centro Nacional de Majadahonda).

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, factores de riesgo y antecedentes epidemiológicos, cuadro clínico, afección valvular y extravalvular, datos microbiológicos, tratamiento y evolución.

RESULTADOS

Durante el periodo 1995-2006 hubo 140 casos de endocarditis infecciosa, 10 de los cuales cursaron con hemocultivos negativos, lo que supone el 7% de todos los casos de endocarditis. De los 10 casos de endocarditis con hemocultivos negativos, hubo 2 casos por *Coxiella burnetii*, 4 casos por *Bartonella* spp. y 1 caso mixto por *Bartonella* y *C. burnetii*; 1 caso se orientó como endocarditis de Loeffler, otro era endocarditis tuberculosa y en 2 no se llegó al diagnóstico etiológico.

Las características principales de las endocarditis por *Bartonella* spp. se resumen en la tabla 1.

Los 5 casos de endocarditis por *Bartonella* se produjeron en varones entre 30-72 años; en 4 hubo antecedente de contacto con gatos y hubo 1 caso de un paciente con infección por el VIH. Sólo 2 pacientes presentaban valvulopatía previa y en todos la válvula afectada fue la aórtica. El tiempo medio hasta el diagnóstico fue 143 días (intervalo, 7-540). Los síntomas predominantes fueron fiebre y síndrome constitucional. Tres se presentaron con insuficiencia cardíaca secundaria a insuficiencia valvular. Uno de ellos se presentó con infarto cerebral. Tres casos tuvieron infartos embólicos en las áreas esplénica, mesentérica y cerebral. Un paciente portador de válvula aórtica protésica presentó aortitis

de la raíz aórtica y glomerulonefritis postinfecciosa con insuficiencia renal secundaria. Los 5 presentaron serologías positivas para *Bartonella* con títulos > 1/800; en 3 se realizó PCR de tejido valvular, con resultado positivo, aunque sólo en 1 caso se determinó la especie (*B. henselae*). En 1 paciente se pudo cultivar *Bartonella* spp. en el líquido pericárdico. Dos pacientes presentaron además serología positiva para *Chlamydia* y otros 2 para *C. burnetii* (únicamente en uno de ellos se confirmó la coinfección por PCR en tejido valvular). Todos requirieron recambio valvular, pero la evolución fue favorable, y sólo uno de ellos tuvo insuficiencia renal crónica residual. Presentaron negativización o reducción de los títulos de anticuerpos contra *Bartonella* todos los pacientes excepto 2, que todavía continuaban con tratamiento antibiótico.

DISCUSIÓN

La incidencia de endocarditis con hemocultivos negativos varía según las diferentes series, y puede suponer un 3-31% de todos los casos de endocarditis⁵. Aunque la principal causa es la administración previa de antibióticos, hay que tener en cuenta la prevalencia en los países mediterráneos de las causadas por zoonosis y bacterias transmitidas por artrópodos (principalmente *C. burnetii* y *Bartonella*)⁶.

En nuestra serie, las endocarditis con cultivo negativo supusieron el 7% de todos los casos de endocarditis, y el género *Bartonella* estuvo implicado en el 3,6% de ellas y en el 50% de las endocarditis con cultivos negativos, coincidiendo con otros estudios como el de Raoult et al⁷, que recogieron 22 casos de endocarditis con hemocultivos negativos y *Bartonella* fue causa de 9 (el 3% de todas las endocarditis infecciosas), o la serie del French National Reference Center for Rickettsial Diseases⁸, que recogieron 348 casos de endocarditis con cultivos negativos entre 1993 y 2001, y el 48% de los casos se produjeron por *C. burnetii* y el 28%, por especies del género *Bartonella*.

La endocarditis por *Bartonella* puede ser de difícil diagnóstico, pues presenta un curso clínico subagudo con síntomas inespecíficos como fiebre (no siempre presente y muchas veces intermitente), pérdida de peso o astenia. Los fenómenos embólicos no son inusuales y la glomerulonefritis por inmunocomplejos ha sido descrita como complicación de endocarditis por *Bartonella*, que puede dar lugar a insuficiencia renal crónica^{9,10}.

Las técnicas serológicas se utilizan para el diagnóstico. Un título de anticuerpos IgG \geq 1/800 tiene un valor predictivo positivo del 95% para la detección de infección por *Bartonella* entre pacientes con endocarditis con cultivos negativos. Se han descrito

TABLA 1. Características de los pacientes con endocarditis por *Bartonella*

	Edad, sexo	Factor de riesgo	Días hasta el diagnóstico	Válvula afecta	Afección extracardiaca	Serología <i>Bartonella</i>	Microbiología	Tratamiento antibiótico/duración	Serologías de control	Evolución
Caso 1	30, varón	Contacto con gatos, VIH	20 días	Aórtica	Infarto esplénico, absceso subanular	IgM (+), IgG 1/2.048	PCR <i>Bartonella</i> (+), cultivo líquido pericárdico (+), serología <i>Chlamydophila psittacii</i> (+)	Inicial: ampicilina, ciprofloxacino, gentamicina. Mantenimiento: doxiciclina, ciprofloxacino. 7 meses	6 meses. <i>Bartonella</i> : IgG 1/512	Favorable
Caso 2	54, varón	No	60 días	Aórtica	Aneurisma cerebral	IgM negativa, IgG 1/2.048	Serología <i>Chlamydophila pneumoniae</i> (+)	Inicial: cloxacilina, gentamicina. Mantenimiento: cloxacilina, azitromicina. 6 meses	6 meses. <i>Bartonella</i> : IgM negativa, IgG 1/400. <i>Chlamydophila pneumoniae</i> : IgM negativa, IgG 1/256	Favorable
Caso 3	56, varón	Contacto con gatos, enolismo	7 días	Aórtica	Aneurisma de la arteria mesentérica	IgG 1/1.024	PCR <i>Bartonella</i> negativa	Inicial: vancomicina, ceftazidima, tobramicina. Mantenimiento: doxiciclina, ciprofloxacino. 12 meses	12 meses. <i>Bartonella</i> : IgM negativa, IgG negativa	Favorable
Caso 4	72, varón	Contacto con gatos, insuficiencia aórtica	90 días	Aórtica	No	IgM (+), IgG 1/4.096	PCR <i>Bartonella henselae</i> (+), PCR <i>Coxiella</i> (+). Serología <i>C. burnettii</i> : fase I, IgM negativa, IgG 1/16.384; fase II, IgM negativa, IgG 1/16.384	Doxiciclina, ciprofloxacino. Aún en tratamiento	<i>Bartonella</i> : IgM negativa, IgG 1/4.096. <i>C. burnettii</i> : fase I, IgM negativa, IgG 1/16.384; fase II, IgM negativa, IgG 1/8.192	Favorable
Caso 5	52, varón	Arañazo de gato, prótesis aórtica	540 días	Absceso de la raíz aórtica	No	IgM (+), IgG 1/8.192	PCR <i>Bartonella</i> (+). Serología <i>C. burnettii</i> : Fase I, IgG 1/9.192; fase II, IgG 1/512	Inical: ampicilina, gentamicina, doxiciclina. Mantenimiento: doxiciclina, ciprofloxacino. Aún en tratamiento	<i>Bartonella</i> : IgM negativa, IgG 1/256. <i>C. burnettii</i> : fase I, IgM negativa, IgG 1/128; fase II, IgM negativa, IgG 1/128	Favorable

reacciones cruzadas con especies de *Chlamydophila* y *C. burnettii* que pueden conducir a error diagnóstico¹¹. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tejido valvular es útil para el diagnóstico pero, pese a tener una elevada especificidad (en torno al 100%), la sensibilidad para identificar el patógeno en la endocarditis con cultivos negativos varía entre el 40 y el 60%¹², probablemente por el uso previo de antibióticos. También puede ayudar

a identificar el agente causal en casos en que también haya títulos serológicos elevados para *Chlamydophila* o *C. burnettii* y así descartar enfermedad mixta; además permite en muchas ocasiones establecer la especie de *Bartonella*. Por lo tanto, en pacientes que requieran recambio valvular, se debe considerar remitir tejido valvular al centro de referencia para su análisis. Existe una técnica de PCR en tiempo real, que se realiza en suero, para el diag-

nóstico específico de *Bartonella*, pero su sensibilidad es baja (58%). Podría ser útil en pacientes con sospecha de endocarditis por *Bartonella* cuando sólo se dispone de suero, aunque el papel de dicha técnica en el diagnóstico de endocarditis no quirúrgicas requiere de estudios futuros¹³.

No hay estudios aleatorizados del tratamiento para endocarditis por *Bartonella* y las recomendaciones se basan en series de casos. Probablemente la doxiciclina sea la mejor opción para la terapia prolongada. Se debe mantener el tratamiento entre 3 y 6 meses¹⁴, aunque la mayoría de los pacientes precisan recambio valvular.

En resumen, *Bartonella* debe considerarse como uno de los principales agentes etiológicos de endocarditis con cultivos negativos en nuestro medio. Probablemente esté infradiagnosticada y, dado que la clínica es inespecífica, se debe investigar los factores de riesgo de esta zoonosis y realizar serologías en toda endocarditis con hemocultivos negativos. Al ser habituales las reacciones cruzadas con *C. burnetti* y *Chlamydia*, la PCR del tejido valvular, en caso de intervención quirúrgica, puede ser de gran ayuda para confirmar el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blanco JR, Raoult D. Enfermedades producidas por *Bartonella* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:313-9.
2. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart*. 2003;89:258-62.
3. Oteo JA, Castilla A, Aroseay A, Blanco JR, Ibarra V, Morano L. Endocarditis por *Bartonella* spp. Aportación de tres nuevos casos y revisión de la literatura nacional. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:297-301.
4. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. 1994;96:200-9.
5. Werner M, Anderson R, Olaison L, Hogevik H. A clinical study of culture-negative endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:263.
6. Znazen A, Rolain JM, Hammami N, Kammoun S, Hammami A, Raoult D. High prevalence of *Bartonella quintana* endocarditis in Sfax, Tunisia. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72:503-7.
7. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, Marrie TJ, Etienne J, Cosserat J, et al. Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. *Ann Intern Med*. 1996;125:646-52.
8. Houpijian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:162-73.
9. Bookman I, Scholey JW, Jassal SV. *Bartonella* infection presenting with prolonged fever in a pediatric renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:25-30.
10. Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ, Mainardi JL, Marrie TJ, Bruneel F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* endocarditis: a study of 48 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:245-51.
11. Maurin M, Eb F, Etienne J, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella* and *Chlamydia* species: Implications for diagnosis. *J Clin Microbiol*. 1997;35:2283-7.
12. Breitkopf C, Hammel D, Hans H, Scheld HH, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation*. 2005;111:1415.
13. Zeaiter Z, Fournier PE, Greub G, Raoult D. Diagnosis of *Bartonella* endocarditis by a real time nested PCR assay using serum. *J Clin Microbiol*. 2003;41:919-25.
14. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Manardi JL, Eykyn SJ, Nash J, et al. Outcome and treatment of *Bartonella* endocarditis. *Arch Intern Med*. 2003;163:226.