

Angiomatosis bacilar

Gerzaín Rodríguez ¹, Beatriz E. Torres ², Adriana Motta ²

¹ Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud; Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

² Hospital Simón Bolívar; Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia.

La angiomatosis bacilar es una enfermedad bacteriana que afecta a pacientes inmunodeprimidos; compromete cualquier tejido, especialmente la piel y se presenta como pápulas, nódulos o tumores angiomatosos. Estudiamos tres hombres jóvenes con sida, positivos para VIH desde hace 4 años; presentaron 1 o 2 pápulas, nódulos o tumores subcutáneos, que sugirieron granulomas telangiectásicos, sarcomas y lipomas. Microscópicamente se confundieron con granulomas telangiectásicos, sarcoma de Kaposi y “angioma con inflamación secundaria”. La revisión de la histopatología con coloraciones de hematoxilina-eosina (HE), Warthin-Starry (WS) y microscopía óptica de alta resolución (MOAR) mostró su constitución por vasos de endotelio prominente y estroma rico en polimorfonucleares con leucocitoclasia. Se vieron depósitos fibrinoides vecinos a los vasos y masas eosinófilas, granulares, intersticiales, correspondientes a los acúmulos de *Bartonella*, criterios que permiten el diagnóstico confiable de la angiomatosis bacilar a la HE. La coloración de WS no fue útil; mediante inclusión del tejido en resinas y microscopía electrónica, a partir del material incluido en parafina (MOAR), se demostraron acúmulos de bacterias, tanto en el corte semifino como con microscopía electrónica, confirmándose el diagnóstico de angiomatosis bacilar. Los pacientes curaron con tratamiento quirúrgico y con eritromicina o doxiciclina. Revisamos la entidad y los diagnósticos diferenciales con granulomas telangiectásicos, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Carrión y enfermedad por arañazo de gato. En conclusión, demostramos la angiomatosis bacilar en 3 pacientes, mostramos su histopatología típica con la HE y demostramos las bacterias causales con la técnica de MOAR y el microscopio electrónico; es esencial reconocerla porque la entidad es curable con antibióticos.

Palabras clave: angiomatosis bacilar, arañazo de gato, *Bartonella henselae*, microscopía electrónica de *Bartonella*, *Bartonella* en cortes semifinos.

Bacillary angiomatosis

Bacillary angiomatosis is a bacterial disease which affects mainly immunosuppressed patients. It may compromise any tissue, especially the skin, presenting papules, nodules or angiomatous tumors. We studied three young men with AIDS, all of them with 1-2 papules, nodules or subcutaneous tumors suggesting telangiectatic granuloma, sarcoma and lipoma. Microscopically, they were misdiagnosed as telangiectatic granuloma, Kaposi's sarcoma and “angioma with secondary inflammation”. After reviewing the histopathology, we saw them to be composed by vessels with prominent endothelium and stroma rich in leucocytoclastic polymorphonuclears. Fibrinoid deposits were observed in the neighborhood of vessels as well as minute eosinophilic granular interstitial masses corresponding to *Bartonella* aggregates, criteria which answer to the diagnosis of bacillary angiomatosis with HE staining. The Warthin-Starry stain was not useful; using resin embedded tissue from paraffin-embedded material, bacterial clusters, both in semithin sections stained with toluidine blue and in thin sections observed under the electron microscope, were clearly seen, confirming bacillary angiomatosis diagnosis. Patients were successfully treated with surgery and either erythromycin or doxycycline. We reviewed the entity as well as its differential diagnoses with telangiectatic granuloma, Kaposi's sarcoma, Carrión's disease, and cat-scratch disease. In conclusion, we showed the presence of bacillary angiomatosis in three patients, illustrated its typical histopathological appearance with HE staining and demonstrated the causal

bacteria in thick sections and with the electron microscope. It is essential to recognize bacillary angiomatosis, as it can be cured with antibiotics.

Key words: Bacillary angiomatosis, cat scratch disease, *Bartonella henselae*, *Bartonella's* electron microscopy, thick sections of *Bartonella*.

La angiomatosis bacilar es una enfermedad pseudotumoral, vascular e inflamatoria que afecta la piel y las vísceras, producida por bacterias del género *Bartonella*, que compromete a pacientes inmunosuprimidos, principalmente por sida (1). Clínica e histológicamente, semeja granulomas telangiectásicos y sarcoma de Kaposi. Como a veces es grave y mortal, a la vez que se puede tratar y curar con antibióticos, su diagnóstico preciso es muy importante. En este trabajo estudiamos tres pacientes con sida y angiomatosis bacilar, ilustramos las características macro y microscópicas de la entidad y hacemos una revisión general sobre esta enfermedad y sus diagnósticos diferenciales.

Caso 1

Hombre de 30 años de edad, soltero, bisexual, artesano, positivo para VIH desde hace cuatro años, procedente de Bogotá. Ingresó al servicio de urgencias porque desde hacía dos días presentaba fiebre, tos productiva con expectoración hialina y dolor en el hemitórax derecho. Tuvo neumonía por *Pneumocistis carinii* hace dos años. Ingería trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg 3 veces por semana desde hacía dos años y hasta 2 semanas antes del ingreso. Es alérgico a la penicilina. Relató pérdida de peso de 4 kg en los últimos 3 meses. Fue rasguñado por un gato casero en el dorso de la mano y en el antebrazo derechos cinco semanas antes del ingreso.

En el examen físico se encontró un paciente en mal estado general, febril (37,5 °C). Presentaba placas blanquecinas en los bordes laterales de la lengua y pseudomembranas blanquecinas en

la mucosa del carrillo izquierdo. Los ruidos respiratorios estaban disminuidos en el tercio medio del hemitórax derecho y había roncus y sibilancias en ambos campos pulmonares. El hígado era palpable 3 cm por debajo del reborde costal derecho. En el dorso de la mano derecha tenía una placa linear cubierta por una costra serohemática, de 7 x 0,3 cm, relacionada con el arañazo del gato. También presentaba un nódulo ulcerado, eritematoso, de bordes gruesos, a manera de collarete, redondeado, de 1,5 cm de diámetro, situado en la región proximal de la palma derecha (figura 1), de un mes de evolución, que durante el tratamiento se fue aplanando, disminuyó de tamaño y se cubrió de escamocostras (figura 2), hasta desaparecer. Existía, además, una adenopatía axilar derecha, móvil, dolorosa, de 2 x 2 cm. Se hicieron los diagnósticos de sida, neumonía basal derecha, enfermedad por arañazo de gato y candidosis oral. Se sospechó, además, TBC pulmonar y leucoplasia pilosa oral.

Las placas de tórax demostraron derrame pleural derecho e infiltrados parahiliares derechos con tendencia a la consolidación.

La toracentesis correspondió a un trasudado; se descartó su origen tuberculoso por examen directo y cultivo. El cuadro hemático mostró trombocitopenia, neutropenia y hemoglobina de 10 g %. El VDRL fue no reactivo; glicemia: 120 mg/dl; deshidrogenasa láctica (LDH): 1.203 U/L; LT/CD₄: 33/mm³; CD₈: 547/mm³; CD₃: 590/mm³; relación CD₄/CD₈: 0,06; carga viral: 138.821 copias/ml.

Con los hallazgos clínicos y de laboratorio (LDH elevada), se sugirieron los diagnósticos de neumonía por *P. carinii* y candidosis oral. Se inició tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol, 20 mg/kg, cada 8 horas y antirretroviral con AZT + 3TC e indinavir y con fluconazol para la candidosis. Se tomó biopsia del nódulo de la palma, la cual se describe en conjunto con las biopsias de los otros dos pacientes. La biopsia

Correspondencia:

Gerzaín Rodríguez

Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud
Avenida Calle 26 No.51-60, Bogotá, Colombia.

Teléfono 220 7700

grodriguez@hemagogus.ins.gov.co

Recibido: 30/01/02; aceptado: 07/05/02



Figura 1. Caso 1: nódulo ulcerado de centro deprimido, eritematoso, friable, bordeado por collarete epidérmico; la imagen semeja un granuloma telangiectásico.



Figura 2. La misma lesión luego de tratamiento parcial con doxiciclina. Han disminuido el tamaño y el eritema y tiene una superficie costrosa.

confirmó el diagnóstico de angiomatosis bacilar, entidad que se trató con doxiciclina, 100 mg cada 12 horas, con involución del nódulo palmar (figura 2) y de la adenopatía. El paciente también mejoró de la neumonía y de la candidosis oral.

Caso 2

Hombre de 42 años de edad, natural y procedente de Bogotá, soltero, bisexual, promiscuo, peluquero. Consultó por presentar manchas y pápulas eritematosas en ambas piernas desde hacía 15 días, que se interpretaron como prurigo por picaduras de insectos y se manejaron con corticoide tópico. Diez días después las lesiones habían aumentado de tamaño y número: eran pápulas y placas eritematovioláceas, lenticulares, cubiertas por escamocostras, que comprometían ambas piernas (figura 3). Refería, además, fiebre, malestar general y pérdida de peso no cuantificada, así como la aparición de dos pápulas color cereza, localizadas una en el párpado inferior izquierdo y otra en el hombro izquierdo, de crecimiento rápido, en menos de diez días. Se quejaba además de artralgias en las manos y en las rodillas, de un mes de evolución, muy notorias. Desde hacía cuatro años era positivo para VIH. Tuvo sífilis en 1996 y trauma craneoencefálico en el mismo año con reducción abierta de fractura malar y dentoalveolar y enucleación del ojo izquierdo. Era fumador habitual y consumía marihuana y cocaína esporádicamente. Recibió terapia antirretroviral en 1997 con AZT y DDI durante 8 meses. En el

examen físico, se observó en buen estado general. Presentaba dos pápulas bien definidas, semiesféricas, de superficie lisa, de color rojo cereza, de 6 y 8 mm de diámetro, una en el párpado inferior izquierdo y otra en el hombro izquierdo. Presentaba, además, múltiples pápulas y placas lenticulares, algunas confluentes, eritematosas y violáceas, cubiertas por gruesas escamocostras, localizadas en ambas piernas. Las lesiones de la cara y del hombro se



Figura 3. Caso 2: pápulas y placas eritematosas de centro costroso y borde descamativo de la pierna; algunas pápulas rojas no costrosas semejan las lesiones iniciales de la angiomatosis bacilar. Varias biopsias confirmaron su naturaleza psoriásica.

interpretaron como granulomas telangiectásicos pero se sospechó también angiomatosis bacilar; las de las piernas sugirieron prurigo por insectos. Se tomó una biopsia del hombro, otra del párpado y una de la pierna. El diagnóstico histopatológico de las biopsias de la cara y del hombro fue de angiomatosis bacilar y el de la biopsia de la pierna, de psoriasis pustulosa. Como el aspecto papular y eritematoso de estas lesiones también sugería angiomatosis bacilar, se tomaron dos biopsias adicionales, una de cada pierna, las que también confirmaron el diagnóstico de psoriasis (figura 4).

En el laboratorio, la prueba RA fue positiva con 28 UI/ μ l; el cuadro hemático mostró anemia ferropénica; la glicemia y el parcial de orina fueron normales.

Se prescribió tratamiento con eritromicina, 500 mg cada seis horas, que el paciente tomó irregularmente. En los controles se observó que las lesiones de angiomatosis bacilar se habían extirpado para el estudio de las biopsias y no se registraron lesiones nuevas; persistían las pápulas de las piernas pero el paciente se perdió de control.

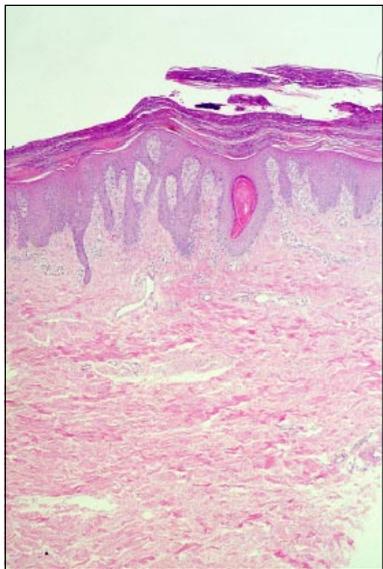


Figura 4. Biopsia de una de las lesiones demostradas en la figura 3: muestra enorme paraqueratosis con abscesos córneos, hiperplasia epidérmica, papilas profundas con telangiectasias e infiltrado leve de linfocitos y PMN. La imagen es típica de psoriasis, HE, 4X.

Caso 3

Hombre de 30 años de edad, administrador de discoteca, procedente de Cocuy (Boyacá), soltero, bisexual, positivo para VIH desde hace cinco años. Consultó por presentar dolor importante en el antebrazo derecho desde hacía 6 meses, seguido de la aparición gradual de una masa en el mismo antebrazo, acompañados de fiebre, malestar general, sudoración y pérdida de 8 kg de peso en los últimos cuatro meses. Había tenido herpes zóster del miembro inferior derecho hacía cuatro años y herpes simple labial hasta hacía 15 días. Durante cuatro años había recibido tratamiento antirretroviral con AZT + 3TC e indinavir, el cual había suspendido hacía un año. En el examen estaba en buen estado general. Se palpó un tumor de 4,5 cm de diámetro, duro, profundo y subcutáneo, cubierto por epidermis eritematosa y descamativa, localizado en la cara anterior, tercio distal del antebrazo derecho. Se pensó en la posibilidad de osteomielitis del radio derecho. La resonancia nuclear magnética de esta masa se describió así: “masa fusiforme de 4,3 cm, paralela al eje del antebrazo, localizada sobre el flexor común largo, con intensidad similar a la muscular, de contornos bien definidos. Dentro de la lesión hay imágenes hipointensas que posiblemente corresponden a vasos sanguíneos. Diagnóstico: tumor maligno de origen en tejido blandos que puede corresponder a fibrohistiocitoma o linfoma”. Otros exámenes mostraron: Hb: 10,9 g%; hematocrito: 31%; glicemia: 79 mg/dl; BUN: 12 mg%; carga viral: 330.000 copias/ml; LTCD₄: 2/mm³; CD₈: 351/mm³; CD₃: 394/mm³; relación CD₄: CD₈: 0,005.

La cirugía de la masa del antebrazo se describió como de “aspecto sarcomatoso que recuerda carne de pescado”. El estudio histológico del espécimen se informó como fase nodular de sarcoma de Kaposi. Se suministraron dos ampollas de bleomicina (30 UI) IM. Tres semanas después consultó por presentar un tumor de aspecto angiomaso, localizado en la región lumbar izquierda, friable, sesil, de 1 cm de diámetro. Se interpretó como granuloma telangiectásico; se sometió a curetaje, pero durante el procedimiento presentó sangrado abundante, por lo cual se amplió la incisión y se

extirpó totalmente; macroscópicamente era una masa subcutánea de consistencia firme, de superficie lisa, amarillenta, semejante a un lipoma; medía 1,5 x 1 x 1 cm. El estudio histológico de esta lesión demostró angiomatosis bacilar, por lo cual se revisó el espécimen tumoral del antebrazo, encontrándose que también correspondía a esta entidad. Se suspendió la bleomicina. No se prescribió tratamiento antibiótico adicional por razones logísticas del servicio, pero no había lesiones nuevas y tampoco han aparecido luego de 18 meses de seguimiento, durante los cuales ha tenido sólo el tratamiento antirretroviral.

Estudio histopatológico y de microscopía electrónica

Las biopsias estudiadas fueron: caso 1: biopsia del nódulo de la mano; caso 2: biopsias de las pápulas del hombro y del párpado inferior y tres biopsias de las pápulas y las placas de las piernas; caso 3: biopsias del tumor lumbar y del tumor del antebrazo.

Los especímenes se fijaron en formol neutro y se procesaron por inclusión en parafina. Se tiñeron con hematoxilina-eosina (HE), Giemsa y Warthin-Starry (WS) (2). Como no se dispuso de biopsias fijadas para microscopía electrónica, de cada lesión se extrajeron pequeños fragmentos ya incluidos en parafina, se desparafinaron con xilol, se rehidrataron en alcoholes descendentes hasta llevarlos a solución tamponada de fosfatos, pH 7,2, se postfijaron en OsO₄ al 1%, se deshidrataron y se incluyeron en resinas epóxicas (3). De estos bloques se obtuvieron cortes de una micra de espesor que se tiñeron con azul de toluidina, siguiendo la técnica denominada microscopía óptica de alta resolución (MOAR) (3) y, luego, de áreas seleccionadas de estos especímenes se hicieron cortes finos que se contrastaron con acetato de uranilo y citrato de plomo y se estudiaron y fotografiaron con el microscopio electrónico (3).

Resultados

Las biopsias de las lesiones cutáneas mostraron nódulos angiomasos situados en la dermis media y profunda, sin comprometer la dermis papilar, bien circunscritos (figura 5). Estaban formados por vasos numerosos, pequeños,

elongados o redondeados, de endotelio prominente, con núcleo eucromático y nucléolo prominente (figura 6). Los vasos se veían separados por conglomerados importantes de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) con

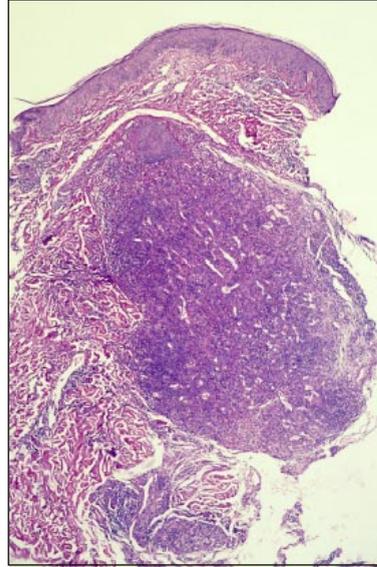


Figura 5. Imagen panorámica de la angiomatosis bacilar; se observa una lesión que ocupa la mayor parte de la dermis, bien circunscrita, con numerosos vasos dilatados, más prominentes en el centro; hay infiltrado inflamatorio dentro de la lesión y, sobre todo, en su periferia, HE, 4X.

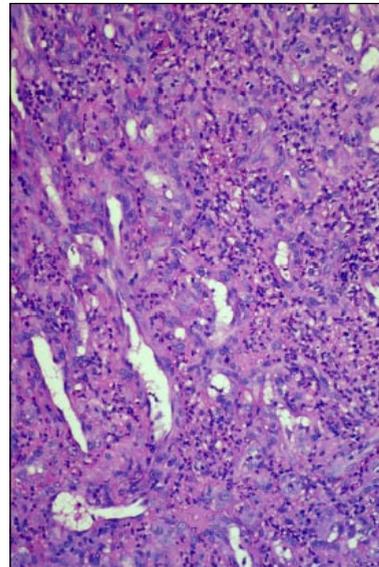


Figura 6. Mayor aumento de la figura 5; resalta el endotelio prominente de los vasos y el intersticio con infiltrado importante de predominio polinuclear, HE, 20X.

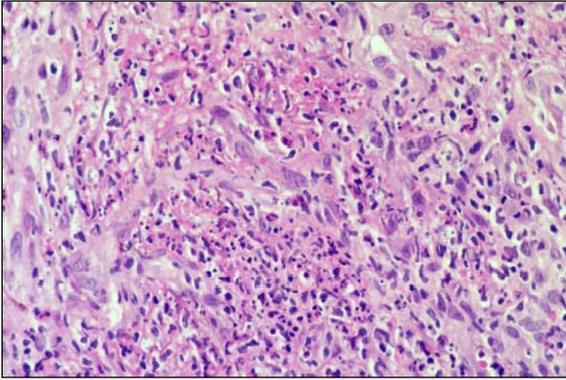


Figura 7. A mayor aumento se ve el prominente endotelio con núcleos y nucleolos voluminosos y el intersticio con material fibrinoide, eosinófilo con abundantes PMN con leucocitoclasia que comienzan a formar un absceso, HE, 40X.

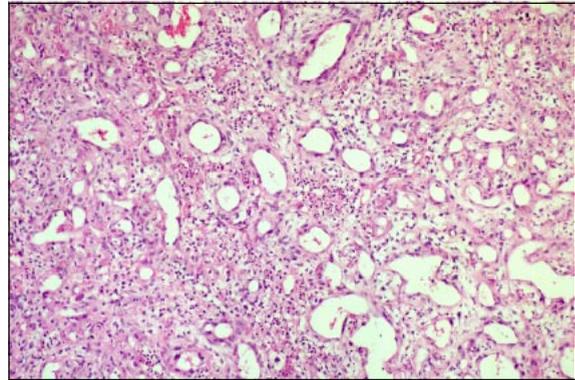


Figura 8. Tumor subcutáneo; la imagen muestra su naturaleza vascular con estructuras venocapilares dilatadas y estroma edematoso con infiltrado inflamatorio rico en PMN, HE, 12,5X.

leucocitoclasia discreta (figuras 7 y 8), acompañados en algunos focos de material fibrinoide, a veces voluminoso (figura 9); en algunos campos se vieron pequeños acúmulos eosinófilos, homogéneos o granulares, rodeados por PMN, diferentes del material fibrinoide (figuras 10 y 11). Había también macrófagos intersticiales prominentes e infiltrado de linfocitos con pocos plasmocitos; estos últimos predominaron en la condensación dérmica que rodea el nódulo angiomaso (figura 5). Se observaron también mitosis frecuentes intersticiales que correspondieron a macrófagos y a proliferación endotelial. No se apreció púrpura notable ni se vieron siderófagos. Algunos vasos centrales de la lesión eran voluminosos, de pared tenue y con abundante contenido de eritrocitos.

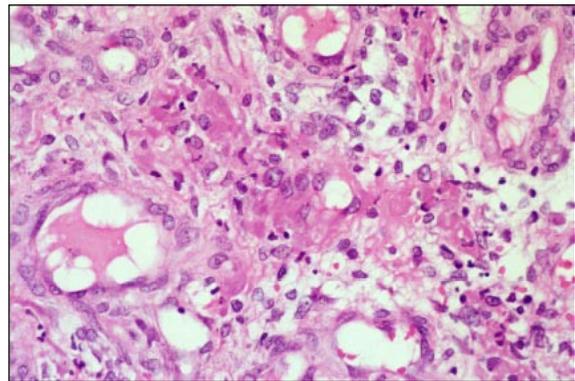


Figura 9. Mayor aumento de la lesión que demuestra los vasos de endotelio prominente y el intersticio con masas eosinófilas e infiltrado inflamatorio, HE, 40X.

Los tumores profundos, subcutáneos, estaban formados por vasos semejantes a los antes descritos, sin tendencia a agruparse en lobulillos y a estar separados por septos; el infiltrado intersticial de PMN con leucocitoclasia fue más llamativo, lo mismo que los acúmulos fibrinoides y el material granular eosinófilo o púrpura, que aparecía rodeado por PMN (figuras 8-11).

La coloración de Giemsa no demostró bacterias y la de Warthin Starry se depositó en masas densas intersticiales, sin individualizar gérmenes con precisión. En los cortes semifinos de una micra de espesor, obtenidos del tejido incluido en resinas y teñidos con azul de toluidina

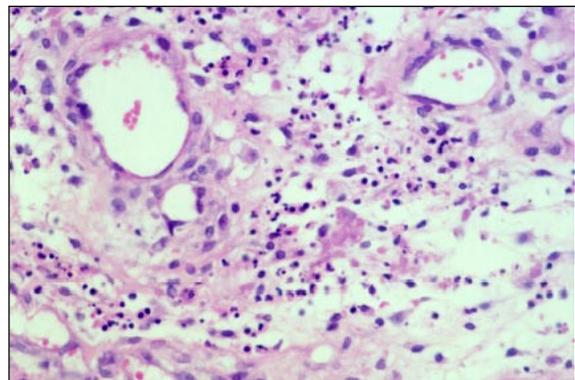


Figura 10. En la misma lesión se ve en el centro el material granular eosinófilo que representa los acúmulos de bartonelas, rodeado por PMN con leucocitoclasia (flechas); hay edema notorio del estroma, HE, 50X.

(MOAR), se apreciaron claramente abundantes cocobacilos intersticiales (figuras 12) que por microscopía electrónica correspondieron a conglomerados de bacterias de pared celular trilaminar con materia fibrilar electrodenso periférico (figura 13). Todos estos hallazgos son típicos de angiomatosis bacilar (1,4-6).

Las biopsias de las lesiones de las piernas del segundo paciente mostraron enorme capa córnea paraqueratósica con numerosos abscesos de PMN, extensas pústulas subcórneas e hiperplasia epidérmica con papilas dérmicas profundas con telangiectasias e infiltrado linfocitario con PMN, que conforman un cuadro de psoriasis pustulosa florida (figura 4).

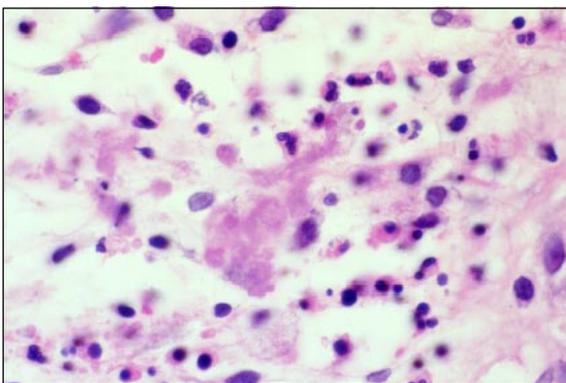


Figura 11. Detalle de los conglomerados eosinófilos típicos, que permiten el diagnóstico de angiomatosis bacilar a la HE, rodeados por PMN, HE 100X.

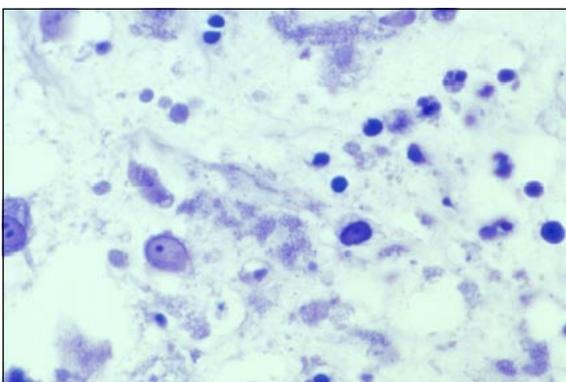


Figura 12. Corte de una micra de espesor incluido en resinas y teñido con azul de toluidina (MOAR); se ven claramente los abundantes conglomerados extracelulares de bacterias cocobacilares; en su vecindad hay células endoteliales de núcleo y nucléolos prominentes, 100X.

Discusión

Los tres pacientes presentados fueron hombres jóvenes con infección por el VIH desde hacía 4-5 años y con enfermedades diversas indicadoras de sida, como la neumonía por *P. carinii* y la candidosis oral. Tenían cargas virales altas y depresión inmune notoria, según sus recuentos de LT CD₄. Sus historias ilustran la manera irregular e inapropiada con la que reciben el tratamiento antirretroviral. Su enfermedad actual cursó con fiebre, malestar general e importante pérdida de peso y con la presencia de pápulas, nódulos y tumores que clínicamente sugirieron granulomas telangiectásicos, lipomas o sarcomas y que en dos de ellos permitieron sospechar la angiomatosis bacilar. Microscópicamente se interpretaron inicialmente como granulomas telangiectásicos, “angiomas con inflamación secundaria” o sarcoma de Kaposi. La revisión de las biopsias permitió descubrir en ellas rasgos típicos de angiomatosis bacilar: proliferación de vasos pequeños, redondeados, de endotelio prominente, con intersticio rico en PMN con leucocitoclasia y con presencia de material fibrinoide y de pequeñas masas eosinófilas granulares. Estos hallazgos a la HE permiten hacer el diagnóstico de angiomatosis bacilar (1,4-6); la coloración de WS, que demuestra las bacterias causales (1,4), no fue suficientemente conclusiva, pero el estudio de MOAR y de microscopía electrónica confirmaron de manera convincente el diagnóstico de esta enfermedad oportunista.

Esta entidad puede tener pocas o centenares de lesiones cutáneas (7-10), por lo cual es llamativo que nuestros enfermos, a pesar de su inmunosupresión importante, tuvieran no más de dos lesiones. También es importante resaltar que las placas y pápulas eritematosas de las piernas del paciente dos sugirieron una angiomatosis bacilar múltiple y que esa sospecha clínica indujo a practicar varias biopsias de estas lesiones, todas las cuales mostraron una psoriasis florida, pustulosa que, en nuestro criterio, constituye otro diagnóstico clínico diferencial de esta entidad.

El paciente dos presentaba artralgias que hicieron estudiar la posibilidad de artritis. El paciente tres

presentó dolor importante, persistente, de 6 meses de evolución en el antebrazo, que hizo pensar en osteomielitis del radio. Es posible que estos dolores osteócopos se relacionen con el compromiso óseo por la angiomasitosis y hacen recordar que las infecciones por *Bartonella quintana* pueden cursar con dolores óseos notorios, principalmente de la tibia (11). Las lesiones óseas de la angiomasitosis bacilar son frecuentes y pueden presentar osteólisis subyacente a los tumores subcutáneos (8,9). Las imágenes diagnósticas, tanto de placas como nucleares, detectan con facilidad las lesiones

osteolíticas (9), pero en nuestro caso dos no se mencionó este daño cuando se describió el tumor del antebrazo.

Revisión general de la angiomasitosis bacilar

Definición: la angiomasitosis bacilar es una enfermedad zoonótica, pseudotumoral, angiomasitosis, producida por bacterias del género *Bartonella*, especies *Bartonella henselae* y *Bartonella quintana* (12-15); ocurre en pacientes inmunosuprimidos, principalmente en el sida pero también en los sometidos a quimioterapia o en aquellos con leucemias, linfomas y en

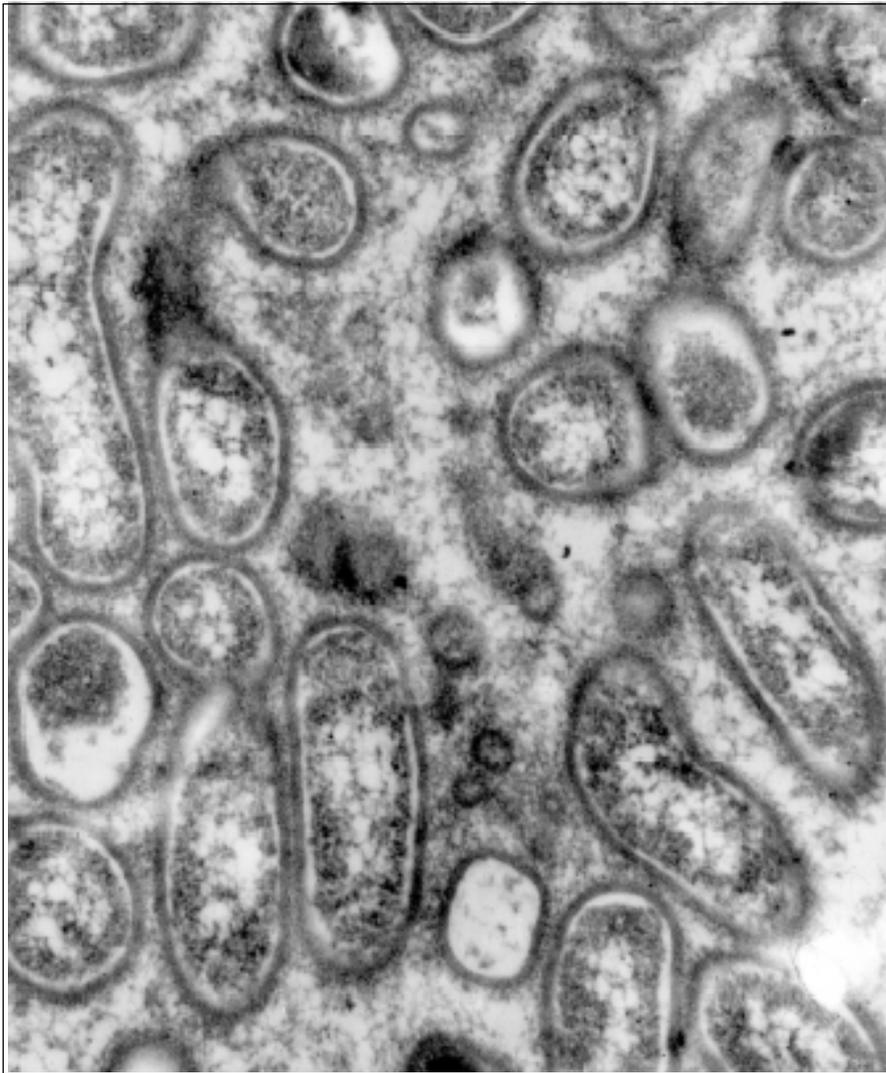


Figura 13. Electromicrografía que demuestra los conglomerados de *Bartonellas* de pared trilaminar aglutinados por material denso, 60.000X

trasplantados (15). Es rara en personas inmunocompetentes (1,9,15). La proliferación vascular y la respuesta inflamatoria polimorfo-nuclear predomina en la piel, pero se puede afectar cualquier órgano o tejido (1,9,10,15). Su espectro clínico se ha agrupado en tres manifestaciones: 1) cutánea y subcutánea; 2) linfadenopatía crónica y 3) fiebre con síntomas y signos abdominales, como hepato y esplenomegalia (10). Como la angiomatosis bacilar se puede tratar y curar con antibióticos (9,10,15), su diagnóstico preciso es particularmente importante.

Historia: el primer caso de esta entidad se informó en 1983 en un paciente de 32 años con sida, natural de San Vicente, Islas Vírgenes, atendido en Nueva York (16); presentó múltiples nódulos subcutáneos violáceos, semejantes a los del sarcoma de Kaposi, que se resolvieron completamente después del tratamiento con eritromicina. La imagen histológica se pareció para los autores los hemangiomas epitelioides; se demostraron en las lesiones acúmulos bacterianos con la coloración de WS, bacterias que también se observaron con el microscopio electrónico, pero no pudieron aislar el germen causal mediante cultivos (16). En 1987, Cockerell y colaboradores describieron cinco pacientes con sida que presentaban pápulas y nódulos de aspecto angiomaso, entidad que denominaron "angiomatosis epitelioides" (7). Como la enfermedad ocurría a veces en pacientes con sida con claro antecedente de arañazo de gato, como en nuestro caso uno, en 1988 se planteó la asociación entre el agente causal de la enfermedad por arañazo de gato, descrito en 1983 como *Afipia felis*, y la angiomatosis epitelioides (1,17,18). En 1988, LeBoit y colaboradores acuñaron el término de "angiomatosis bacilar" para identificar este desorden de proliferación vascular de naturaleza infecciosa, nombre más apropiado, hoy utilizado universalmente (4).

Nomenclatura y características de los agentes etiológicos: las bacterias poseen un gen que codifica una subunidad del ARN ribosómico, denominada 16S, que posee regiones variables y constantes (19). El análisis de las regiones variables es un sistema preciso de clasificación

de los microorganismos (19). Conociéndose las secuencias conservadas, es posible utilizar una técnica de PCR que a partir de ellas revele secundariamente las regiones variables (19). Usando iniciadores de amplio rango para el rADN 16S de eubacterias, se amplificó una porción del gen 16S rARN de las bacterias presentes en las lesiones de angiomatosis bacilar, técnica con la cual se logró concluir que la entidad es causada por una bacteria parecida a una rickettsia, semejante a *Rochalimaea quintana*, el agente productor de la fiebre de las trincheras (19). Después, a través de hemocultivos con la técnica de lisis celular y centrifugación (20), se logró cultivar un germen semejante a *R. quintana* y otra bacteria que se denominó *R. henselae* (21,22). A medida que con estos gérmenes aislados en cultivo se hicieron estudios bioquímicos y de biología molecular, con análisis de las secuencias génicas del ARN 16S, se estableció que su genoma era más afín al del género *Bartonella* y se cambió la denominación de *Rochalimaea* por la de este género (23), del cual existía una especie, *Bartonella bacilliformis*, productora de la fiebre de Oroya, verruga peruana o enfermedad de Carrión, género creado en honor de Alberto Barton, el médico peruano que descubrió en 1909 la bacteria causante de la enfermedad de Carrión (24). *Rochalimaea* es el género establecido en honor del ilustre médico brasileño, tropicalista, microbiólogo y patólogo, Henrique Da Rocha Lima, quien caracterizó, identificó y nombró en el piojo la *Rickettsia prowazeki*, productora del tifo exantemático o epidémico (25); la especie *quintana* se refiere a los cinco días iniciales de fiebre en la fiebre de las trincheras y *henselae* es un homenaje a la microbióloga estadounidense Diane Hensel (21).

B. henselae se ha aislado de gatos, especialmente de los menores de 1 año de edad, así como de la pulga del gato, *Ctenocephalides felis* (13,26-28). Los gatos presentan bacteremia y desarrollan anticuerpos contra la bacteria pero no sufren la enfermedad (28,29). Los arañazos y mordeduras del gato y aún el lamido (1), pueden transmitir la bacteria al hombre, así como la picadura de pulga (9,26). Nuestro primer paciente tuvo el antecedente de arañazo de gato pero su lesión inicial se presentó en la palma y no en el dorso de

la mano donde ocurrió el arañazo. Tuvo, además, adenopatía axilar satélite, hecho común en la infección por *B. henselae* (15).

B. quintana no tiene reservorio animal conocido y no se sabe como penetra en el hombre (9,30,31). Es la causa de la angiomatosis bacilar que se presenta en pacientes de muy bajo nivel socioeconómico, vagabundos, indigentes y sin hogar (15,31). Es posible que también produzca peliosis hepática, una condición que se atribuye sólo a *B. henselae* (30). Se trata de la misma bacteria productora de la "fiebre de las trincheras", "fiebre quintana", "fiebre de la canilla" o "fiebre de la corva", en alusión a los dolores espontáneos y a la palpación de esta zona de la pierna, transmitida al hombre por el piojo del cuerpo; este vector probablemente transmita también esta bacteria porque tener piojos es un factor de riesgo para la enfermedad (15,32) y en Francia, piojos de tres pacientes con angiomatosis bacilar fueron positivos para *B. quintana* por la técnica de PCR (31).

Lesiones viscerales: las lesiones viscerales afectan el hígado y el bazo y se denominan peliosis hepática y esplénica (1,9,10,33,34). También se afecta el tracto gastrointestinal (9,10,35,36). Las peliosis hepática y esplénica consisten en la formación de grandes cavidades vasculares tapizadas por endotelio, llenas de sangre, rodeadas por discreto infiltrado inflamatorio en donde se demuestran las bacterias (1,33). Su sangrado puede ser grave y aún mortal (1). Constituyen el síndrome visceral de la angiomatosis bacilar, con hepatomegalia, esplenomegalia, náuseas, vómito, diarrea y distensión abdominal (1,10). La presencia de hepatomegalia en nuestro caso dos podría ser advertencia de esta posibilidad, pero otros estudios practicados, así como la evolución satisfactoria del paciente, no la sustentan.

Tanto *B. henselae* como *B. quintana* son productoras de adenopatía, bacteremia, endocarditis y encefalitis (37-41).

Diagnóstico: la angiomatosis bacilar debe sospecharse en todo paciente con sida que presente pápulas, nódulos o tumores angiomatosos cutáneos, únicos o múltiples, así como

tumores subcutáneos. Esta sospecha pondrá sobre aviso al patólogo, quien debe buscar las características de la enfermedad ilustradas en las figuras. La sola HE produce un diagnóstico confiable, basado en la proliferación de vasos pequeños de endotelio prominente con nucléolos voluminosos y en la inflamación intersticial rica en PMN con leucocitoclasia (5,6). Las masas eosinofílicas características, que representan los acúmulos bacterianos (1,4-6), pueden ser bien aparentes o escasas y diminutas; se pueden confundir con fibrina y su apariencia depende de la variante de HE utilizada. Se localizan en las zonas con mayor densidad de PMN con leucocitoclasia. La coloración de WS es difícil de hacer, requiere el uso de vidriería lavada con ácidos y de reactivos en solución tamponada a pH 3,5 para obtener los mejores resultados (1); es costosa, prolongada y requiere experiencia. La coloración de Giemsa se ha usado con éxito en algunos casos (1). En el estudio presentado no nos fue de utilidad. El proceso de tejido incluido en parafina por la técnica de MOAR (3) y con ME nos fue muy útil porque reveló fácil y claramente las bacterias, que son muy abundantes en las áreas profundas de la lesión. Cuando el paciente ha recibido tratamiento, el cuadro histológico se torna de diagnóstico difícil por la disminución de la inflamación y la aparición de fibrosis (1,15).

Otras técnicas diagnósticas útiles, no disponibles entre nosotros, son: 1) inmunofluorescencia indirecta para mostrar anticuerpos IgM e IgG contra *Bartonella* en el suero del enfermo (1,42,43); si su inmunosupresión es muy grande puede no tenerlos; 2) inmunohistoquímica con anticuerpos antibartonela producidos en conejo (1,15); 3) cultivo del germen en medios especiales, técnica que sigue siendo poco sensible (44,45), y 4) PCR, con iniciadores específicos (46).

Diagnóstico diferencial: los diagnósticos diferenciales son clínicos e histológicos. Clínicamente, la angiomatosis bacilar se debe diferenciar del granuloma telangiectásico o hemangioma lobulillar, del sarcoma de Kaposi, del angiosarcomas y hemangiomas cereza, de la verruga peruana y de diversos tumores subcutáneos (1,4,9). El granuloma telangiectásico puede ser indistinguible

clínicamente de la angiomatosis bacilar. La figura 1 muestra el centro granular eritematoso y el collarite epidérmico que circunscribe la lesión, imagen común a la angiomatosis bacilar y al granuloma telangiectásico. Este es múltiple sólo ocasionalmente y no es subcutáneo. El sarcoma de Kaposi presenta máculas y placas en su inicio, las cuales no se ven en la angiomatosis bacilar. Las pápulas y nódulos del sarcoma de Kaposi pueden ser indistinguibles de la angiomatosis bacilar, inclusive para expertos (1).

La verruga peruana es la fase proliferativa, angiomatosa, cutánea, de la enfermedad de Carrión, producida por *B. bacilliformis* (24,47). Las lesiones son pápulas miliares, incontables, situadas principalmente en la cara y en las piernas, en un enfermo que ha pasado por la fase febril, hemolítica y notoriamente anemizante de la enfermedad (24,47). La profusión de lesiones, la historia previa y la procedencia geográfica ayudan a la diferenciación. La verruga peruana se presenta en áreas andinas de Perú y Ecuador y del departamento de Nariño en Colombia (48). En nuestro país, la enfermedad ha desaparecido desde la epidemia de los años 30, tal vez por el control del vector, *Lutzomia columbiana* (48), aunque en 1988 se documentó la enfermedad, clínicamente y por laboratorio, en un hombre de 31 años, de Pradera (Valle del Cauca) (48).

En la histopatología, el granuloma telangiectásico y el sarcoma de Kaposi son los diagnósticos diferenciales más importantes, aunque existen otros como la hiperplasia angioloide con eosinofilia, los angiomas y los angiosarcomas (1,4-6). El granuloma telangiectásico tiene collarite epidérmico que lo circunscribe lateralmente; éste es menos acentuado o no existe en la angiomatosis bacilar; en ninguna de las biopsias que estudiamos estuvo presente; en el granuloma telangiectásico la proliferación de vasos pequeños tiende a formar lobulillos circunscritos por septos conjuntivos, por lo cual su mejor nombre es el de "angioma lobulillar" (4-6), lobulillación que no ocurre en la angiomatosis bacilar; en el angioma lobulillar hay PMN sólo en la superficie de las lesiones ulceradas y no en toda la lesión como sí ocurre con la angiomatosis; la leucocitoclasia de estos PMN es característica de la angiomatosis y no del granuloma

telangiectásico (6); los conglomerados granulares eosinófilos o púrpuras, típicos de la angiomatosis, no se presentan en el granuloma telangiectásico (1,4-6).

En las fases papular, nodular o tumoral del sarcoma de Kaposi hay amplio componente de células fusiformes que forman hendiduras entre sí; la proliferación vascular predomina alrededor de vasos normales, con formación del signo del promontorio; hay inclusiones eosinófilas, redondeadas intracitoplasmáticas en las células fusiformes, que representan eritrocitos en digestión; el infiltrado intratumoral es escaso, de linfocitos y plasmocitos y no hay PMN; la púrpura y los siderófagos son abundantes, condiciones todas que no se ven en la angiomatosis (1,4-6). Siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de que existan lesiones combinadas o múltiples de varias entidades en el sida, incluyendo la presencia de sarcoma de Kaposi y angiomatosis bacilar en el mismo paciente (8,9).

La verruga peruana tiene cambios microscópicos semejantes a los de la angiomatosis bacilar, sin los acúmulos eosinófilos y sin la profusión de bacterias que se ven en la angiomatosis en la técnica de MOAR o a la ME (47). Se ven inclusiones de Rocha Lima que son conglomerados de bacterias fagocitadas por los macrófagos o por las células endoteliales, especialmente aparentes con la técnica de MOAR (47). Como la clínica también es semejante, los criterios diferenciales deberían complementarse con estudios epidemiológicos, inmunológicos, moleculares y de cultivo del germen causal.

Angiomatosis bacilar y enfermedad por arañazo de gato: una consideración especial merece la enfermedad por arañazo de gato, que tiene muchos puntos de confluencia con la angiomatosis bacilar, hasta el grado de que podrían considerarse como espectros clínicos de la misma enfermedad. Así, *B. henselae* es agente etiológico de ambas enfermedades, pero *B. quintana* lo es de angiomatosis y no de la enfermedad por arañazo de gato (49). *Afipia felis* no es agente etiológico de la angiomatosis (1,8). La enfermedad por arañazo de gato predomina en niños y jóvenes: 80% de los casos ocurren en menores de 20 años (50,51). La angiomatosis

bacilar ocurre en adultos y hasta hace pocos años sólo se habían descrito 3 casos en niños, uno en un paciente con sida, otro en un paciente en tratamiento para leucemia y otro en un niño sin inmunosupresión (51), a los cuales se añade otro niño africano con sida (52). La enfermedad por arañazo de gato se presenta en inmunocompetentes y luego de la lesión local, en el sitio del arañazo, el aspecto esencial que define la enfermedad es una adenopatía regional, crónica, voluminosa, que puede llegar a medir hasta 10 cm de diámetro (50-52) y que se resuelve espontáneamente en semanas o meses, con o sin el uso de antibióticos, a los cuales la enfermedad es poco sensible (50,51), mientras que la angiomasitosis bacilar responde favorablemente a estos medicamentos (9,16,51). La histopatología de la lesión cutánea de la enfermedad por arañazo de gato no es vasoproliferativa sino un granuloma mixto, con absceso central de PMN y empalizada periférica de células epitelioides y gigantes (53); en el ganglio linfático hay granulomas mixtos, abscesos estelares extensos y notoria necrosis caseificante, que a diferencia de la tuberculosis no tiende a calcificarse (53). Estos granulomas no ocurren en la angiomasitosis que afecte el ganglio sino que allí también tiende a ser vascular y proliferativa (1,53).

Las razones para que *B. henselae* produzca esta gama de lesiones en pacientes con y sin inmunosupresión no se conocen, pero deben intervenir factores angiogénicos que producen las bacterias o el mismo virus del sida a través del gene *tat* (8), las infecciones concomitantes, las interleucinas producidas de manera caótica o descompensada y la respuesta inmune del huésped (51,53).

Tratamiento: el tratamiento de primera línea para la angiomasitosis bacilar es la eritromicina a dosis de 500 mg cada 6 horas por 8 semanas, o la doxiciclina, cada 12 horas por 8 semanas (9,51,53,54). En una segunda línea están la claritromicina, 500 mg cada 12 horas, y la azitromicina, 250 mg cada 12 horas (9,53). Cuando hay compromiso sistémico, se puede usar la doxiciclina 100 mg cada 12 horas junto con rifampicina, 300 mg cada 12 horas (9,49).

Es conveniente prolongar la terapia aunque se vea curación clínica de las lesiones porque pueden presentarse recidivas (1,9,54,55).

Frecuencia en el mundo y en Colombia: la angiomasitosis bacilar es de distribución mundial, con mayor frecuencia en Estados Unidos (1,8,9). Es esporádica en Africa (52); en Alemania, la prevalencia es de 1,2 casos/1.000 pacientes con sida (55) y en Río de Janeiro de 1,42/1.000 pacientes con sida (54). Los tres enfermos que estudiamos ocurrieron entre 1.569 pacientes con sida atendidos en un período de 10 años en el Hospital Simón Bolívar de Bogotá, lo que representa una prevalencia de 1,91/1.000. Una publicación reciente registró un caso de angiomasitosis bacilar en Medellín, en un hombre de 26 años con sida, que presentó múltiples nódulos cutáneos y compromiso de la tibia; el enfermo curó con eritromicina (56). Es posible que la frecuencia de angiomasitosis bacilar sea mayor entre nosotros porque hay baja sospecha clínica de la enfermedad y por la probable confusión con el sarcoma de Kaposi, hipótesis sujeta a confirmación mediante la revisión de esta neoplasia, frecuente en nuestros enfermos con sida.

Agradecimientos

A Ladys Sarmiento de la Unidad de Microscopía y Análisis de Imágenes del INS, por su ayuda esencial en el estudio de microscopía electrónica.

Referencias

1. **LeBoit PE.** Bacillary angiomatosis. En: Connor DH, Chandler FW et al., editors. Pathology of infectious diseases. First edition. Stanford, Connecticut: Appleton & Lange; 1997; p.407-20.
2. **Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH.** Laboratory methods in histotechnology. Washington, D.C.: AFIP; 1992. p.53, 214.
3. **Caldas ML, Ricaurte O, Rodríguez G, Amaya J.** Microscopía óptica de alta resolución, MOAR. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1993.
4. **LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Benedict 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; 13:909-20.

5. **Ackerman AB, Jacobson M, Vitale P.** Clues to diagnosis in dermatopathology. Chicago: ASCP Press; 1990. p.73-6.
6. Ackerman AB, Ying Guo, Vitale P. Clues to diagnosis in dermatopathology. Chicago: ASCP Press; 1990. p.294-6.
7. **Cockerell CJ, Whitlow MA, Webster GF, Friedman-Kien AE.** Epithelioid angiomatosis: a distinct vascular disorder in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* 1987;2:654-6.
8. **Cockerell CJ, LeBoit PE.** Bacillary angiomatosis: a newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:501-12.
9. **Adal KA, Cockerell CJ, Petri WJr.** Cat scratch disease, bacillary angiomatosis and other infections due to *Rochalimaea*. *N Engl J Med* 1994;330:1509-15.
10. **Mohle-Boetani JC, Koehler JE, Berger TG.** Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with the human immunodeficiency virus: clinical characteristics in a case control study. *Clin Infect Dis* 1996;22:794-800.
11. **Piemont Y, Heller R.** Bartonellosis. II. Other *Bartonella* responsible for human diseases. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999;57:29-36.
12. **Slater LN, Welch DF, Min KW.** *Rochalimaea henselae* causes bacillary angiomatosis and peliosis hepatis. *Arch Inter Med* 1992;152:602-6.
13. **Kochler JE, Glaser CA, Tappero JW.** *Rochalimaea henselae* infection: a new zoonosis with the domestic cats as reservoir. *JAMA* 1994;271:531-5.
14. **Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins K.** Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. *J Clin Microbiol* 1996;34:1952-6.
15. **Gasquet S, Maurin M, Brouqui P, Lepidi H, Raoult D.** Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. *AIDS* 1998;12:1793-803.
16. **Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT, Pereira M.** An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1983;80: 714-8.
17. **LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Yen TS, Stoler MH, Bonfiglio TA, et al.** Epithelioid hemangioma-like vascular proliferation in AIDS: manifestation of cat scratch disease bacillus infection? *Lancet* 1988;13:909-20.
18. **Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W.** Serological response to *Rochalimaea henselae* antigen in suspected cat-scratch disease. *Lancet* 1992;339: 1443-5.
19. **Relman DA, Loutit JS, Schmidt M, Falkow S, Tompkins LS.** The agent of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med* 1990;323:1573-80.
20. **Slater LN, Welch DF, Hensel D, Coody DW.** A newly recognized fastidious Gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. *N Engl J Med* 1990;323: 1587-93.
21. **Regnery RL, Anderson BE, Clarridae JE, Rodriguez-Barradas MC, Jones DC, Carr JH.** Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae* sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. *J Clin Microbiol* 1992;30:265-74.
22. **Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, LeBoit PE, Tappero JW.** Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl Med* 1992;327:1625-31.
23. **Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, Steigerwalt AG.** Proposal to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov; *Bartonella vinsonii* comb. nov; *Bartonella henselae* comb. nov; and *Bartonella elizabethae* comb. nov; and to remove the family Bartonellaceae from the order Rickettsiales. *Int J Syst Bacteriol* 1993;43:777-86.
24. **Rebagliati R.** *Verruga peruana* (enfermedad de Carrión). Lima: Universidad Mayor de San Marcos, Imprenta Torres Aguirre; 1940.
25. **Da Rocha Lima H.** Estudos sobre o tifo exantemático. Coligidos e reproduzidos pelo Dr. Edgar de Cerqueira Falcao. Comentados pelo Prof. Dr. Otto G. Bier. Sao Paulo, Brasil: Universidade de Sao Paulo; 1966.
26. **Zangwill K, Hamilton DH, Perkins BA, Regnery RL, Pliikaytis BD, Hadler JM, et al.** Cat scratch disease in Connecticut. *N Eng J Med* 1993;329:8-13.
27. **Kordick DI, Wilson KH, Sexton DJ, Hadfield TL, Berkhoff HA, Breitschwerdt EB.** Prolonged *Bartonella* bacteremia in cats associated with cat-scratch disease patients. *J Clin Microbiol* 1995;33:3245-53.
28. **Kordicck DL, Breitschwerdt EB.** Relapsing bacteremia blood transmission of *Bartonella henselae* to cats. *Am J Vet Res* 1997;58:492-97.
29. **Haimerl M, tenter AM, Simon K, Rommel M, Hilger J, Autenrieth IB.** Seroprevalence of *Bartonella henselae* in cats in Germany. *J Med Microbiol* 1999;48:849-56.
30. **Santos R, Cardoso O, Rodriguez P, Cardoso J, Machado J, Alfonso A, et al.** Bacillary angiomatosis by *Bartonella quintana* in an HIV-Infected patient. *J Am Acad Dermatol* 2000;41:299-01.
31. **Brouqui P, Lascola B, Roux V, Raolut D.** Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients. *N Engl J Med* 1999;21;340:184-9.
32. **Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, Larson AM, Coyle MB, Brenner DJ, et al.** *Bartonella* (*Rochalimaea*) *quintana* bacteremia in innercity patients with chronic alcoholism. *N Eng J Med* 1995;332:424-8.
33. **Perkocha LA, Geaghan SM, Benedict Yen TS, Nishimura SL, Chan SP, Garcia-Kennedy R, et al.**

- Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatis in association with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1990;323:1581-6.
34. **Slater LN, Welch DF, Min KW.** Rochalimaea henselae causes bacillary angiomas and peliosis hepatis. *Arch Intern Med* 1992;152:602-6.
 35. **Koehler JE, Cederberg L.** Intraabdominal mass associated with gastrointestinal hemorrhage: a new manifestation of bacillary angiomas. *Gastroenterology* 1995;109:2011-4.
 36. **Huh YB, Roase S, Schoen RE, Hunt S, Whitcomb DC, Finkelstein S.** Colonic bacillary angiomas. *Ann Intern Med* 1996;124:735-7.
 37. **Wong MT, Dolan MJ, Lattuada CP, Regnery RL, Garcia ML, Mokulis EC.** Neuroretinitis, aseptic meningitis and lymphadenitis associated with Bartonella (Rochalimaea) henselae infection in immunocompetent patients and patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 1995;21:352-60.
 38. **Hadfield TL, Warren R, Kass M, Levy C.** Endocarditis caused by Rochalimaea henselae. *Hum Pathol* 1993;24:1140-1.
 39. **Spach DH, Kanter AS, Daniels NA, Nowowiejski DJ, Larson AM, Schmidt RA.** Bartonella (Rochalimaea) species as a cause of apparent "culture-negative" endocarditis. *Clin Infect Dis* 1995;20:1044-7.
 40. **Raoult D, Fournier P, Drancourt M, Marrie TJ, Etienne J, Cosserat J.** Diagnosis of 22 new cases of Bartonella endocarditis. *Ann Intern Med* 1996;125:646-52.
 41. **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.
 42. **Hermann JE, Hollingdale MR, Collins MF, Vinson JW.** Enzyme immunoassay and radioimmuno-precipitation tests for the detection of antibodies to Rochalimaea (Rickettsia) quintana (39655). *Proc Soc Exp Biol Med* 1977;154:285-8.
 43. **Harrison TG, Doshi N.** Serological evidence of Bartonella spp. infection in the UK. *Epidemiol Infect* 1999;123:233-40.
 44. **La Scola B, Raoult D.** Culture of Bartonella quintana and Bartonella henselae from human samples: a 5 year experience (1993 to 1998). *J Clin Microbiol* 1999;37:1899-905.
 45. **Brenner SA, Rooney JA, Manzewitsch P, Regnery RL.** Isolation of Bartonella (Rochalimaea) henselae: effects of methods of blood collection and handling. *J Clin Microbiol* 1997;35:544-7.
 46. **Mouritsen CL, Litwin CM, Maiese RL, Segal SM, Segal GH.** Rapid polymerase chain reaction-based detection of the causative agent of cat scratch disease (Bartonella henselae) in formalin-fixed, paraffin-embedded samples. *Hum Pathol* 1997;28:820-6.
 47. **Montgomery EA, Garcia FU.** Bartonellosis-infection by Bartonella bacilliformis. En: Connor DH, Chandler FW et al., editors. *Pathology of infectious diseases*. First edition. Stanford, Connecticut: Appleton & Lange; 1997. p.431-9.
 48. **Alexander B.** A review of bartonellosis in Ecuador and Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1995;52:354-9.
 49. **Spach DH, Koehler JE.** Bartonella-associated infections. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:137-55.
 50. **Carithers HA.** Cat-scratch disease. An overview based on a study of 1200 patients. *Am J Dis Child* 1985;139:1124-33.
 51. **Myers S.** Bartonella infections: bacillary angiomas, cat scratch disease and bartonellosis. En: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. *Textbook of pediatric dermatology*. First edition. Oxford, United Kingdom: Blackwell Science; 2000. p.411-28.
 52. **Chitsike I, Muronda C.** Bacillary angiomas in an HIV positive child. First case report in Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 1997;43:238-9.
 53. **Cockereil CJ, Connor DH.** Cat scratch disease. En: Connor DH, Chandler FW et al., editors. *Pathology of infectious diseases*. First edition. Stanford, Connecticut: Appleton & Lange; 1997. p.461-8.
 54. **Gazineo JL, Trope BM, Maceira JP, May SB, Coelho JM, Lambert JS, et al.** Bacillary angiomas: description of 13 cases reported in five reference centers for AIDS treatment in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001;43:1-6.
 55. **Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, Rasokat H, Kaliebe T, Albrecht H, et al.** Bacillary angiomas in HIV-infected patients. An epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000;201:326-31.
 56. **Vélez SO, Hoyos JG, Correa LA.** Angiomas bacilares. *Rev Asoc Col Dermatol* 2002;10:739-42.