

DERMATOPATOLOGÍA

Angiomatosis Bacilar en el Perú

UNA NUEVA FORMA DE BARTONELOSIS QUE ES NECESARIO DIFERENCIAR DE LA VERRUGA PERUANA

[*Dr. Javier Arias-Stella \(1\)*](#)

Dr. Francisco Bravo-Puccio (2)

Dr. Javier Arias-Stella C. (3)

Folia. Dermatol. (Perú) 1996; 7 (2): 31-6

INTRODUCCIÓN

Desde que se describió el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se hizo evidente que un rasgo saliente de su patología era la frecuente ocurrencia del Sarcoma de Kaposi, una forma de neoplasia vascular, que con especial agresividad aparecía en las fases finales del proceso^(1,2,3).

En 1983 Stoler y col. describieron un caso de SIDA en el que se presentaron múltiples nódulos subcutáneos, histológicamente caracterizados por «proliferación de histiocitos y células endoteliales en medio de neocapilares pobremente desarrollados». En estas lesiones, usando la coloración de Warthin-Starry, los autores lograron demostrar la presencia de bacilos de 0,5 a 1,5 micras, hallazgo que confirman con la microscopía electrónica⁽⁴⁾. En su descripción subrayan la similitud de la proliferación vascular con el «hemangioma histiocitoide» descrito por Rosai y col.⁽⁵⁾.

En 1987 Cockerell y col., desconociendo el trabajo de Stoler y col., describieron cinco pacientes con SIDA o con el complejo relacionado al SIDA, en los cuales encuentran lesiones cutáneas, papulares o nodulares, con un cuadro histológico que consideran diferente al Sarcoma de Kaposi y similar al «hemangioma histiocitoide»: proliferación de pequeños vasos sanguíneos, limitados por células endoteliales prominentes que protruyen en el lumen y células cuboidales estrechamente cohesionadas con núcleos vesiculosos y amplio citoplasma⁽⁶⁾. No investigaron gérmenes en las lesiones.

En 1988 LeBoit y col. describen siete pacientes de SIDA con lesiones papulares y nodulares de piel, clínicamente similares al Sarcoma de Kaposi, pero que histológicamente mostraban la morfología del hemangioma epitelloide (histiocitoide). La microscopía electrónica demostró colonias bacilares y las tinciones para organismos reveló que ellos tomaban el Warthin Starry, apareciendo

similares a los gérmenes hallados en la enfermedad por arañazo de gato. Usando un antisuero para bacilos de la enfermedad por arañazo de gato, preparado en conejos, y la técnica de tinción con inmunoperoxidasa, lograron mostrar, en los cinco casos investigados, que las bacterias daban una reacción positiva. Finalmente, los autores destacan la similitud de las lesiones con las descritas en la Verruga Peruana⁽⁷⁾.

Numerosas investigaciones posteriores confirmaron la ocurrencia en pacientes de SIDA de lesiones vasculares -diferentes al Kaposi- con las características arriba anotadas, y quedó así reconocida esta entidad como «angiomas bacilar» o «angiomas epiteliales bacilar»^(8,9).

Aunque el hallazgo de reacción positiva con anticuerpos contra la *Afipia felis*⁽¹⁰⁾- el bacilo de la enfermedad por arañazo de gato- en los casos de angiomas bacilar, sugirió la identidad de los agentes patógenos⁽¹¹⁾, subsecuentes investigaciones permitieron reconocer que la angiomas bacilar, así como la peliosis bacilar parenquimal y la bacteremia persistente eran producidas por un patógeno nuevo: una rickettsia, bautizada inicialmente como *Rochalimae henselae*^(12, 13).

Ulteriormente estudios bioquímicos y de genética molecular de los cultivos de *Rochalimae* han permitido establecer la diferencia con la *Afipia felis*^(14,15,16) y su definitiva reclasificación en el género de las Bartonellas⁽¹⁷⁾: *Bartonella henselae*. En el momento actual se acepta que la angiomas bacilar es producida por la *Bartonella henselae* y por la *Bartonella quintana* y que la enfermedad por arañazo de gato puede ser producida tanto por la *Afipia felis* como por la *Bartonella henselae*^(18,19,20,21).

No obstante la frecuencia del SIDA en el Perú⁽²²⁾ no se ha reportado, hasta ahora, la ocurrencia de la angiomas bacilar en nuestro medio. El tema adquiere especial significación si tenemos en cuenta la semejanza de la reacción histológica con la Verruga Peruana. Por ello nos ha parecido pertinente sumarizar nuestras observaciones en un paciente recientemente estudiado.

MATERIAL Y MÉTODO

Los tejidos fueron fijados en formalina neutra buferada, incluidos en parafina y procesados de manera rutinaria. Se utilizaron las coloraciones de Hematoxilina-Eosina, PAS (Schiff), Gram, Ziehl-Neelsen y Warthin-Starry. Es bueno remarcar la importancia de ser muy cuidadosos en la técnica de preparación de los reactivos para el Warthin-Starry. El uso de agua tri-distilada y el ajuste del agua acidulada a pH 4, fue esencial para obtener una tinción óptima. Para los estudios inmunohistoquímicos se empleó la avidina biotina peroxidasa⁽²³⁾ previo tratamiento con tripsina. Los anticuerpos usados fueron Vimentina (mouse anti-vimentin, V9, DAKO LSAB), Factor VIII (Rabbit anti-human Factor V111-related antigen-Von Willebrand Factor- DAKO LSAB).

Caso Clínico:

El paciente es un varón de 44 años que debuta hace más o menos un año con diarrea y pérdida de peso. La prueba serológica para VIH resultó positiva. El diagnóstico final fue Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), recibiendo tratamiento con antivirales. En los meses siguientes el paciente desarrolla múltiples complicaciones, incluyendo retinitis por Citomegalovirus, encefalitis por Toxoplasmosis y pneumonia por Pneumocystis.

Hace cinco meses desarrolla una lesión nodular de aspecto angiomaso en la conjuntiva bulbar del ojo derecho. Se sospecha la posibilidad de sarcoma de Kaposi y se practica escisión quirúrgica (ver descripción anatomopatológica).

Un mes después aparecen dos lesiones papulares, de similar aspecto angiomaso, en la palma de la mano izquierda y una masa profunda en los compartimientos musculares del muslo derecho. Se biopsia una de las lesiones palmares y la lesión crural (ver descripción anatomopatológica).

El paciente recuerda haber estado con gatos hace 10 años, negando contacto reciente con animales domésticos.

Con los diagnósticos histológicos rendidos el paciente fue puesto en terapia antimicrobiana con claritromicina, con lo que se logra la involución de las lesiones nodulares clínicas.

Descripción anatomopatológica:

Lesión de conjuntiva bulbar (# 111235).

Por debajo del fino epitelio pavimentoso bulbar se aprecia una formación nodular, bien delimitada, constituida por proliferación compacta de células de aspecto epitelioide que, ocasionalmente, dejan ver un lumen vascular (Fig.1). Las células limitantes son de citoplasma amplio eosinófilo, núcleo vesiculoso, redondeado, ovoide o lobulado, membrana nuclear delicada y nucléolos visibles. En áreas la proliferación forma vasos mejor definidos, notándose la ramificación de troncos vasculares gruesos a los neocapilares. En el intersticio se ve múltiples focos de necrosis hialina con densa infiltración leucocitaria, donde predominan los neutrófilos (Figs. 2 y 3).

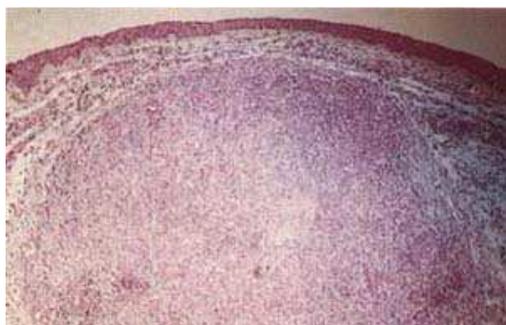


Fig. 1-111235. Conjuntiva bulbar. Vista panorámica. Por debajo del delicado epitelio bulbar, se ve nódulo bien circunscrito constituido por proliferación vascular densa. H-E

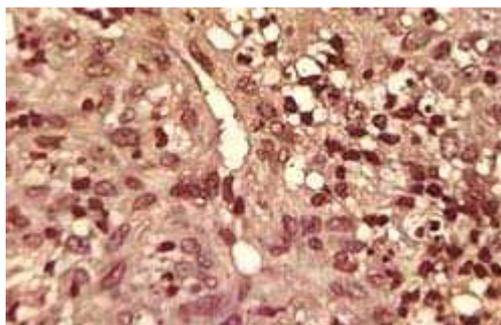


Fig. 2-111235. Mayor detalle de N.º 1. los vasos capilares son más visibles. Nótese los focos de necrosis con acúmulos de polinucleares en el intersticio. Los lúmenes vasculares son estrechos. H-E

La reacción inmunohistoquímica con la Vimentina y con el anticuerpo al antígeno relacionado al Factor VIII, fue intensamente positiva en las células proliferantes descritas, confirmando su carácter endotelial y la naturaleza capilar de la proliferación.

Con las coloraciones de Gram, Ziehl-Neelsen y PAS no se observaron organismos, pero con la tinción de Wathin-Starry se visualizó acúmulos de bacilos de 0,5 a 3 micras, dispuestos de manera irregular en el intersticio, sobre todo, a nivel de las áreas de infiltración leucocitaria (Fig. 4).

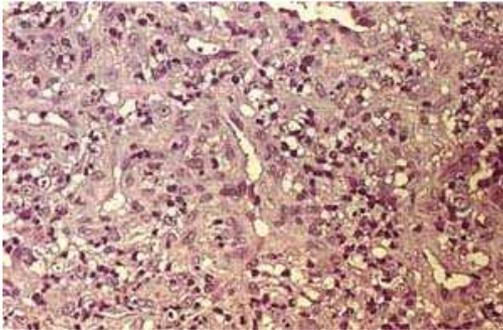


Fig. 3-111235. Mayor aumento para mostrar el carácter epiteloide de las células endoteliales. Los espacios vasculares están limitados por células altas, cuboidales de amplio citoplasma. Nótese la infiltración focal neutrofílica en el intersticio. H-E

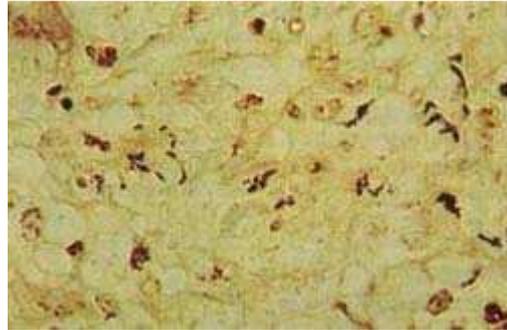


Fig.4-11235. Acúmulos de gérmenes bacilares en el estroma. Obsérvese como en los grupos se pierde la individualidad bacteriana, que se hace reconocible en los organismos dispersos. Coloración de Warthin-Starry

Lesión nodular piel, palmar (#112253):

Por debajo de una epidermis provista de gruesa capa queratínica, interesando el dermis profundo y subcutáneo, se aprecia una formación nodular circunscrita, constituida por proliferación celular con idénticas características a las observadas en la biopsia anterior (#111235). Sin embargo, en esta lesión los focos de necrosis y de infiltración leucocitaria intersticial son más numerosos y grandes (Figs. 5,6 y 7).

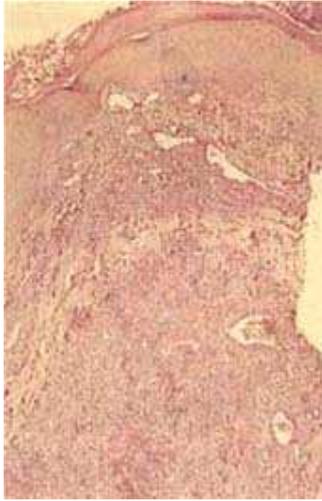


Fig. 5-112253. Lesión nodular de piel palmar. Vista panorámica. Por debajo del epitelio cornificado, en el dermis profundo y subcutáneo se aprecia nódulo bien circunscrito constituido por proliferación vascular compacta. H-E

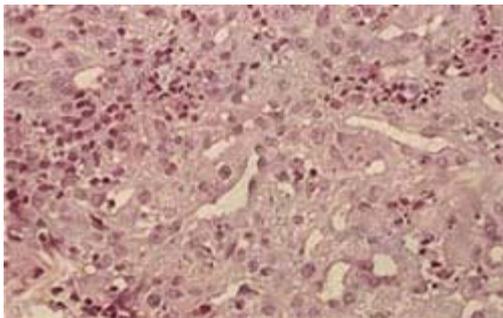


Fig. 6-112253. Mayor detalle de N.º 5. La proliferación vascular muestra volúmenes pequeños por la amplitud de las células endoteliales limitantes. El aspecto puede simular una proliferación glandular. Nótese los focos de necrosis con infiltración leucocitaria en el intersticio. H-E

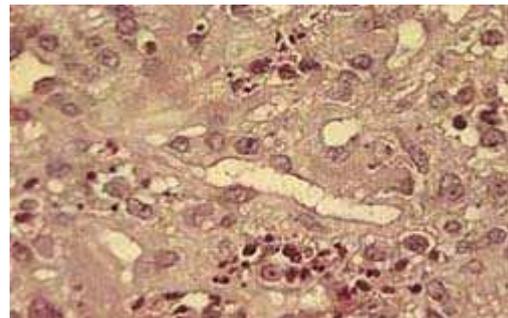


Fig. 7-112253. Mayor aumento mostrando el típico aspecto epitelioide de las células endoteliales. Obsérvese los núcleos prominentes y la amplitud y eosinofilia citoplásmica. La filtración leucocitaria intersticial es también mejor definida. H-E

Las reacciones con la Vimentina y el Factor VIII fueron similares en las células proliferantes, no dejando duda sobre la naturaleza endotelial y vascular del proceso.

Con la tinción de Warthin-Starry la cantidad de gérmenes encontrados fue significativamente mayor que en la lesión conjuntival (Figs. 8 y 9).

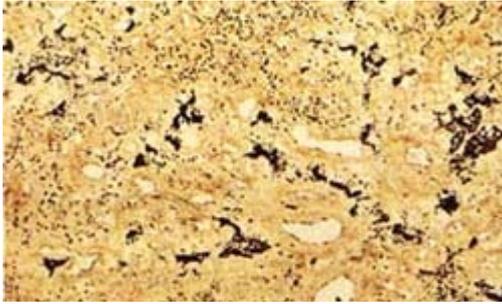


Fig. 8-112253. Vista semipanorámica mostrando la gran cantidad de gérmenes en el intersticio. El intenso color negro indica la tinción de las bacterias por la reacción argéntica. El contraste con la menos intensa tinción nuclear es evidente.
Coloración de Warthin-Starry

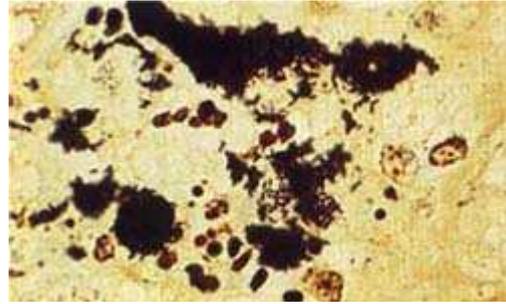


Fig. 9-112253. Mayor aumento, mostrando acúmulos de gérmenes y bacterias más o menos individualizadas y discernibles. En los acúmulos sólo estudiando la periferie y moviendo el micrométrico, se pueden reconocer los gérmenes.
Coloración de Wathin-Starry

La biopsia de la masa profunda del muslo mostró, comprometiendo al tejido subcutáneo y el músculo esquelético, extensas áreas de necrosis, infiltración leucocitaria y en zonas proliferación de neocapilares con los mismos caracteres que en las lesiones anteriores.

Diagnóstico Anatomopatológico:

Las lesiones nodulares presentan el cuadro histológico característico del Hemangioma Epitelloide. La demostración de gérmenes bacilares con la coloración de Warthin-Starry, permite establecer el diagnóstico de ANGIONIATOSIS BACILAR. La lesión en el muslo obedece al mismo proceso.

COMENTARIO

Los hallazgos que hemos descrito corresponden a los de un paciente con SIDA que en el curso de su evolución ha desarrollado la reacción tisular que hoy se conoce como angiomatosis bacilar. Esta conclusión está basada en la comprobación de la naturaleza endotelial de las células reactivas - Factor VIII y Vimentina positivas- y en la presencia de organismos bacilares, tipo *Bartonella henselae*, con la coloración de Warthin-Starry.

La angiomatosis bacilar es una de las más interesantes novedades de la patología de los últimos tiempos. A diferencia de la enfermedad de Kaposi -un proceso neoplásico que se extiende con caracteres malignos- la angiomatosis bacilar, que es también una proliferación vascular, es un proceso reactivo singular, en respuesta a la infección con la *Bartonella henselae*, y que responde favorablemente al tratamiento antibiótico, como tuvimos oportunidad de verificar en el caso relatado.

Lesiones angiomatosas similares a las descritas en la piel se han reportado en las mucosas respiratoria y gastrointestinal⁽²⁴⁾. En el hígado como en el bazo la reacción adopta la forma de la llamada «peliosis», en la que se forman grandes espacios sinusoidales llenos de sangre^(25,26). La lesión ocular en nuestro caso es de particular interés por cuanto no hemos encontrado reportada la ocurrencia de esta patología en la conjuntiva bulbar.

La patogenia del proceso merece especial atención. Ya hemos subrayado que la *Bartonella henselae* es el agente causal de la angiomatosis y de la mayoría de los casos de la enfermedad por arañazo de gato. De aquí que sea lógico pensar que la relación con gatos pueda ser un factor asociado a la ocurrencia de la enfermedad también en la angiomatosis bacilar. Cuando se han hecho encuestas serológicas en gatos domésticos sanos en los Estados Unidos, la prevalencia de seropositividad a *Bartonella henselae* ha sido tan alta como el 50%⁽²⁷⁾. Cuando se investigó específicamente a las mascotas de pacientes con la enfermedad por arañazo de gato, 89% eran bacterémicas a *Bartonella henselae*, comparado con un 28% de gatos en el grupo control⁽²⁸⁾. En nuestro paciente se encontró antecedente de contacto con gatos hace diez años lo que podría indicar un periodo largo de infección latente.

Algunas preguntas, sin respuesta definida actual, son: ¿por qué la *Bartonella henselae* produce en unos casos lesiones como las de la enfermedad por arañazo de gato y en otros casos las de la angiomatosis bacilar? o, de otro lado, ¿por qué la *Bartonella quintana* produce en unos casos la Fiebre de las trincheras y en otros casos las lesiones de la angiomatosis bacilar?. LeBoit ha especulado, teniendo en cuenta el factor angiogénico descrito por García y col.⁽²⁹⁾ en cultivos de *Bartonella bacilliformis*, que por la adición de un plasmidio las *Bartonellas henselae* o *quintana* podrían codificar una proteína con el mismo efecto angio-estimulante que el que produce la *Bartonella bacilliformis*⁽²⁴⁾. La similitud entre la reacción histológica de la Verruga Peruana⁽³⁰⁾ y la angiomatosis bacilar es, sin duda, notable.

En ambos procesos se encuentra, como alteración básica una proliferación de células endoteliales que pueden formar capilares bien o mal constituidos y adoptar, en casos, un aspecto pseudo tumoral epiteloide⁽³¹⁾. El hecho que los dos procesos sean producidos por gérmenes del mismo género añade interés a la comparación y abre la puerta para un campo de investigación en la patogenia de cada uno de ellos. Mientras que en la Verruga Peruana el botón verrucoso aparece en la fase final de la infección y, se admite hasta ahora, es expresión de inmunidad específica, en la angiomatosis los nódulos ocurren en un paciente inmunosuprimido. Sin duda, mucho aprenderemos del estudio de las células acompañantes a la reacción endotelial. Hoy que es posible la tipificación de las células linfocitarias, con las nuevas técnicas inmunohistoquímicas, se impone su investigación en los dos procesos.

Finalmente, en nuestro medio debemos poner atención a la ocurrencia de la angiomatosis bacilar, no sólo por tratarse de una curiosa enfermedad que ocurre en pacientes con SIDA, sino porque también se le ha descrito en sujetos inmunocompetentes^(32,33) y en estos casos la confusión con Verruga Peruana va a ser más factible.

RESUMEN

1.- Se describe un paciente varón de 44 años afectado de SIDA que en el curso de la evolución desarrolló lesiones nodulares en piel y conjuntiva bulbar, y una masa profunda en el muslo derecho.

2.- El estudio histológico de estas lesiones reveló el cuadro característico del llamado hemangioma epiteloide.

3.- Con las coloraciones ordinarias no se encontraron gérmenes, pero con la técnica del Warthin Starry se visualizaron gran cantidad de bacterias, *Bartonella henselae*, libres o formando acúmulos, lo que establece el diagnóstico de ANGIOMATOSIS BACILAR.

4.- Como se describe en este proceso las lesiones nodulares regresionaron con tratamiento antibiótico (claritromicina).

5.- Se discute la naturaleza de esta nueva patología, enfatizando la importancia de su diferenciación de la Verruga Peruana.

6.- La presente descripción es la primera observación documentada de este proceso en nuestro medio.

7.- Es de remarcar que en la revisión realizada no se ha encontrado descripción de localización de la angiomatosis bacilar en conjuntiva bulbar, como la observada en nuestro paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. - Centers for Disease Control. Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men. New York City and California. MMWR 30: 305-308, 1981.

2.-HYMES, K. B., CHEUNG, T. GREENEJB. Et al. Kaposi sarcoma in homosexual men-a report of eight cases. Lancet it: 598-000, 1981

3.-GOTTLIEB, M. S. et al. Pneumocystis carini pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy, homosexual men. N. England J. Med. 305: 1435-1438, 1981

4.-STOLER, M. H., BONFIGLIO, T. A., STEIGBIGEL R. T. And PEREIRA, M. An Atypical Subcutaneous Infection Associated with Acquired Immune Deficiency Syndrome. An. J. Clin. Pathol. 80: 714-718, 1983.

5.- ROSAI, J., GOLD, J. AND LAND Y R. The histiocytoid hemangiomas. Human Pathology, 10: 707-730, 1979.

6.-COCKERELL, C. J., WEBSTER, G. F et al. Epithelioid Angioniotosis: A distinct vascular disorder in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome or AIDS related complex. Lancet: Sept 19,: 654-656, 1987.

7.- LEBOIT RE, EGBERT B. M., STOLER, M.H. et al. Epithelioid Hemangioma like vascular Proliferation in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome: manifestation of cat scratch disease bacillus infection?. Lancet: 1: 960-963, 1988.

8.- LEBOIT RE., BERGER, TG. Et al. Bacillary Angiomatosis the histology and differential diagnosis of a pseudo neoplastic infection in patients with human immuno deficiency virus disease. Am. J. Surg. Pathol. 13: 909- 920, 1989.

9.- MILAMM, M. W., BALERDI, M. J., TONEY J. E et al. Epithelioid angiomatosis secondary to disseminated catscratch disease involving the bone marrow and skin in a patient with acquired immune deficiency syndrome: a case report. Am. J. Med. 88: 180-183, 1980.

10. -BRENNER, D. J., HOLLIS, D. G., MOSS, C. W. et al. Proposal of Afipiagen. nov., with Afipia felissp nov. (formerly the cat scratch disease bacillus), Afipia clevelandensis sp nov. (formerly the Cleaveland Clinic Foundation strain), Afipia broomeae sp. nov. and three unnamed genospecies. J. Clin. Microbiol. 29: 2450-2460, 1991.

11. -KOEHLER, J.E., LEBOIT RE., EGBERT B.M. AND BERGER, TG. Cutaneous vascular lesions and disseminated catscratch disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS related complex. Am. Intern. Med. 109: 449-455, 1988.

- 12.- RELMAN, D. A., LOUTIT J. S., SCHMIDT TM. et al. An approach to the identification of uncultured pathogens: the agent of bacillary angiomatosis. *N. Engl. J. Med.* 323: 1573-1580, 1990.
- 13.-RELMAN, D. A., FALKOWS., LEBOIT RE. Et al. The organisms causing bacillary angiomatosis, peliosis hepatis, and fever and bacteremia in immuno compromised patients. *N. Engl. J. Med.* 324: 1514, 1991.
- 14.-SLATER, L.N., WELCH, D.E, HENSEL, D.AND COODY, D. W A newly recognized fastidious Gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. *N. England, J. Med.* 323: 1587-1593, 1990.
15. -SLATER, L.N., WELCH, D. E AND MIN, K. W *Rochalimaea henselae* causes bacillary angiomatosis and peliosis hepatis. *Arch. Intern. Med.* 152: 602-606, 1992
16. -WELCH, D. E, PICKETT D. A. et al. *Rochalimaea henselae* sp nov. a cause of septicemia, bacillary angiomatosis and parenchymal bacillary peliosis. *J. Clin. Microbiol* 30: 275-280 1992.
17. -RELMAN, D. A., LEPR P W. et al. Phylogenetic relations among the agent of bacillary angiomatosis, *Bartonella bacilliformis* and other alpha proteobacteria *Mol. Microbiol.* 6: 1801-1807, 1992.
18. -MINK, K. W et al. Morphologically variable bacilli of cat scratch disease are identified by immunocytochemical labelling with antibodies to *Rochalimaea henselae*. *Am. J. Clin. Pathol.* 101: 607-610, 1994.
19. -Is *Rochalimaea henselae* the organism responsible for cat scratch disease? *News in Brief. Adv. Anat. Pathol.* 1: 163, 1994.
- 20.-ALKAN, S. et al. Dual role for *Afipia felis* and *Rochalimaea henselae* in cat scratch disease (letter) *Lancet*; 345: 385, 1995.
21. -Both *Afipia felis* and *Bartonella (Rochalimaea) henselae* can cause cat scratch disease. *News in Brief. Adv. Anat. Pathol.* 2: 337, 1995.
- 22.-ANTIGONI, J. (carta al editor) La epidemia de SIDA en el Perú. *Rev. Med. Hered* 4(4) 209-210, 1993.
- 23.-HSU, S.M., RAINE, L. AND FAGER, H. Use of avidinbiotin peroxidasa complex (ABC) in immunoperoxidase techniques. A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J. Histochem. Cytochem.* 29: 577-580, 1981.
- 24.-LEBOIT RE. Bacillary Angiomatosis. *Modem Pathol.* 8: 218-222, 1995.
25. -PERKOCHA, L. A., GEAGHAN, S. M., YEN TS. B. et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatis in association with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 323: 1581-1586, 1990.
- 26.-TAPPERO, J. W., MOHLE, B. J. Et al. The epidemiology of bacillary angiomatosis and bacillary peliosis. *JAMA* 269: 770, 1993.
27. -JAMESON, P GREENE, C. et al. Prevalence of *Bartonella henselae* antibodies in pet cats throughout regions of North America. *J. Infect. dis.* 172(4): 1145-1149, 1995.
- 28.-KORDICH, D. L., WILSON, K. H. et al. Prolonged *Bartonella* bacteremia in cats associated with catscratch disease patients. *J. Clin. Microbiol.* 33(12): 3245-3251, 1995.
- 29.-GARCÍA, F. U., WOJTA, J. et al. *Bartonella bacilliformis* stimulates endothelial cell in vitro and is angiogenic in vivo. *Am. J. Pathol.* 136: 1125, 1990.
30. -ARIAS-STELIA, J., LIEBERMAN, PH., ERANDSON R. A., and ARIAS-STELLA, J. Jr. Histology, immunohistochemistry, and ultrastructure of the verruga in Carrion's disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 10: 595-610, 1986.
- 31.-ARIAS-STELLA, J., LIEBERMAN, PH., GARCJA,-CACERES, U., ERLANDSON, R. A., KRUGER, H. and ARIAS-STELLA, J. Jr. Verruga peruana mimicking malignant neoplasms. *Am. J. Dermatopathol.* 9: 279-291, 1987.
- 32.-COCKERELL, C. J., BERGSTRESSER, PR. Et al. Bacillary epithelioid angiomatosis occurring in an immunocompetent individual. *Arch. Dermatol.* 126 787-790 1990.
- 33.- TAPPERO, J. W., KOEHLER, J. E. et al. Bacillary angiomatosis and bacillary splenitis in immunocompetent adults. *Am. Intern. Med.* 118: 363-365, 1993

