

# Desenredando los Misterios Asociados con la Enfermedad por Rasguño de Gato, Angiomatosis Bacilar, y Síndromes Relacionados

*La búsqueda de los agentes infecciosos responsables de la enfermedad por rasguño de gato, la angiomatosis bacilar, y síndromes relacionados tiene una larga y frecuentemente tortuosa historia. El reconocimiento de los agentes etiológicos y una nueva comprensión de los aspectos fundamentales de la epidemiología e historia natural de las enfermedades asociadas a Bartonella (anteriormente Rochalimaea) culminan una historia multipartita que combina medicina clínica, microbiología tradicional, y enfoques tecnológicos nuevos para resolver un enigma de larga data.*

**Russell Regnery, Ph.D., y Jordan Tappero, M.D.**

National Center for Infectious Diseases,  
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

La búsqueda del agente etiológico de la enfermedad por rasguño de gato (CSD) ha sido frecuentemente descrita como un misterio (1,2). Desde luego, esta búsqueda tiene muchas cualidades de una novela de misterio; el seguimiento ha durado varias décadas y recientemente ha tomado varias vueltas insospechadas. Durante este período de importantes descubrimientos, los microorganismos sospechosos más importantes han experimentado cambios de nombre, se han introducido nuevos agentes microbianos, se han reconocido nuevos grupos de pacientes afectados, y las preguntas importantes aún no tienen respuesta. El interés médico y científico ha sido alto; aproximadamente 900 publicaciones se han realizado con la CSD desde la primera descripción clínica de la enfermedad en 1950 (3).

## Los Aspectos Clínicos de la CSD

A lo largo del tiempo, la descripción clínica de la CSD «clásica» ha permanecido notablemente uniforme (Dalton MJ, et al. *Rochalimaea* antibody; a new era in the diagnosis of cat-scratch disease, remitido para publicación; 4-6). La CSD es típicamente una enfermedad benigna y autolimitada que dura 6 a 12 semanas en la ausencia de terapia antibiótica. La linfadenopatía regional (axilar, cabeza y cuello, inguinal) es el aspecto clínico predominante de la CSD; los nódulos afectados son frecuentemente delicados

y ocasionalmente supurativos (4-7). Entre el 25 y 60% de los pacientes informan una lesión cutánea primaria de inoculación (pápula o pústula de 0,5 a 1 cm) en el sitio de una mordedura o rasguño de un gato (5,7). Las lesiones de piel se desarrollan típicamente entre 3 a 10 días después de la injuria y preceden a la iniciación de la linfadenopatía por 1 a 2 semanas. Fiebre de bajo grado y malestar acompaña la linfadenopatía en hasta el 50% de los pacientes; puede presentarse dolor de cabeza, anorexia, pérdida de peso, náusea y vómitos, dolor de garganta, y esplenomegalia. Además, se ha observado erupción maculopapular no específica de corta duración, *eritema nodosum*, eritemas figurados, y púrpura trombocitopénica (8).

Las manifestaciones inusuales de la CSD, que ocurren en hasta un 14% de los pacientes, incluyen síndrome oculoglandular de Perinaud (6%), encefalopatía (2%), granulomas hepáticos (0,3%), osteomielitis (0,3%), y enfermedad pulmonar (0,2%) (4,5,8). En general, estas complicaciones se resuelven sin secuelas. El síndrome oculoglandular de Perinaud se manifiesta por un granuloma conjuntival, linfadenopatía periauricular, y conjuntivitis no supurativa. La Encefalopatía, que se manifiesta como fiebre y coma que progresa a convulsiones, puede durar por días a semanas; el fluido cerebroespinal es normal. También puede ocurrir neuritis óptica con ceguera transitoria.

Desde hace muchos años, la CSD se ha diagnosticado clínicamente cuando tres de los siguientes cuatro criterios se encuentran en un paciente: 1) historia de contacto traumático con gatos; 2) respuesta positiva a la prueba dérmica al antígeno de la CSD; 3) lesiones características en los nódulos linfáticos; y 4) investigación de laboratorio negativa para linfadenopatía inexplicada (8). Aunque la confirmación por biopsia de la CSD ha de requerirse rara vez (especialmente en el lugar de una confiable prueba serológica -ver más adelante), una característica patológica constante de la CSD es que los tejidos afectados han sido granulomas en formación.

Con los colorantes hematoxilina y eosina, la lesión primaria de inoculación de la CSD revela áreas pequeñas de necrosis franca rodeada por capas concéntricas de histiocitos, linfocitos, y células gigantes nucleadas (9). Los nódulos linfáticos afectados están caracterizados por granulomas necrotizantes rodeados por infiltración linfocítica y células gigantes multinucleadas.

## La entrada de *Afipia felis*

Durante los pasados 44 años, se sospechó de distintos agentes microbianos, incluyendo el virus del herpes y bacterias de los géneros *Chlamydia* y *Pasteurella*, como causante de la CSD (3). Un capítulo importante de la CSD se desplegó en 1988, cuando el Instituto de Patología de las FFAA «Armed Forces Institute of Pathology», anunció que un agente bacteriológico había sido visualizado en la CSD dentro de los nódulos linfáticos mediante el uso de la coloración argéntica de Warthin-Starry (10), y un nuevo agente bacteriológico se había aislado de un nódulo linfático de un paciente con CSD (11). Por 1992, este agente fue caracterizado completamente, se le dio el nombre de *Afipia felis* (*Afipia* es una sigla latinizada del centro de aislamiento original, Armed Forces Institute of Pathology, y *felis* referido al presunto vertebrado vector de la infección humana), y se proclamó como agente de la CSD (12). Aunque *A. felis* fue declarado el bacilo de la CSD, la evidencia de una convincente respuesta inmune humoral o celular del paciente al antígeno de cultivos de laboratorio de *A. felis* no fue inmediata. A pesar de numerosos intentos, otros laboratorios fueron incapaces de realizar nuevos aislamientos de *A. felis* en pacientes con CSD. Además, aunque la mayoría de los pacientes con CSD informaron exposición al gato (s), no se demostró un nexo claro entre los gatos y *A. felis*.

## La entrada de Nuevos Síndromes

La historia de la CSD tomó una trayectoria significativamente divergente al conocerse que las infecciones oportunistas eran consideradas importantes para los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). La angiomatosis Bacilar (BA), una enfermedad ahora reconocida y caracterizada por lesiones vasculares cutáneas y subcutáneas que contienen organismos bacilares visualizados por la coloración argéntica de Warthin-Starry, fue descrita predominantemente entre pacientes infectados por el virus del HIV; sin embargo, no se han logrado ni identificado aislamientos bacteriológicos (13-15). Sobre la siguiente década, el espectro clínico de la BA se expandió para incluir pacientes con

lesiones vasculares simples o múltiples que afectan virtualmente cada órganos de sistema, incluyendo nódulos linfáticos, hueso, cerebro, hígado (peliosis hepática), y bazo (14-17). Independientemente, un patógeno no identificado Gram negativo fue aislado predominantemente de pacientes infectados de HIV con fiebre y bacteriemia; sin embargo, estos pacientes carecían de lesiones cutáneas o parenquimatosas vasculares y no fueron reconocidos como pacientes de BA (18).

Debido a que la tinción con plata y la microscopía electrónica de secciones de tejidos tanto de BA y CSD revelaron organismos bacilares, indistinguibles uno de otro, varios autores sugirieron que la BA podría representar un CSD diseminado en el hospedador inmunocomprometido (17,19-21). Además, varios informes anecdóticos de BA describieron una historia con contacto con gatos que precedieron al inicio de enfermedad (22).

Ultimamente, las relaciones entre posibles exposiciones ambientales y BA o CSD se investigaron sistemáticamente. En el primer estudio caso-control realizado entre pacientes con BA se encontró un contacto traumático con un gato (mordedura o rasguño) que se asoció en forma significativa con la enfermedad de BA (22). Los pacientes con BA tenían también más probabilidad que los controles a tener un gatito familiar (gato de menos de 1 año de edad). Un estudio subsiguiente de caso-control de pacientes con CSD encontró que éstos tenían más probabilidad que los controles a tener un contacto traumático con un gato, por poseer por lo menos un gatito, y a tener gatitos con pulgas (7).

A pesar de las similitudes en las propiedades de tinción histoquímica y epidemiología, serias reservas existieron en lo que concierne a un nexo posible entre los agentes causantes de CSD y BA. Los aspectos patológicos de la CSD clásica (granuloma) y BA (lesiones proliferativas vasculares sin granuloma) fueron claramente diferentes, y las dos enfermedades parecieron responder de manera diferente a la terapia antibiótica. Aunque la terapia antimicrobiana para BA y CSD no se ha evaluado sistemáticamente, la mayoría de los pacientes con BA evaluados respondieron rápidamente a la terapia con eritromicina o doxycilina (14,23), considerando que luego de una terapia antibiótica los síntomas y signos de pacientes con CSD fracasaron en mostrar resolución rápida uniforme (5). Además, la primera elección clínica de antibióticos para tratar la BA y la CSD es variable (5,6,14,23).



## La entrada de *Rochalimaea henselae*

Un cambio ocurrió cuando un nuevo acercamiento fue usado para identificar un posible gen de ADN ribosomal procariótico extraído de lesiones de piel de BA. Cuando se extrajo este gen y se amplificó por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se comparó con los genes ribosomales secuenciados de otros organismos, y se evidenció que el agente asociado con la BA en este estudio estaba relacionado, pero no necesariamente era idéntico, al agente de la fiebre de las trincheras, *Rochalimaea quintana* (24).

Casi al mismo tiempo en Oklahoma, organismos afines a *Rochalimaea* (*Rochalimaea*-like) se aislaron en agar sangre de pacientes bacteriémicos (18). Independientemente en Houston, Texas, se recuperó en varias ocasiones de sangre de un paciente infectado con HIV con recaídas de fiebre de origen desconocido, organismos *Rochalimaea*-like de crecimiento lento y fastidioso. Como los aislamiento de pacientes de Oklahoma, el aislamiento de Houston se recuperó de un paciente en ausencia de lesiones de BA o CSD (25). El aislamiento de Houston (Houston-1) fue identificado como el prototipo de una especie nueva de *Rochalimaea* por el uso tanto de métodos tradicionales como también genotípicos, incluyendo análisis ribosomal del gen de ARN parecido al que se usó para identificar el ácido nucleico hallado en lesiones de pacientes de BA (25). Casi simultáneamente, el grupo de Oklahoma había llegado a una conclusión similar por usar datos relacionados de ADN (26); la mayoría de sus aislamientos también consistieron en una especie nueva, *R. henselae*. La designación de nueva especie, la primera usada oficialmente para describir el aislamiento de Houston-1, se acuñó en el reconocimiento de la contribución de Diane Hensel, una microbióloga que había aislado varios de los organismos en Oklahoma (18,25,26). Seguidamente, Koehler *et al.* aislaron el microorganismo directamente de lesiones cutáneas de personas con BA (27); sorprendentemente, ni *R. henselae* ni *R. quintana* se aislaron de lesiones de BA de diferentes pacientes infectados por el HIV.

En esta unión, las infecciones de *R. henselae* han sido descritas predominantemente entre pacientes inmunocomprometidos con BA o fiebre con bacteriemia. La disponibilidad de aislamientos hizo posible desarrollar una prueba para la detección serológica de la infección por *Rochalimaea* y para perfeccionar los métodos de PCR para la identificación de *Rochalimaea* en tejidos y otras muestras. Es-

tos métodos, juntos con las nuevas técnicas para recuperar aislamientos de especies de *Rochalimaea*, fueron cruciales para obtener un conocimiento más detallado no solamente de la BA sino también de la CSD.

## La conexión con el rasguño de Gato: Una Síntesis

La prueba de anticuerpos fluorescente indirecta (IFA) género-específica de *Rochalimaea*, usando células enteras irradiadas con el antígeno aislado de Houston-1 de *R. henselae* fue desarrollada por los «Centers for Disease Control and Prevention» (CDC) para ayudar a identificar los factores de riesgo para la enfermedad asociada a *Rochalimaea*. Varios muestreos ciegos de sueros de pacientes HIV-infectados con BA y HIV-infectados controles que residían en San Francisco se enviaron al CDC para realizar pruebas serológicas. Se identificaron altos títulos de anticuerpos en muestreos séricos de varios pacientes con BA (28). En forma similar no fueron detectados altos títulos de anticuerpos en ningún paciente control no-BA con una excepción; una muestra de suero de un paciente infectado con HIV con CSD también demostró fuerte reactividad serológica al antígeno de *R. henselae*.

Seguidamente, sueros únicos recolectados de pacientes con sospecha de CSD en búsqueda de anticuerpos contra *A. felis* fueron evaluados con la nueva prueba serológica de *R. henselae*; 36 (88%) de 41 sueros fueron positivos (29). Ninguno de los sueros tenía títulos significativamente elevados al antígeno de *A. felis*. El mismo conjunto de sueros fue codificado y fue reenviado conjuntamente con sueros tomados de otras enfermedades bacterianas y víricas bien caracterizadas y fueron analizadas nuevamente en forma ciega. La prueba de IFA identificó en forma precisa los sueros de pacientes sospechosos de CSD. Además, 6 (6%) de 107 sueros de personas visiblemente saludables, obtenidas de un proveedor comercial, mostraron anticuerpos por la prueba de IFA (29). Estos datos serológicos fueron la primer evidencia de laboratorio que sugirieron que *R. henselae* estaba asociada con CSD.

Posteriormente, siguieron nuevos datos que fomentaron el rol de *R. henselae* en la etiología de CSD. El desarrollo de nuevas pruebas serológicas fueron usadas para ayudar a investigar un posible grupo de casos de CSD en Connecticut; 38 (84%) de 45 casos sospechosos de CSD habían elevado títulos de anticuerpos contra *Rochalimaea*, comparando con 4 (3,6%) de 112 controles equiparados en edad que tuvieron títulos de anticuerpos detectables (7). En otra

investigación, las muestras de suero obtenidas de 600 pacientes con CSD bien caracterizada en forma prospectiva (p. ej., personas con historia de rasguño de gato, pápula en el sitio de inoculación, y agrandamiento del nódulo linfático regional) tuvieron una correlación del 95% con serología positiva a *Rochalimaea*.

En 1993, *R. henselae* se aisló de nódulos linfáticos de dos pacientes con CSD y fue identificada por medios genotípicos; ambos pacientes tuvieron fuertes respuestas serológicas al antígeno de *Rochalimaea* (30). Evidencia de secuencias específicas de ácidos nucleicos de *R. henselae* se encontraron en 21 (84%) de 25 nódulos linfáticos analizados de CSD (31).

Evidencia adicional que muestra a *Rochalimaea* como la causa de la CSD se agregó de datos de archivos. La prueba de antígeno en piel, ampliamente usada en el pasado como ayuda para el diagnóstico de los casos de la CSD (4,8), consistía de exudados pasteurizados obtenidos de nódulos linfáticos supurativos de CSD. Entre un grupo de pacientes de CSD que fueron positivos para la prueba en piel, 52 (93%) de 56 tenían títulos de anticuerpos por IFA a *Rochalimaea* (32). Además, varios lotes de antígeno para pruebas en piel mostraron por análisis de PCR que contenían secuencias de ácidos nucleicos de *Rochalimaea* (33), y secuencias de *R. henselae* en particular (34). No se pudo detectar secuencias de ADN de *A. felis* por PCR. Estos datos indicaron que los reactivos microbiológicamente indefinidos de la prueba en piel, que se habían usado desde hacía muchos años para el diagnóstico y caracterización clínica de la CSD, eran de hecho reactivos de *R. henselae*.

En conjunto, estos datos apoyaron la etiología de las especies de *Rochalimaea* tanto para la CSD como para la BA. A pesar de numerosos intentos, los esfuerzos recientes para implicar *A. felis* como la causa de o de estas dos entidades clínicas han fracasado repetidamente.

## *Felis domesticus*: Un reservorio para *Rochalimaea henselae*

Además de los datos epidemiológicos, la evidencia serológica también involucró a los gatos domésticos con la enfermedad asociada a *Rochalimaea*. En Connecticut, se demostraron anticuerpos específicos anti *Rochalimaea* por IFA en 6 (46%) de 13 gatos domésticos no asociados con enfermedad humana y en 39 (81%) de 48 gatos que vivían en hogares de personas que padecían de CSD (7). Luego siguió

la evidencia microbiológica del gato doméstico como un reservorio para *R. henselae*. Este microorganismo fue aislado por un período de 3 semanas a partir de sangre de un sólo gato no vinculado con enfermedad humana (35). Las investigaciones realizadas por Koehler *et al.* involucraron al gato como un reservorio de infección de *R. henselae* (36). *R. henselae* se estableció como la causa de la BA cutánea en tres o cuatro pacientes con esta enfermedad. *R. henselae* fue aislada de la sangre de siete gatos domésticos asintomáticos de los cuales cuatro pacientes con BA habían tenido un prolongado contacto. La prevalencia de la infección entre gatos en la región de la Bahía del gran San Francisco fue también estudiada; 25 (41%) de 61 gatos mascotas o capturados tuvieron bacteriemia asintomática a *R. henselae* (36).

*R. henselae* fue también detectada por cultivo directo y PCR de varias pulgas de gato extraídas de estos animales bacteriémicos (36). El piojo del cuerpo humano (*Pediculus humanus*) se estableció como el vector hombre-hombre para la transmisión de fiebre de las trincheras por *R. quintana* durante la primer guerra mundial (37). Asimismo, *Bartonella bacilliformis*, un organismo estrechamente relacionado (ver más adelante) encontrado en las montañas de Sudamérica, puede ser transmitido por otro artrópodo: el *Phlebotomus* (mosca de la arena) (38). La observación que microorganismos relacionados son vectorizados entre humanos por artrópodos agrega credibilidad al papel propuesto a los artrópodos como vectores de la CSD. A pesar de varios registros que sugieren que las pulgas o posiblemente garrapatas (7,36,39) se asocian con la enfermedad producida por *R. henselae*, no existen datos experimentales que demuestren claramente que los artrópodos actúen como vectores directos.

## Cambios en la Nomenclatura: *Rochalimaea* pasa a ser *Bartonella*

La evaluación genotípica de los miembros del género *Rochalimaea* han llevado a la conclusión de que éstos están estrechamente relacionados a *Bartonella bacilliformis*, el agente de la enfermedad Carrión, fiebre de Oroya, y la verruga peruana (40). A causa de la precedencia histórica, la designación del género *Bartonella* se aplica ahora a todas las especies del viejo género *Rochalimaea* y reemplaza la designación de *Rochalimaea* (los nombres de especies se mantienen).

Los médicos y los investigadores recomiendan que se tenga cuidado en el uso del término «bartonelosis». Este término ha sido clásicamente usado para describir los síndromes frecuentemente mortales ocasionados por *B. bacilliformis*. Hoy día, *B. bacilliformis* y su síndrome asociado (bartonelosis) ha sido identificado exclusivamente en Sudamérica (38,41).

## Preguntas pendientes para futuras investigaciones

Aunque *B. henselae* es ahora vista como el agente etiológico de la CSD, así como también una causa de la BA, la endocarditis (42), y fiebre con bacteriemia, muchas preguntas permanecen sin respuesta. Por ejemplo, ¿por qué tomó tanto tiempo en aislarse e identificarse a *B. henselae*? Parte de esta respuesta probablemente surge de los requerimientos necesarios para el crecimiento *in vitro*, incluyendo agar sangre enriquecido, no-selectivo incubado en un período prolongado en atmósfera de CO<sub>2</sub>. La mayoría de los laboratorios hospitalarios descartan sus placas bacteriológicas antes que el aislamiento primario de *B. henselae* sería esperable que apareciera (9-40 días). La extrema sensibilidad a una variedad amplia de antibióticos, por lo menos *in vitro*, sugiere que niveles residuales de antibióticos en la sangre u otros tejidos de pacientes (tal como la biopsia de nódulos linfáticos) podrían inhibir el crecimiento de *Bartonella* durante intentos primarios de aislamiento *in vitro*. Todavía no ha sido desarrollado un medio selectivo. Los nuevos métodos genotípicos fueron cruciales para la identificación de *B. henselae*; así, los aislamientos pudieron haberse hecho en el pasado pero permanecieron sin identificación.

Como se mencionó arriba, ha llegado a ser evidente que además de *B. henselae*, *B. quintana* puede también ser otra causa importante de la enfermedad BA, por lo menos en pacientes inmunocomprometidos en San Francisco (27). Otro foco de infección por *B. quintana* («la fiebre urbana de las trincheras») ha sido identificada entre alcohólicos sin hogar en Seattle (43,44). ¿Cuán común son las infecciones por *B. quintana*?; y ¿son transmitidas por piojos? y ¿la transmisión es estrictamente entre humanos, como se creyó durante la primer guerra mundial (37)? La enfermedad asociada a *B. quintana* no tiene ningún nexo conocido con un vector vertebrado alternativo (tales como los gatos).

*Bartonella elizabethae* se conoce sólo a partir de un aislamiento en un hombre que sobrevivió a una endocarditis seguida de cirugía de reemplazo de la válvula aórtica (45). ¿Tiene más importancia para la salud pública este microorganismo? ¿qué otras especies de *Bartonella* restan todavía por identificarse? y ¿qué enfermedades pueden ocasionar?

Los miembros del género *Bartonella* son exquisitamente sensibles a los antibióticos *in vitro* (30,46). ¿Por qué entonces hacen que los pacientes con CSD no respondan tan rápidamente y coherentemente a la terapia antibiótica como lo hacen los pacientes con BA? Una hipótesis es que los pacientes inmunocompetentes de algún modo secuestran a los microorganismos infecciosos más allá del alcance de los antibióticos, mientras que los pacientes inmunocomprometidos no. Una hipótesis alternativa que observa la respuesta diferencial de los antibióticos, reconoce que muchas de las señales de la CSD son inmuno-mediadas; los antibióticos, aun cuando son efectivos en neutralizar o matar bacterias, no pueden aliviar inmediatamente la larga duración de las manifestaciones inmunológicas del tejido a la estimulación antigénica. Viceversa, en la ausencia de capacidad inmunológica para reaccionar a la infección bacteriana por formar granulomas, como en el caso de personas inmunocomprometidas severas con BA, los antibióticos son generalmente efectivos en aliviar los síntomas y las señales de infección. ¿Esto sugiere que posibles manifestaciones no granulomatosas de CSD (por ejemplo, neurorretinitis y encefalopatía) deberían responder bien a la terapia antibiótica apropiada?

Aunque la BA ha sido descrita en pacientes inmunocompetentes (15), la extensa mayoría de los pacientes con BA son inmunocomprometidos (14). ¿Cuáles son los factores que explican por qué *B. henselae* y *B. quintana* inducen lesiones proliferativas vasculares, como la BA y peliosis bacilar parenquimatosa (parenchymal bacillary peliosis), casi exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos severos?

¿Qué porcentaje del relativamente gran número de enfermedades febriles no diagnosticadas entre personas infectadas con HIV son de hecho debido a infecciones de especies de *Bartonella*? La respuesta a esta importante pregunta puede ayudar a aliviar significativamente la morbilidad entre pacientes infectados de HIV. La potencialidad para la selección de la droga-resistencia durante la terapia antimicrobiana a largo plazo merece análisis.

¿El 4-6 % de positividad de Anticuerpos IFA en la enfermedad asociada a *Bartonella*, realizada en un estudio «control» de población normal, sugiere una enfermedad común sub-diagnosticada o sub-clínica?

¿Es posible inmunizar gatos y de esta manera interrumpir la transmisión a humanos de *B. henselae*? Los datos preliminares sugieren que gatos con bacteriemia asintomática pueden tratarse con éxito

con terapia antimicrobiana (36). Una vez eliminada la bacteriemia, ¿son estos gatos susceptibles a la reinfección?

¿Están las complicaciones ocasionalmente asociadas a la CSD y a la BA con cepas de diferentes especies de *Bartonella* o son las variaciones en la presentación clínica estrictamente funciones de la dosis, ruta de inoculación, y condición inmune?

Y finalmente, ¿en qué papel, si lo tiene, *A. felis* reaparece como un agente de enfermedad humana? ¿Es responsable *A. felis* del número relativamente bajo de casos semejantes a la linfadenopatía de la CSD que no tienen evidencia de anticuerpos contra *B. henselae*? O ¿hay otra explicación para la asociación originalmente propuesta entre *A. felis* y la CSD que no se ha descubierto?

El reconocimiento de la importancia de las enfermedades asociadas a *Bartonella* continuará con la proliferación de preguntas sin respuesta. Considerando que los nuevos sub-esquemas continuarán sin abrirse, el nuevo rompecabezas no estará totalmente sin forma, y las respuestas a preguntas de historia natural y epidemiología, mejorarán el diagnóstico y tratamiento, y los métodos para la intervención de las enfermedades podrían ahora comenzar a abrirse rápidamente.

## Referencias

1. Emmons RW. Cat scratch disease: the mystery finally solved? *Ann Intern Med* 1984;100:303-4.
2. Goldsmith MF. Has AFIP debugged the cat scratch mystery? *JAMA* 1983; 250:2745-7.
3. Emmons RW, Riggs JL, Schachter J. Continuing the search for the etiology of cat scratch disease. *J Clin Microbiol* 1976; 4:112-4.
4. Carithers HA. Cat scratch disease: an overview based on a study of 1,200 patients. *Am J Dis Child* 1985; 139:1124-33.
5. Margileth AM. Cat scratch disease. *Adv Pediatr Infect Dis* 1993;8:1-21.
6. Karim AA, Cockerell CJ, Petri WA. Cat scratch disease, bacillary angiomatosis, and other infections due to *Rochalimaea*. *N Engl J Med* 1994;330: 1509-15.
7. Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, et al. Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. *N Engl J Med* 1993;329:8-13.
8. Warwick WJ. The cat-scratch syndrome, many diseases or one disease? *Prog Med Virol* 1967;9:256-301.
9. Johnson WT, Helwig EB. Cat-scratch disease (histopathologic changes in the skin). *Arch Dermatol* 1969;100:148-54.
10. Wear DJ, Margileth AM, Hadfield TL, Fisher GW, Schlagel CJ, King FM. Cat scratch disease: a bacterial infection. *Science* 1983;221:1403-5.
11. English CK, Wear DJ, Margileth AM, Lissner CR, Walsh GP. Cat scratch disease: isolation and culture of the bacterial agent. *JAMA* 1988; 259:1347-52.
12. Brenner DJ, Hollis DG, Moss CW, English CK, et al. Proposal to *Afipia* gen. nov., with *Afipia felis* sp. nov. (Formerly the Cat Scratch Bacillus), *Afipia clevelandensis* sp. nov. (Formerly the Cleveland Clinic Strain), *Afipia broomeae* sp. nov., and three unnamed genospecies. *J Clin Micro* 1991;29: 2450-60
13. 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.
14. Koehler JE, Tappero JW. AIDS Commentary: bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993;17:612-24.
15. Tappero JW, Koehler JE, Berger TG, Cockerell CJ, Lee T-H, Busch MP, Stites DP, Mohle-Boetani J, Reingold AL, LeBoit PE. Bacillary angiomatosis and bacillary splenitis in immunocompetent adults. *Ann Intern Med* 1993; 118:363-5.
16. Perkocho LA, Geaghan SM, Yen TS, et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatitis in association with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1990;323:1581-6.
17. Kemper CA, Lombard CM, Dersinski SC, Tompkins LS. Visceral bacillary epithelioid angiomatosis: possible manifestations of disseminated cat scratch disease in the immunocompromised host: a report of two cases. *Am J Med* 1990;89:216-22.
18. Slater LN, Welch DF, Hensel D, Coody DW. A new recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. *N Engl J Med* 1990;323:1587-93.
19. Black JR, Herrington DA, Hadfield TL, Wear DJ, Margileth AM, Shigekawa B. Life-threatening cat scratch disease in an immunocompromised host. *Arch Intern Med* 1986;146:394-6.
20. Koehler JE, LeBoit PE, Egbert BM, Berger TG. Cutaneous vascular lesions and disseminated cat scratch disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Ann Intern Med* 1988; 109:449-55.
21. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TS, Stoler MH. Epithelioid haemangioma-like vascular proliferation in AIDS: manifestation of cat-scratch disease bacillus infection? *Lancet* 1988;1:960-3.
22. Tappero JW, Mohle-Boetani J, Koehler JE, Swaminathan B, Berger TG, LeBoit PE, Smith LL, Wenger JD, Pinner RW, Kemper CA, Reingold AL. The epidemiology of bacillary angiomatosis and bacillary peliosis. *JAMA* 1993;269:770-5.
23. Tappero JW, Koehler JE. Cat scratch disease and bacillary angiomatosis [letter]. *JAMA* 1991;266:1938-39.
24. Relman DA, Loutif JS, Schmidt TM, Falkow S, Tompkins LS. The agent of bacillary angiomatosis: an approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 1990; 323: 1573-80.
25. Regnery RL, Anderson BE, Clarridge III, 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.
26. Welch DF, Pickett DA, Slater LN, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Rochalimaea henselae*, sp. nov., a cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. *J Clin Microbiol* 1992;30:275-80.
27. Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, LeBoit PE, Tappero JW. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1625-31.
28. Tappero J, Regnery R, Koehler J, Olson J. Detection of serologic response to *Rochalimaea henselae* in patients with bacillary angiomatosis (BA) by immunofluorescent antibody (IFA) testing. Program Abstr. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, Calif. Oct 10-14, 1992, Abstr. no. 674.
29. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to «*Rochalimaea henselae*» antigen in suspected cat scratch disease. *Lancet* 1992;339:1443-5.
30. Dolan MJ, Wong MT, Regnery RL, Jorgensen JH, Garcia M, Peters J, Drehner D. Syndrome of *Rochalimaea henselae* adenitis suggesting cat scratch disease. *Ann Intern Med* 1993;118:331-6.
31. Anderson B, Sims K, Regnery R, Robinson L, Schmidt MJ, Goral S, Hager C, Edwards K. Detection of *Rochalimaea henselae* DNA in specimens from cat scratch disease patients by PCR. *J Clin Microbiol* 1994;32:942-8.
32. Szalc Kelly C, Edwards KM, Perez-Perez G, Regnery RL, Perkins BA. A new controversy in the etiology of cat scratch disease: *Afipia felis* or *Rochalimaea henselae*? Program Abstr. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, Calif., Oct 10-14, 1992. Abstr. no. 1565.
33. Perkins BA, Swaminathan B, Jackson LA, Brenner DJ, Wenger JD, Regnery RL. Case 22-1992—pathogenesis of cat scratch disease [letter]. *N Engl J Med* 1992;327:1599-600.
34. Anderson B, Kelley C, Threlkel R, Edwards K. Detection of *Rochalimaea henselae* in cat scratch disease skin test antigens. *J Infect Dis* 1993;168:1034-6.
35. Regnery R, Martin M, Olson J. Naturally occurring «*Rochalimaea henselae*» infection in domestic cat. *Lancet*. 1992; 340:557-8.
36. Koehler JE, Glaser CA, Tappero JW. *Rochalimaea henselae* infection: a new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *JAMA* 1994;271:531-5.
37. Strong RP (ed.) Trench fever: Report of Commission, Medical Research Committee, American Red Cross. Oxford: Oxford University Press, 1918:40-60.
38. Schultz MG. A history of bartonellosis (Carrion's disease). *Am J Trop Med Hyg* 1968;17:503-15.
39. Lucey D, Dolan MJ, Moss CW, Garcia M, Hollis DG, Wegner S, Morgan G, Almeida R, Leong D, Greisen KS, Welch DF, Slater LN. Relapsing illness due to *Rochalimaea henselae* in immunocompetent hosts: Implication for therapy and new epidemiological associations. *Clin Infect Dis* 1992;14:683-8.
40. Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, Steigerwalt AG. Proposals 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.
41. Noguchi H, Battistini TS. Etiology of Oroya fever. I. Cultivation of *Bartonella bacilliformis*. *J Exp Med* 1926; 43:851-64.
42. Hadfield TL, Warren R, Kass M, Brun E, Levy C. Endocarditis caused by *Rochalimaea henselae*. *Human Pathol* 1993; 24: 1140-41.
43. Spach DH, Callis KP, Paauw DS, Houze YB, Schoenknecht FD, Welch DF, Rosen H, Brenner DJ. Endocarditis caused by *Rochalimaea quintana* in a patient infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1993;31:692-4.
44. Spach DH, Larson AM, Coyle MB, Kanter AS, Welch DF, Stamm AM. Unanticipated *Rochalimaea quintana* bacteremia in patients with chronic alcoholism. [Late Breaker Abstracts]. In: Program Supplement of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1993.
45. Daly JS, Worthington MG, Brenner DJ, Moss CW, Hollis DG, Weyant RS, Steigerwalt AG, Weaver RE, Daneshvar MI, O'Connor SP. *Rochalimaea elizabethae* sp. nov. isolated from a patient with endocarditis. *J Clin Microbiol* 1993;31:682-1.
46. Myers WF, Grossman DM, Wissemann CL. Antibiotic susceptibility patterns in *Rochalimaea quintana*, the agent of trench fever. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984; 25:690-3.