

Enfermedad de Carrión

Cynthia Elizabeth Márquez Serrano,* Rosa María García Escamilla,†
José Luis León Vega,§ René Rosiles Martínez¶

Palabras clave:

Bartonelosis,
verruga peruana,
 fiebre de la Oroya.

Key words:
Bartonellosis,
peruvian wart,
Oroya's fever.

* Médico Residente
Patología Clínica,
Hospital Nacional
Arzobispo Loayza,
Universidad San
Martín de Porres.

† Presidente de la
Asociación Mexicana de
Patología Clínica, A.C.
Vicepresidente
de la Asociación
Latinoamericana de
Patología Clínica
y Medicina de
Laboratorio ALAPAC/
ML. Académico en
Patología Clínica,
Licenciatura y
Postgrado. Universidad
Nacional Autónoma de
México (UNAM).

‡ Jefe del Departamento
de Patología Clínica
y Banco de Sangre.
Hospital Nacional
Arzobispo Loayza.

§ Académico
Licenciatura y
Postgrado. Investigador
en Toxicología.
Universidad Nacional
Autónoma de México
(UNAM).

Recibido:
20/05/2014.
Aceptado:
31/07/2014.

RESUMEN

La enfermedad de Carrión o bartonellosis humana evoca una parte de la historia de la medicina peruana. Conocida también como fiebre de la Oroya o verruga peruana, estas dos denominaciones se refieren a fases clínicas o patogenia de la enfermedad en humanos. La primera fase febril, o anémica, con altas tasas de letalidad si no se recibe tratamiento oportuno; la segunda fase intercalar o asintomática, y la tercera fase verrucoide, donde aparecen lesiones dérmicas de tipo angioma. Esta enfermedad es causada por *Bartonella bacilliformis*, una bacteria Gram negativa con afinidad por eritrocitos y células endoteliales; es transmitida por la picadura del mosquito hembra *Lutzomyia* spp. Se identifica la presencia de este vector en valles interandinos y algunas áreas de selva alta entre los 500 y 3,000 msnm; es así que se han informado casos en Ecuador, Colombia y Perú, donde es una enfermedad endémica.¹ Este padecimiento, desatendido durante muchos años, ha retomado importancia al expandirse en el nicho ecológico habitual. Es necesario un correcto y oportuno diagnóstico, a través de la sospecha diagnóstica y el apoyo del laboratorio a través de técnicas, desde las clásicas como el frote de sangre periférica, inmunoensayos o pruebas moleculares.²

ABSTRACT

*Carrión's disease or human bartonellosis evoke a part of Peruvian medicine history. Also known as Oroya's fever or Peruvian wart, both denominations refers to the clinical phases of the disease in humans. The first febrile phase or anaemic phase, with high fatality rates of untreated cases, a second phase asymptomatic and a third phase of wart cutaneous eruption. It's caused by *Bartonella bacilliformis*, Gram negative bacteria with affinity for red blood and endothelial cells. Transmitted by the bite of and infected female sandfly *Lutzomyia* spp. The presence of the vector is confined to inter Andean valleys, at altitudes between 500 and 3,000 m above sea level; there are case reports in Ecuador, Colombia and Peru, defined as a endemic area.¹ This neglected disease for many years takes importance due the suggestions of an expanding ecological nich. Now retakes importance a correct and opportune diagnostic, starting with a clinical suspect and the aid of laboratory with classic techniques as the blood smear, immunoassays or molecular tests.²*

INTRODUCCIÓN

No se sabe con certeza desde cuándo se reconoce la enfermedad de Carrión; sin embargo, se considera que fue conocida por los pobladores de culturas pre-incas como la Moche y la Mochica, que dejaron registros artísticos, representando en huacos a hombres con lesiones verrucosas; similares representaciones se encontraron en la región de Manabí-Ecuador.³

Cronistas del período de la Conquista describen que el ejército español enviado para acabar con la rebelión de Francisco Pizarro,

luego de pasar por Puerto Viejo (Ecuador) quedaron enfermos de verrugas sanguíneas; justamente en esta misma zona es donde se encontraron huacos con representaciones de lesiones verrucosas y donde se comunica el mayor número de casos de enfermedad de Carrión en fase eruptiva.

Es en el siglo XIX cuando se realizan los mayores descubrimientos sobre esta enfermedad. Con motivo del fallecimiento de siete mil trabajadores durante la construcción de la vía ferroviaria más alta del mundo, que recorre desde Callao a La Oroya, la misteriosa enfermedad fue llamada entonces

Correspondencia:
Dra. Cynthia E.
Márquez Serrano
Hospital Nacional
Arzobispo Loayza.
Departamento de
Patología Clínica y
Banco de Sangre. Av.
Alfonso Ugarte 848.
Lima Cercado. Lima
Perú.
E-mail: cynthiaemar-
quez@hotmail.com;
romaescamilla@
gmail.com;
jleonvega@gmail.
com;
toxosiles@yahoo.
com

fiebre de la Oroya y los trabajadores que sobrevivían a ésta desarrollaban posteriormente verrugas.

La aparición de esta epidemia generó un gran debate en la comunidad médica de la época; se reconocía la fiebre de la Oroya como una patología diferente a la verruga peruana.

En 1885, el joven estudiante de medicina Daniel Alcides Carrión (figura 1) decide auto-inocularse con sangre procedente de verruga de un paciente hospitalizado en el Benemérito Hospital Nacional Dos de Mayo.⁴ Luego de 21 días presenta los primeros síntomas y signos clásicos de la fiebre de la Oroya, falleciendo un 5 de octubre y demostrando que tanto la fiebre de la Oroya como la verruga peruana son dos fases de una misma enfermedad.

En 1905, Alberto Barton, luego de una extensa investigación, descubre el agente causante de la enfermedad de Carrión, y lo denomina inicialmente como *cuerpos endoglobulares*. Observó que la fase febril coincide con un incremento en la bacteremia, seguido de una caída en el número de bacterias hasta la ausencia de éstas sólo después de la aparición de las lesiones verrucosas.

Es hasta 1913 que son confirmadas las observaciones de Barton, cuando la expedición de Harvard, dirigida por Richard Strong, principal crítico, propone el nuevo agente con el nombre de *Bartonella bacilliformis*.⁵

En el mismo año, Townsend identificó a *Lutzomyia verrucarum* como vector responsable de la transmisión de la enfermedad entre humanos (no se han encontrado reservorios en animales).

AGENTE ETIOLÓGICO

El género *Bartonella*, con base en hibridización de ADN y similitudes en 16s rRNA, agrupa a los antiguos géneros *Rochalimaea* y *Grahamella*, conteniendo actualmente 20 especies aproximadamente. Junto con el género *Afipia*, *Agrobacterium* y *Brucella* constituyen el subgrupo $\alpha 2$ de la clase *Proteobacteria*. Todas las bartonellas son transmitidas por artrópodos hematófagos.

Bartonella bacilliformis es una bacteria Gram negativa pequeña (0.3-0.5 μm de an-



Figura 1. Daniel Alcides Carrión.

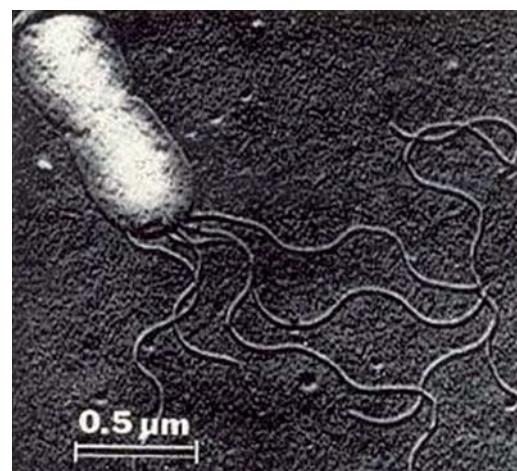


Figura 2. *Bartonella bacilliformis* con flagelos unipolares.

cho, 1-1.7 μm largo), cocobacilo pleomórfica, aeróbica, no fermentadora; catalasa y oxidasa negativa; móvil con flagelos unipolares (figura 2), los cuales están compuestos de polipéptidos de 42 kDa, determinando su movimiento como tirabuzón.

Bacteria de difícil y lento crecimiento, necesita medios que contengan hemoglobina, alanina y triptófano.

El tamaño del genoma de *B. bacilliformis* es pequeño, de aproximadamente 1,600 kbp, con un contenido GC de 39-40%.⁶

VECTOR

El mosquito hematófago del género *Lutzomyia*, conocido popularmente como «titira» o «manta blanca», es el vector responsable de la transmisión de bartonelosis en el humano, identificado como único reservorio, ya que no se ha demostrado la existencia de reservorios silvestres.

Lutzomyia es una especie muy pequeña, de aproximadamente 2-3 mm; su hábitat está comprendido entre los 500 y 3,200 msnm, valles occidentales e interandinos, intra- y peridomiciliario.

La principal especie en el Perú es *Lutzomyia verrucarum* (figura 3), seguida de *L. peruensis*. Aumenta en



Figura 3. Mosquito del género *Lutzomyia* «titira».



Figura 4. Distribución de *Lutzomyia* spp. en el Perú. Pérez E. Biología de la *Lutzomyia* spp. Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt. UPCH.

número durante los meses de marzo a junio, cuando la temperatura fluctúa entre 19-23 °C⁷ (figuras 4 y 5).

PATOGENIA

Infección de eritrocitos. Ésta depende principalmente de la presencia de múltiples flagelos unipolares cuyo movimiento en tirabuzón ayuda a la bacteria a abrirse paso a través de la membrana del eritrocito. El componente mayor de estos flagelos es una proteína de 42kDa, llamada flagelina. Algunos estudios confirman que mutaciones en el gen de la flagelina reducen la invasión bacteriana hasta en 75%.⁸

Se asocia también a la presencia de la deformina, considerado factor de virulencia importante que causa profundas invaginaciones en la membrana del eritrocito (figura 6).

Las moléculas responsables de la interacción y afinidad de *B. bacilliformis* por los eritrocitos, muchas de ellas proteínas de membrana, han sido identificadas usando inmunoblotting; éstas incluyen moléculas alfa carbohidrato y beta espectrinas.¹⁰ También han sido descritos genes asociados a invasión locus A y B (ialAB); ialA confirió un fenotipo eritrocito-invasivo a cepas de *E. coli* mínimamente invasivas,¹¹ mientras que ialB presentado como proteína de membrana, aún en investigación, determina las funciones propias como factor de virulencia.¹²

Infección de células endoteliales. Las células endoteliales capilares (células de Strong) a través de factores de membrana participan activamente en el proceso de invasión e internalización de la bacteria, donde se lleva a cabo una reconfiguración del citoesqueleto, dependiente de microfilamentos, proceso similar a una fagocitosis.¹³

Este proceso es controlado por proteínas de señalización intracelulares; destaca la activación de Rho como indispensable para la internalización de *B. bacilliformis*.¹⁴

Se realizaron estudios evaluando el papel del factor de crecimiento vascular endotelial y sus receptores VEGFR1 y VEGFR2, así como angiopoietina 2, encontrándose altos niveles de estos receptores, siendo sorprendivamente la mayor fuente de éstos el propio tejido epidérmico (VEGF), con lo que se evidencia una estrecha colaboración entre endotelio infectado y epidermis adyacente para inducir la angiogénesis.¹⁵

ASPECTOS CLÍNICOS

La presentación de la infección por *Bartonella bacilliformis* varía desde una infección subclínica hasta una

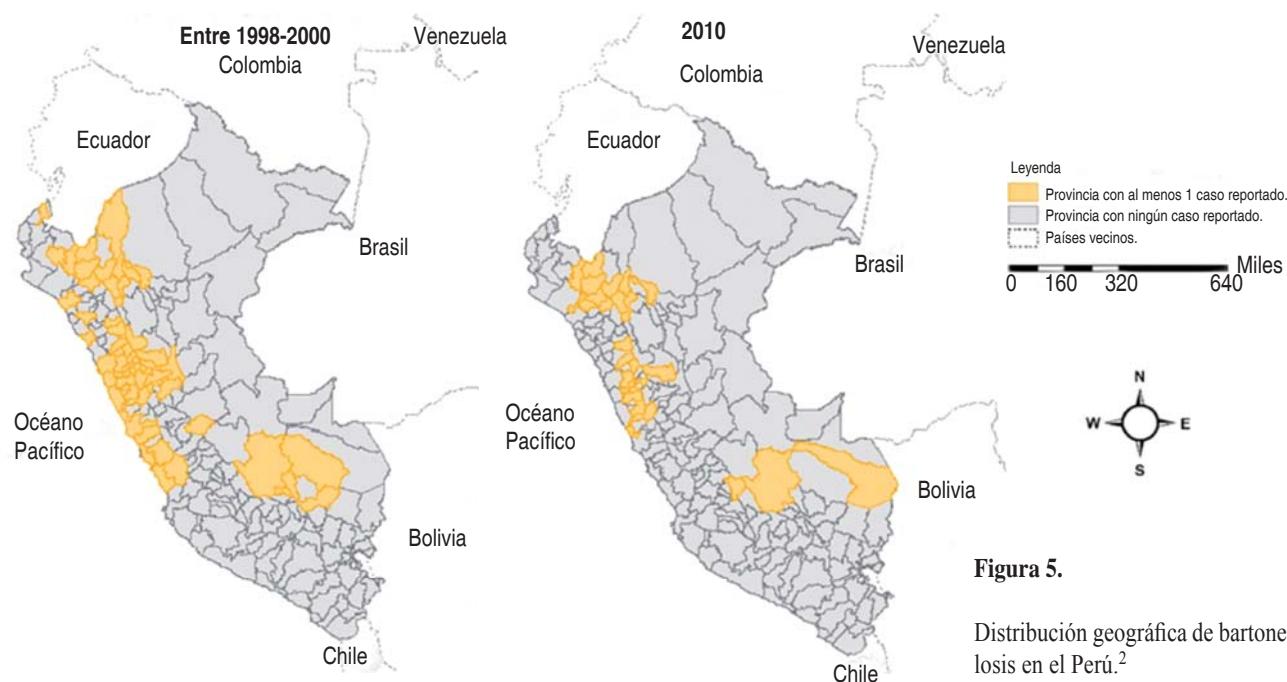


Figura 5.

Distribución geográfica de bartonellosis en el Perú.²

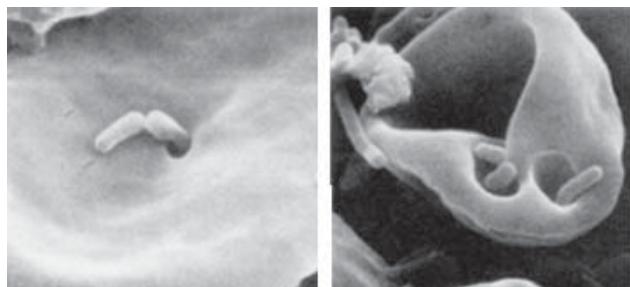


Figura 6. Imágenes de microfotografía electrónica.⁹

enfermedad aguda severa o desarrollo insidioso de tumores vasculares en piel, generalmente sin síntomas asociados. Se describen dos fases: anémica y eruptiva, con un periodo asintomático intercalar.¹⁶

Fase anémica. De inicio brusco o insidioso, es la forma de presentación más grave, con un porcentaje de letalidad de hasta 40% sin tratamiento oportuno. Tiene en promedio un periodo de incubación de 61 días (10-210 días).

Los síntomas son variados, desde los característicos de un proceso infeccioso general (fiebre, malestar general, hiporexia), desarrollando posteriormente anemia severa por hemólisis, ictericia, hepatomegalia, linfadenomegalia.

Se asocian infecciones oportunistas por agentes diversos como *Salmonella* tífica y no tífica, *Plasmodium*

vivax, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, toxoplasma, histoplasma, etc.¹⁶

La letalidad de la fase anémica varía ampliamente, siendo mayor cuando la enfermedad se presenta en brotes. El brote en la comunidad de Shumpillan Ancash presentó una letalidad de 88% en los casos no tratados.¹⁷

La fase aguda dura aproximadamente de 2 a 4 semanas, donde la mayoría de los pacientes atendidos se recupera y menos de 5% desarrolla lesiones eruptivas después de algunas semanas.

Fase intercalar. Se detiene la hemólisis, por lo que se presenta una mejoría con desaparición de síntomas y signos; bacteriemia ausente.

Duración aproximada: 1-3 semanas (hasta meses).

Fase eruptiva. La fase eruptiva clásicamente se presenta en la población pediátrica de las áreas endémicas, sin que hayan tenido un cuadro típico de fase aguda; en ocasiones se acompaña de algunas molestias como: artralgias, malestar general leve, cefalea, prurito y sangrado de las lesiones eruptivas o más frecuentemente en forma asintomática.

Las lesiones afectan piel y mucosas de la boca, nariz y fosas nasales; no se han detectado en vísceras. Éstas son de superficie lisa, no dolorosas, de color rojo púrpura o rojo violáceo y pueden sangrar fácilmente. Sin tratamiento, esta fase dura de cuatro a seis meses y no deja cicatriz alguna.

Pueden ser de tres tipos:

1. Miliar, verrugas pequeñas de menos de 3 mm de diámetro (*figura 7*).
2. Mular, verrugas de más de 5 mm, sésiles, erosionadas y muy sangrantes (*figura 8*).
3. Nodular, en superficies extensoras de brazos y piernas, generalmente múltiples (*figura 9*).

La clínica es muy variable y puede confundirse con otras lesiones tipo foliculitis, piodermitis, hemangioma, tumores cutáneos, granuloma piógeno, angiomas bacilar, sarcoma de Kaposi, linfoma cutáneo, entre otros.³

DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

Frote de sangre periférica. A pesar de ser el método más antiguo y más comúnmente usado por su bajo costo, presenta muchas limitaciones, dependiendo principalmente de dos factores: una buena toma de muestra y personal entrenado en la identificación de *Bartonella*.

Si bien es altamente específica, es muy poco sensible. Un estudio encontró durante un brote en Urumbamba,



Figura 7. Poblador de la zona de Iquitos, Perú, con múltiples lesiones verrucosas en rostro y tórax (Fotógrafo: Michael Bergen®).

Perú, en 1998, una sensibilidad de 36% y una especificidad de 96% para el frotis.¹⁸

El Manual Nacional (Perú) para el Diagnóstico Bacteriológico de Bartonelosis Humana sugiere utilizar coloración Giemsa, donde las bacterias en fase aguda se encontrarán predominantemente en su forma bacilar de color rojizo o violeta, separadas o en grupos dentro de los hematíes; con menos frecuencia se ven formas cocoïdes¹⁹ (*figura 10*).

Cultivo. El cultivo es importante para confirmar la sospecha clínica; se suele utilizar agar Columbia, enriquecido con sangre de carnero al 10%; medio de cultivo bifásico.

El mayor porcentaje de aislamientos (70-80%) se logra en las dos primeras semanas de incubación, el resto en la tercera y cuarta semana.

Las colonias crecen lentamente (periodo de incubación de 4 a 45 días); colonias pequeñas de apenas 1



Figura 8. Lesiones mulares (Ciro Maguiña®).



Figura 9. Lesiones nodulares o subdérmicas (Ciro Maguiña®).

mm de diámetro, translúcidas, tipo rocío, no producen hemólisis (figura 11).

Inmunoblot Sonicado. En estudios donde se utilizaron muestras confirmadas por biopsia o frotis, se obtuvo una sensibilidad de 94% para los casos crónicos y 70% para casos agudos, con una especificidad de 100%. Sin embargo, se detectaron falsos positivos con *Chlamydia psittaci* en 5%, con *C. burnetii* en 14%, y *Brucella* en 34%, por lo que un resultado positivo podría carecer de valor en zonas endémicas de estas enfermedades.²⁰

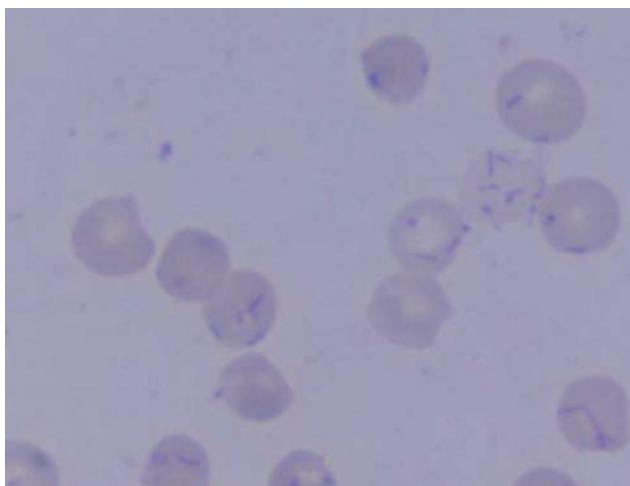


Figura 10. Frotis sanguíneo con hematíes infectados con formas coccoides y bacilares. Giemsa x 1,000.



Figura 11. Cultivo puro en agar Columbia con sangre de carnero, de siete días de incubación.¹⁹

ELISA. Utilizando lipoproteína recombinante de 43kDa, se ha reportado que la sensibilidad para IgM fue superior a IgG (85 versus 70%). Especificidad de 100% para ambas.²¹

PCR. En el estudio realizado para el diseño e implementación de una prueba de PCR para el diagnóstico de bartonelosis, se encontró que tanto las muestras con frotis positivo para *B. bacilliformis* como las muestras positivas para malaria, fueron correctamente identificadas.²²

Inmunofluorescencia indirecta (IFA). Dos estudios importantes se realizaron evaluando esta metodología; en uno de ellos se informó una sensibilidad de 85% y una especificidad de 92%;²³ el segundo estudio mostró una sensibilidad menor, de 45% al ser comparado con ELISA como referencia.²⁴

Western Blot. Esta técnica ha demostrado una buena sensibilidad y especificidad tanto en la fase aguda como en la fase crónica, con una positividad de 97% en casos confirmados por biopsia.²⁵

Biopsia. En la biopsia de la lesión cutánea se pueden observar diversas alteraciones histopatológicas; la reacción histológica inicial se caracteriza por la proliferación de las células endoteliales, con presencia de monocitos y macrófagos; el número de mitosis es variable, en algunos casos asociados a atipias celulares; también se ha observado neoformación de vasos capilares.

La evolución se caracteriza por una fase de reblandecimiento y una etapa final de reabsorción.

Entre las coloraciones más utilizadas destaca la de Warthin-Starry, la cual revela la presencia de las bacterias.²⁶

AGRADECIMIENTOS

A los Drs. René Rosiles Martínez, Javier Covarrubias Flores y Rosa María García Escamilla, Académicos de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, por su participación para lograr el intercambio académico de Residentes de Patología Clínica, por primera vez en México, por la Vicepresidencia de actividades Científicas y de Educación Continua de la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio ALAPAC/ML, en conjunto con la Presidente de la Asociación Mexicana de Patología Clínica, A.C. Mesa Directiva 2014-2015. Al Dr. Enrique Navarrete Cadena, Editor de la Revista Latinoamericana de Patología Clínica, Vicepresidente de ALAPAC/ML; Dr. José Luis León Vega, Vicepresidente de ALAPAC/ML. Con la Dra. Cynthia Elizabeth Márquez Serrano se realiza el primer intercambio de Residentes de la Especialidad de Patología Clínica Latinoamericana Perú-México.

REFERENCIAS

1. Maguina C. Nuevas contribuciones al estudio de Bartonelosis o Enfermedad de Carrión. *Bol Soc Per Med Int.* 1993; 6: 68-85.
2. Sánchez CN, Ugarte-Gil CA, Solórzano N, Maguina C, Pachas P, Blazes D et al. *Bartonella bacilliformis*: A Systematic Review of the Literature to Guide the Research Agenda for Elimination- PLoS Neglected Tropical Diseases, 2012; DOI: 10.1371/journal.pntd.00001819.
3. Pachas P. La Bartonelosis en el Perú. Lima: Oficina General de Epidemiología – Instituto Nacional de Salud; 2000. Serie de módulos técnicos.
4. Schultz MG. A history of bartonellosis (Carrión's disease). *Am J Trop Med Hyg.* 1968; 17 (4): 503-515.
5. Strong RP, Tyzzer EE, Brues CT, Sellards AW, Gastiaburu JC. Report of the first expedition to South America. Harvard University Press, Cambridge, MA. 1915.
6. Brenner DJ, O'Connor SP, Hollis DG, Weaver RE, Steigerwalt AG. Molecular characterization and proposal of a neotype strain for *Bartonella bacilliformis*. *J Clin Microbiol.* 1991; 29: 1299-1302.
7. Gonzales C, Maguina C, Heras F, Conde-Salazar L. Bartonelosis (Fiebre de la Oroya o Verruga Peruana) ¿Enfermedad ocupacional? *Med Segur Trab.* 2007; LIII (209): 35-41.
8. Battisti JM, Minnick MF. Development of a System for Genetic Manipulation of *Bartonella bacilliformis*. *Appl Environ Microbiol.* 1999; 65 (8): 3441-3448.
9. Derrick SC, Ihler GM. Deformin, a substance found in *Bartonella bacilliformis* culture supernatants, is a small, hydrophobic molecule with an affinity for albumin. *Blood Cells Mol Dis.* 2001; 27 (6): 1013-1019.
10. Buckles EL, McGinnis Hill E. Interaction of *Bartonella bacilliformis* with human erythrocyte membrane proteins. *Microb Pathog.* 2000; 29 (3): 165-174.
11. Mitchell SJ, Minnick MF. Characterization of a two-gene locus from *Bartonella bacilliformis* associated with the ability to invade human erythrocytes. *Infect Immun.* 1995; 63: 1552-1562.
12. Coleman SA, Minnick MF. Establishing a direct role for the *Bartonella bacilliformis* invasin-associated locus B (lalB) protein in human erythrocyte parasitism. *Infect Immun.* 2001; 69: 4373-4381.
13. Hill EM, Raji A, Valenzuela MS, García F, Hoover R. Adhesion to an invasión of cultured huamín cell by *Bartonella bacilliformis*. *Infect Immun.* 1992; 60: 4051-4058.
14. Verma A, Davis GE, Ihler GM. Infection of human endothelial cells with *Bartonella bacilliformis* is dependent on Rho and results in activation of Rho. *Infect Immun.* 2000; 68: 5960-5969.
15. Cerimele F, Brown LF, Bravo F, Ihler M, Kouadio P, Arbiser J. Infectious angiogenesis: *Bartonella bacilliformis* infection results in endothelial production of angiopoietin-2 and epidermal production of vascular endothelial growth factor. *Am J Pathol.* 2003; 163 (4): 1321-1327.
16. Maguina C, García PJ, Gotuzzo E, Cordero L, Spach DH. Bartonellosis (Carrión's Disease) in the Modern Era. *Infect Dis Clin North Am.* 2001; 14: 1-22.
17. Gray GC, Johnson AA, Thornton SA, Smith WA, Knobloch J, Kelley PW et al. An epidemic of Oroya fever in the Peruvian Andes. *Am J Trop Med Hyg.* 1990; 42: 215-221.
18. Ellis BA, Rotz LD, Leake JA, Samalvides F, Bernable J et al. An outbreak of acute bartonellosis (Oroya fever) in the Urubamba region of Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 61: 344-349.
19. Ventura G, Padilla C. Diagnóstico bacteriológico de la bartonelosis humana o enfermedad de Carrión. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud. Lima 2006.
20. Mallqui V, Spellman E, Verastegui M, Maguina C, Pinell-Salles P, Lavarello R et al. Sonicated diagnostic immunoblot for bartonellosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000; 7 (1): 1-5.
21. Padilla C, Gallegos K, Marcelo A, Chenet S, Baldeviano C. Expressión y serorreactividad de la lipoproteína recombinante 43kDa de *Bartonella bacilliformis*. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2006; 23: 182-187.
22. Padilla C, Ventura E. Diseño y estandarización de una prueba de PCR para el diagnóstico de la bartonelosis causada por *Bartonella bacilliformis*. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2003; 20 (1): 5-8.
23. Chamberlin J, Laughlin L, Gordon S, Romero S, Solórzano N et al. Serodiagnosis of *Bartonella bacilliformis* infection by indirect fluorescence antibody assay: test development and application to a population in an area of bartonellosis endemicity. *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 4269-4271.
24. Knobloch J, Solano L, Alvarez O, Delgado A. Antibodies to *Bartonella bacilliformis* as determined by fluorescence antibody test, indirect haemagglutination and ELISA. *Trop Med Parasit.* 1985; 36: 183-185.
25. Maguina C, Romero I, Soto N et al. Historia natural de la fase eruptiva de la Verruga Peruana y la importancia del Western Blot, reporte preliminar. *Folia Dermatológica Peruana.* 2002; 13 (2): 36-42.
26. Maguina C, Orduña E. Capítulo 54. Verruga Peruana (Enfermedad de Carrión). Publicado en: PIEL-latinoamericana/Librería. (Dermatología Ibero-Americana Online). www.piel-l.org