

*Prikazi bolesnika/
Case reports*

BOLEST MAČJEG OGREBA (CAT SCRATCH DISEASE - CSD) KAO UZROK CERVİKALNE LIMFADENOPATIJE

Correspondence to:

Dr Milivoje Đurić

Home : Gospodar Jevremova 25/1,
15000 Šabac.
Phone: 063/264-605, 015/212-535,
Office : Služba za zdravstvenu zaštitu
odraslog stanovništva
Dom zdravlja Šabac, Popa Karana 2-4
15000 Šabac
Phone: 00 381 (0)15/363-375

E-mail drmdjuric@gmail.com

CAT SCRATCH DISEASE (CAT SCRATCH DISEASE - CSD) AS A CAUSE OF CERVICAL LYMPHADENOPATHY

Milivoje Đurić¹, Mirjana Makević Đurić²
Radenka Stanković³, Zoran Bogdanović⁴

¹ Služba za zdravstvenu zaštitu odraslog stanovništva, Dom zdravlja Šabac

² Služba opšte medicine, Dom zdravlja „dr Darinka Lukić“ Koceljeva

³ Odeljenje pneumoftizilogije, Opšta bolnica „Laza K. Lazarević“ Šabac

⁴ Laboratorija za patološku i citološku dijagnostiku „Histolab“ Beograd

Key words

Cat scratch disease, *Bartonella henselae*, lymphadenopathy

Ključne reči

bolest mačjeg ogreba, *Bartonella henselae*, limfadenopatija

Apstrakt

Bolest mačjeg ogreba je benigno oboljenje koje se javlja nekoliko nedelja nakon ujeda ili ogreba mačke. Manifestuje se bezbolnom papulom na mestu kontakta, neretko opštim simptomima bolesti, a nakon nekoliko nedelja bolnim limfadenitisom. Teške forme bolesti javljaju se kod imunokompromitovanih pacijenata. Za postavljanje dijagnoze ključni su podaci o povredi dok se dijagnoza može potvrditi serumskim testom. Terapija je simptomatska i antibiotici su retko indikovani. Opisan slučaj bolesnice prikazuje traganje za etiologijom cervikalne limfadenopatije i pokazuje da na ovu retko opisivanu bolest treba misliti prilikom pojave limfadenopatija.

Etiologija

Rod *Bartonella* obuhvata male gram negativne bakterije. *B. henselae* je prepoznata danas kao izazivač dva klinička sindroma – bolesti mačjeg ogreba (Cat scratch disease – CSD) i diseminovane infekcije kod imunokompromitovanih pacijenata (1).

Definicija

CSD se karakteriše regionalnim limfadenitisom i limfadenopatijom nakon ujeda ili ogreba mačke (od kojeg može proteći od nekoliko nedelja do nekoliko meseci), a koja može trajati nedeljama ili mesecima (2).

Epidemiologija

Rezervoar infekcije su domaće mačke i psi infestirani buvama. (3,4) (*Ctenocephalides felis*). Prevalenca antitela na *B. henselae* kod mačaka u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) je od 14-50%. Kako su

bakterije roda *Bartonella* i hemotropne (5) jedna studija je utvrdila da je 41% kućnih mačaka imalo asimptomatsku intraeritrocitnu bakteriemiju (1, 3). Buve su vektor značajan prilikom zaražavanja mačaka (1,2) a postoje podaci u literaturi da mogu biti vektor pri prenošenju *B. henselae* i na čoveka (3,6). U najvećem broju slučajeva obolelima povrede nanose mačići (78%) i oko 60% obolelih su deca. Retko do pojave CSD može doći nakon ujeda psa (2).

Klinička slika

Tri do 10 dana nakon ogreba ili ujeda kod 60-90% slučajeva na mestu lezije razvija se eritematozna papula, retko pustula dijametra 0,5 – 1 cm koja postepeno prelazi u krustu i često dolazi do pojave regionalne limfadenopatije koja nastaje posle 2 nedelje (od 3 do 50 dana nakon ogreba), najčešće unilateralno u regiji limfne drenaže povrede - aksilarno, epitrohlearno, sub-

mandibularno, cervikalno, ingvinalno. Zahvaćenost više grupa limfnih nodusa često je znak multifokalne inokulacije ili sistemske diseminacije bolesti (7).

U početku nodusi su tvrdi i bolni, kasnije fluktuiraju sa mogućnošću formiranja fistula, a nisu retke ni stafilokokne superinfekcije. Opšti simptomi mogu pratiti kožne promene ili se javiti uz limfadenopatiju (groznica 32-60%, glavobolja 13%, anoreksija 14%).

Atipične manifestacije se javljaju u oko 5-14% slučajeva i obuhvataju Parinaud-ov okuloglandularni sindrom (konjuktivitis sa palpabilnim preaurikularnim limfnim nodusima) kod konjuktivalne inokulacije (6%)^(1,8). Druge neurološke manifestacije su encefalopatija, konvulzije, mijelitis, paraplegija, cerebralni arteritis (kod 2% pacijenata), pri čemu je komatozni oblik najčešći kod dece, a hepatosplenički granulomatozni oblik u manje od 1% slučajeva. Retke manifestacije su nodozni eritem, osteolitične lezije, trombocitopenična purpura. Teške forme bolesti se javljaju kod pacijenata sa AIDS-om. Kožne lezije i limfadenopatija se spontano povlače nakon 2-5 meseci nekada i duže (6-12 meseci kod 15%, preko 12 meseci kod 5% pacijenata) (1).

Dijagnostika

Za postavljanje dijagnoze najbitniji je podatak o kontaktu sa mačkom i prisustvo ogrebotina ili tragova ujeda.

Bakterija se može identifikovati PCR metodom i mikroskopski u preparatu uzetom iz limfnog čvora, moguće je i zasejavanje na bakterijske podloge ali su kulture retko pozitivne. Specifična AT mogu se izolovati kod 84% simptomatskih pacijenata⁽¹⁾. Ranije korišćeni kožni test na CSD⁽⁷⁾ zbog rizika od prenošenja virusa hepatitisa, HIV virusa i priona ima samo istorijski značaj (9).

Dijagnoza se može potvrditi nalazom antitela za *B. henselae* (mada test nema optimalnu senzitivnost ni specifičnost) ili PCR testiranjem uzoraka dobijenih aspiracionom biopsijom limfnog čvora (2).

Terapija

Prognoza je odlična osim u slučajevima težih oblika neurološke i hepatosplenične bolesti koji mogu imati smrtni ishod ili ostaviti sekvele. Terapija je konzervativna, lokalno tople obloge i analgetici, u slučaju fluktuacije limfnog čvora aspiracija iglom. Nema pouzdanih dokaza o efikasnosti antibiotske terapije i *in vitro* osetljivost se često ne podudara sa kliničkim odgovorom.

Empirijski se daju doksiciklin, ciprofloksacin, gentamicin. Ograničena klinička iskustva govore o efikasnosti terapije sa 5 mg/kg gentamicina podeljenoj u tri dnevne doze kod teških oblika bolesti (neurološki, hepatosplenički) (1).

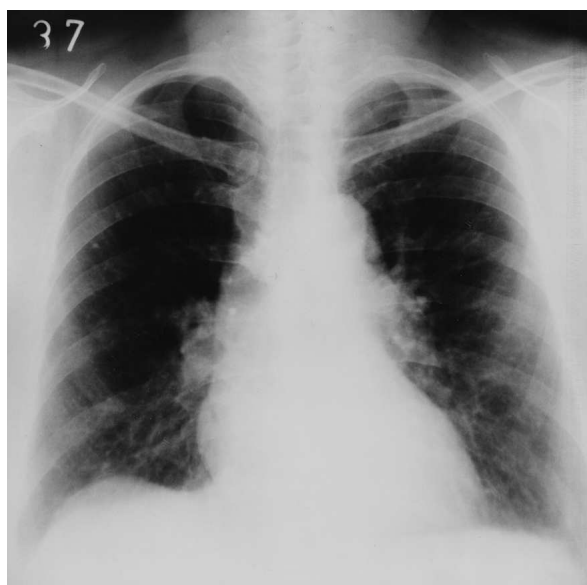
Diseminovani oblik bolesti se uglavnom javlja kod imunokompromitovanih pacijenata (1,10), najčešće kod pacijenata sa AIDS-om kada je CD4 ispod 11/ μ l. Najčešći oblik je bacilarna angiomasoza sa protuberantnim crvenim lezijama kože sa eritematoznim rubom, koje profuzno krvare prilikom povrede. Izražena vaskularizacija ovih lezija objašnjava se indukcijom patološke angiogeneze dejstvom *B. henselae*.⁽⁵⁾ Promene su veoma slične Kapoši sarkomu koji se odlikuje nešto ravnijim, purpurno crnim i ljubičastim promenama. Dijagnoza se potvrđuje biopsijom i Warthin Starry bojenjem.⁽¹¹⁾ Leče se eritromicinom 500 mg na 6 sati, doksiciklinom 100 mg na 12h, terapija traje najmanje 3 meseca. Za teže oblike bolesti daje se venski eritromicin ili doksiciklin sa rifampicinom ili gentamicinom 1,5 mg/kg iv na 8 ili 12h tokom 4 meseca (2).

Prikaz slučaja

Pacijentkinja se javila lekaru zbog bolnog uvećanja limfnog nodusa na vratu. U anamnezi pacijentkinja negira opšte simptome bolesti. Objektivno neposredno iznad levog sternoklavikularnog zgloba uočava se limfni nodus veličine oko 4 cm, palpatorno pokretan, čvrst i bolan sa više palpabilnih nodusa uz prednju ivicu levog sternokleidomastoidnog mišića, veličine oko 1,5 cm. Klinički nalaz po sistemima je uredan.

Zbog kliničke slike akutnog limfadenitisa započeta je antibiotska terapija eritromicinom (500 mg na 6h). Kako nije došlo do poboljšanja nakon sedam dana, učinjene su dalje kliničke pretrage.

Stomatološki i ORL pregled su bez patoloških nalaza. Laboratorijske analize su u granicama referentnih vrednosti osim povišenog holesterola i triglicerida, markeri zapaljenja nisu uvećani. Na rentgenskom snimku pluća uočen je nešto voluminozniji i lošije demarkiran levi hilus (slika 1) te je zakazana kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša.



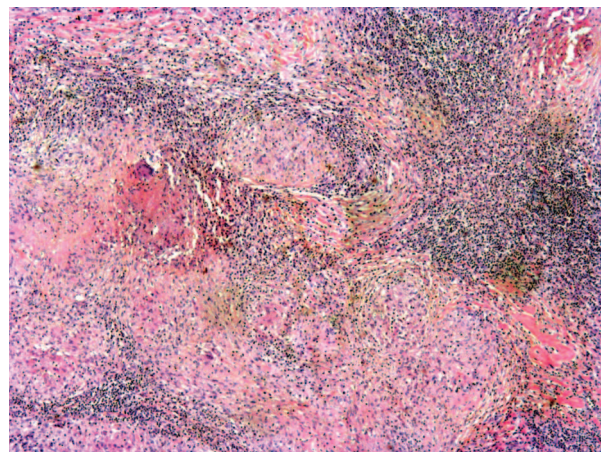
Slika 1 – Rentgenski snimak pluća pacijentkinje, uočava se voluminozniji levi hilus.

Urađena je ehosonografija (EHO) mekih tkiva vrata gde su uočeni retki reaktivni limfni nodusi submandibularno promera do 1 cm, levo jugularno pojedinačni reaktivni limfni čvorovi promera do 2 cm, a u distalnoj trećini lanca kružni i ovalni hipohogeni nodusi do 1.3 cm. Medijalno supraklavikularno sa leve strane prisutan je ovalan, lako lobuliran hipohogen limfni nodus promera 2,3 x 1,4 cm.

U dogovoru sa pacijentkinjom zakazana je ekscizija nodusa radi postavljanja definitivne dijagnoze. U patohistološkom nalazu u jednom uzorku prisutna je nekroza po tipu kazeozne, u drugom ne. U oba materijala su prisutne Langerhansove mnogojedarne ćelije – po mišljenju patologa potrebno je etiološki razmotriti tuberkulozu ali i sarkoidozu.

Dalje je urađena PPD proba 20mm (koja je bila pozitivna), ACE 40 (ref. vred. 8-52) i serumski Ca 2,26 (2.2-2.6) i Ca u 24h urinu 1,51 (2.5–7.5). Na kompjuterizovanoj tomografiji (CT) toraksa naglašen je perihilusni bronhovaskularni crtež sa paratrahealno i perikardinalno kalcifikovanim limfnim nodusima dijametra do 1,7 cm, paratrahealno i infrakardinalno pojedinačnim limfnim nodusima do 1,2 cm. Bronhopulmonalno limfni nodusi levo do 1,6, desno do 1,1 cm. U desnom lobusu jetre pojedinačni kalcifikati. U parenhimu slezine prisutne su pojedinačne kalcifikacije dijametra do 3 mm. Paraaortalno levo pojedinačni limfni nodusi, najveći u račvi aorte, dijametra 7 mm (slika 2).

Pošto je sarkoidozna etiologija, klinički, nakon daljih pretraga bila malo verovatna, urađena je revizija patohistološkog preparata specijalnim metodama bojenja u drugoj zdravstvenoj ustanovi radi potvrde (ili isključivanja) tuberkulozne etiologije. Nalaz revizije preparata: „Granulomi sa monojedarnim histiocitima sa pojedinačnim multinuklearnim ćelijama. U uzorku sa izraženijom nekrozom u nekrotičnim poljima se uočavaju manji apscesi koje okružuju palisadno raspoređeni histiociti, takode se nalaze fokusi plazmocita. Specijalnim metodama bojenja nije dokazano prisustvo gljivica ni acidorezistentnih bacila (slika 3). Isključuje se sarkoidozna i tuberkulozna etiologija, uzorak odgovara nalazu kod „bolesti mačjeg ogreba“(12) Pacijentkinja je potvrdila prisustvo mačeta u kući i navela da se ogrebotine i ujedi mačke često dešavaju.

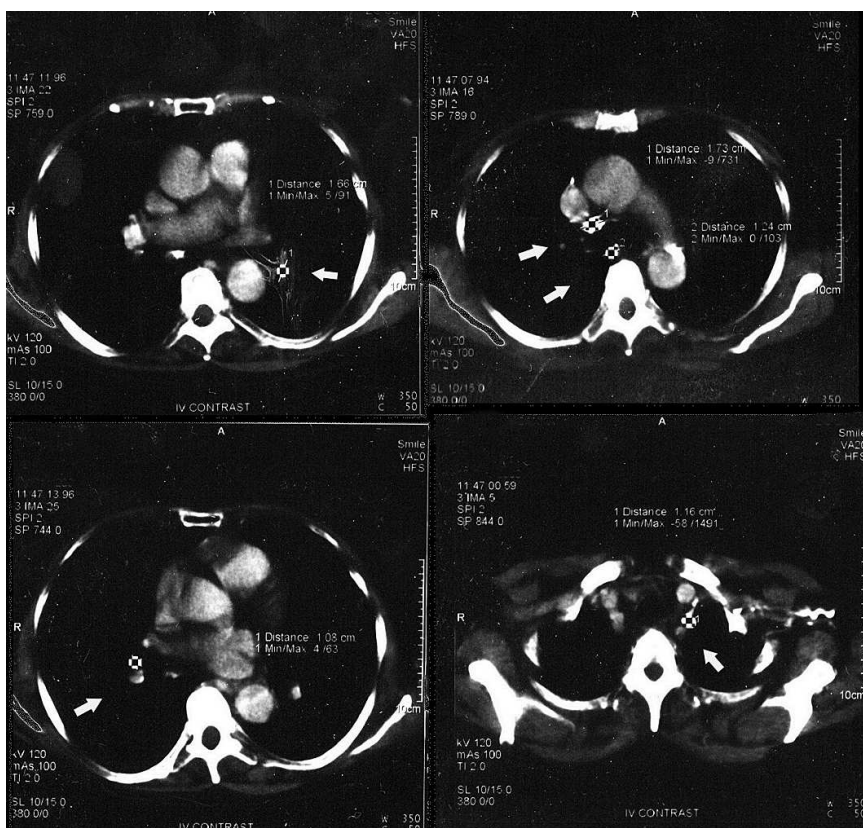


Slika 3 – Preparat limfnog čvora

Po postavljanju dijagnoze uključena je petodnevna terapija azitromicinom i pronizonom (20 mg dnevno tokom prvih mesec dana a potom 10 mg dnevno narednih mesec dana) na koju je došlo do regresije cervikalne limfadenopatije. Na kontrolnoj EHO vrata nakon 6 meseci nije bilo značajno uvećanih limfnih nodusa.

DISKUSIJA

Prikazan je slučaj bolesnice sa CSD, u kliničkoj slici prisutno je bolno uvećanje limfnih čvorova vrata, nije identifikovana papula na mestu ogreba ali je dobijen anamnestički podatak o prisustvu mačke u kući i ranijim ogrebotinama. U skladu sa kliničkom slikom bolest je tretirana kao akutni limfadenitis ali su neuspeh antibiotske terapije i uredni nalazi ORL i stomatološkog pregleda diktirali dalja ispitivan-



Slika 2 – Segmenti CT snimka toraksa sa prikazanim limfnim nodusima.

ja u pravcu identifikovanja etiologije limfadenopatije. Na ultrazvučnom pregledu vrata uočeni su za CSD uobičajeno hipohogeni nodusi (13) Rentgenski snimak pluća i prvi patohistološki nalaz usmerili su ispitivanje u pravcu tuberkulozne i sarkoidozne etiologije ali kako one nisu mogle biti potvrđene laboratorijski i klinički, urađena je revizija preparata koja je pokazala karakterističnu histološku sliku fokalne nekroze sa formacijom mikroapscesa sa periferno raspoređenim histiocitima (12) uz pomoć koje se, uz anamnestičke podatke, došlo do dijagnoze. Nalaz CT abdomena ukazao je na mogućnost postojanja diseminovanog oblika bolesti pošto granulomi jetre i slezine mogu kalcifikovati tokom nekoliko nedelja ili meseci (7, 14). Limfadenopatija uzrokovana CSD uobičajeno traje 1 – 2 meseca ali se opisuju i slučajevi kod kojih je perzistirala godinu i više dana. (15,4)

Pokazalo se da bolest mačjeg ogreba kao uglavnom bezazleno oboljenje može predstavljati veliku diferencijalno-dijagnostičku nedoumicu, simulirati prisustvo potencijalno težih oboljenja, čak i malignih osteolitičnih lezija (7) i dovesti do preterane upotrebe dijagnostičkih metoda ili nepotrebne hirurške intervencije. Nažalost, u većini laboratorija u Srbiji serumski test na antitela *B. henselae* nije dostupan, pa se dijagnoza mora postaviti samo na osnovu anamneze i kliničke slike ili isključivanjem drugih bolesti.

Zahvalnost

Posebnu zahvalnost za doprinos u izradi članka autori duguju prof. dr Slavici Knežević Ušaj.

Abstract:

Cat scratch disease is a benign disease that occurs several weeks after the cat bite or cat scratch, it manifests itself with painless papules at the site of contact and often with general symptoms of disease and after a few weeks with lymphadenitis. Severe form of disease occurs in immunocompromised patients. Key to the diagnosis is a history of cat scratch, the diagnosis can be confirmed by serum test. Therapy is symptomatic and antibiotics are rarely indicated.

This case report shows the search for the etiology of cervical lymphadenopathy and shows that this rarely described disease should be considered when diagnosing lymphadenopathy.

LITERATURA:

1) Beers MH, Berkow R. The Merck Manual (Seventeenth Edition) on CD ROM, 1999 by Merck & Co., Inc.

2) Spach DH, Darby E. Bartonella infections, including cat-scratch disease. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al. editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York, McGraw-Hill; 2008:987.

3) Dehio C.: Molecular and cellular basis of Bartonella pathogenesis. Ann Rev Microbiol, 2004, 58: 365-390.

4) Jacomo V, PJ Kelly, and D Raoult, Natural History of Bartonella Infections (an Exception to Koch's Postulate), 2002. Clin Diag Lab Immun, 9:8-18.

5) Minnick MF, Battisti JM. Pestilence, persistence and pathogenicity: infection strategies of Bartonella. Future Microbiology, 2009;4(6):743-758.

6) Higgins JA, Radulovic S, Jaworski DC, Azad AF Acquisition of the cat scratch disease agent Bartonella henselae by cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae). J Med Entomol. 1996;33:490-5.

7) Hopkins K.L., Simoneaux S.F., Patrick L.E., Wyly J.B., Dalton M.J., Snitzer J.A.: Imaging manifestations of cat-scratch disease. AJR Am J Roentgenol, 1996, 166: 435-438.

8) Kerkhoff FT, Bergmans AM, van Der Zee A, Rothova A Demonstration of Bartonella grahamii DNA in ocular fluids of a patient with neuroretinitis. J Clin Microbiol. 1999;37:4034-8.

9) Cunha AB, Chief Editor, Nervi JS, Ressler RA, Drayton JR, Kapila R. Cats cratch disease [monograph on the Internet]. Medscape from WebMD; 2011 [cited 2012 May 14]. Available from:

<http://emedicine.medscape.com/article/214100-workup#aw2aab6b5b2>

10) Resto-Ruiz S, Burgess A, Anderson BE. The role of the host immune response in pathogenesis of Bartonella henselae. DNA and Cell Biology. 2003;22(6):431-440.

11) Hofman P, Raspaldo H, Michiels JF, Garnier G, Santini J. Bacillary angiomatosis of the oral cavity in AIDS. A differential diagnosis of mucosal Kaposi's sarcoma. Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale. 1993;94(6):375-378.

12) Vermi W, Facchetti F, Riboldi E, et al. Role of dendritic cell-derived CXCL13 in the pathogenesis of Bartonella henselae B-rich granuloma. Blood. 2006;107(2):454-462.

13) A. Schietecattel, M. Shahabpour, F.M. Vanhoenacker, A. Goossens, N. Pouliart, F. Machiels et al. An unusual case of cat-scratch disease of the knee: case report and differential diagnosis. JBR-BTR, 2007, 90: 391-394

14) Lamps LW, Scott MA. Cat-scratch disease: historic, clinical, and pathologic perspectives. Am J Clin Pathol. 2004 Jun;121 Suppl:S71-80.

15) Manfredi R., Sabbatani S. Bartonellosis: Suggestive Case Reports in Adult and Pediatric Patients and Therapeutic Issues. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2006; 10(6):411-415.