

Case report | Prikaz bolesnika

Mnogobrojna lica bolesti mačjega ogreba – prikaz četiri bolesnika

The Many Faces of Cat Scratch Disease – A Report of Four Cases

Samira Knežević¹, Mari Rončević-Filipović^{1,2}, Lari Gorup¹, Đurđica Cekinović-Grbeša^{1,2}, Ivica Pavić^{1,2}, Biserka Trošelj Vukić^{1,2}, Irena Slavuljica^{1,2}

¹ Klinika za infektivne bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska

² Katedra za zarazne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Hrvatska

Ključne riječi:

bolest mačjeg ogreba
limfadenitis
liječenje

Keywords:

cat scratch disease
lymphadenitis
treatment

Primljeno: 08-08-2020

Received: 08-08-2020

Prihvaćeno: 06-09-2020

Accepted: 06-09-2020

✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Irena Slavuljica, dr. med., infektolog
Katedra za zarazne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u
Rijeci, Krešimirova 43, 51000 Rijeka
E-mail: irena.slavuljica@uniri.hr

Sažetak

Bolest mačjeg ogreba (BMO) infekcija je uzrokovana Gram negativnom, fakultativno intracelularnom bakterijom *Bartonella henselae*. Glavni rezervoar infekcije je mačka i oko 75% bolesnika ima podatak o ogrebu ili ugrizu mačke u anamnezi. Rjeđe se infekcija javlja u kontaktu s psom, posredovano mačjom buhom ili neizravnim kontaktom oštećene kože ili sluznice s površinom kontaminiranom mačjom slinom. Infekcija može proći asimptomatski, ali se i prezentirati spektrom kliničkih manifestacija. U 85–90% bolesnika radi se o klasičnoj BMO s kožnom lezijom i samoograničavajućim, regionalnim limfadenitisom dok ostale, rjeđe kliničke manifestacije, mogu zahvatiti gotovo svaki organ i organski sustav. Prikazujemo četiri bolesnika s BMO liječenih u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka te raspravljamo o dijagnostičkim i terapijskim izazovima ove bolesti.

Summary

Cat scratch disease (CSD) is an infection caused by the Gram negative, facultative intracellular bacteria *Bartonella henselae*. The main reservoir of the infection is cat and about 75% of the patients have a cat scratch or a bite in anamnesis. Rarely, infection results from exposure to dogs, cat fleas or from contact with cat saliva through broken skin or mucosal surfaces. Infection can be asymptomatic or present with a number of clinical manifestations. In vast majority (85–90%) of the patients CSD presents as a cutaneous lesion and self-limiting, regional lymphadenitis near the site of organism inoculation, other seldom manifestations, however, can include virtually every organ and organ system. We present four patients with CSD treated at the Clinical Hospital Center Rijeka and discuss diagnostic and therapeutic challenges of the CSD.

Uvod

Bolest mačjeg ogreba (BMA) prezentira se najčešće samoograničavajućom, regionalnom limfadenopatijom. Uzročnik, *B. henselae*, je fakultativno intracelularna bakterija čiji je glavni rezervoar mačka. Više od 90% slučajeva infekcije ima pozitivnu anamnezu o kontaktu s mačkom dok se u 75% slučajeva radi o mačjem ogrebu ili ugrizu^[1-2]. Infekcija može proći asimptomatski, ali se i prezentirati širokim spektrom kliničkih manifestacija. Kod 85–90% bolesnika radi se o klasičnoj BMO s kožnom lezijom, regionalnim limfadenitisom dok ostale, rjeđe kliničke manifestacije, mogu zahvatiti gotovo svaki organ i organski sustav. Do sada su dobro poznate i opisane očne, neurološke, muskuloskeletne manifestacije te vrućica nejasnog uzroka (VNU) sa zahvaćanjem visceralnih organa, poglavito jetre i slezene. Infekcija *B. henselae* može uzrokovati endokarditis negativne hemokulture, a ostale rijetke manifestacije su pneumonija, pleuritis, septički šok, trombocitopenična purpura i hiperkalcemija^[3,4]. Prikazujemo četiri bolesnika s BMO liječenih u Klinici

za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka te raspravljamo o dijagnostičkim i terapijskim izazovima ove bolesti.

Prikazi bolesnika

1. Limfadenitis aksile

U travnju 2015. godine hospitalizirana je prethodno zdrava 34-godišnja bolesnica s bolnim limfadenitisom lijeve aksilarne jame, malaksalošću i znojenjem u trajanju od tri mjeseca. Dva tjedna prije hospitalizacije, ultrazvukom (UZV) je verificirano nekoliko značajno uvećanih, hipoehogenih, nekrotičnih limfnih čvorova u lijevoj aksili, a sadržaj najvećeg čvora (63x49 mm) je aspiriran. Nalaz citološke punkcije ukazivao je na supurativnu upalu, a kultura punktata je ostala sterilna. Do hospitalizacije, limfadenitis je dodatno napredovao. U epidemiološkoj anamnezi doznalo se kako je bolesnica nastanjena na otoku Rabu te ima dvije kućne mačke koje su je višekratno ogreble. Kod prijema na unutarnjem rubu lijeve aksile palpirla se fluktuiraju-

ća tvorba (oko 8x6 cm) uz diskretan eritem nadležice kože, a ostali klinički status je bio neupadan. Primarne kožne lezije više nije bilo. U laboratorijskim nalazima zabilježeni su povišeni parametri upale (L 10 x10⁹/L, neutrofilni 78 %, SE 60 mm/3.6 ks, CRP 20 mg/L) uz uredne ostale rutinske laboratorijske nalaze. Serološki (IFA) je potvrđena infekcija *B. henselae* (IgM pozitivan 40, IgG pozitivan >512). Budući da je nakon iglene biopsije limfadenitis napredovao, učinjene su incizija i drenaža limfnog čvora. Provedeno je antimikrobno liječenje azitromicinom tijekom pet dana na što je uslijedio klinički oporavak.

2. Limfadenitis vrata, neuroretinitis i serozni meningitis

U ožujku 2015. godine zbog febriliteta do 39,5°C, glavobolje i opće slabosti hospitaliziran je 18-godišnji bolesnik. Razbolio se deset dana pred prijem, a od trećeg dana bolesti zamijetio je smanjenje oštine vida na desno oko. Dva mjeseca unatrag napipao je oteklinu zatiljno, a do aktualne se bolesti osjećao zdravim. Iz epidemiološke se anamneze doznalo da živi na otoku Rabu te ima mačku koja ga je višekratno ogrebla. Kod prijema je bio afebrilan, desno okcipitalno palpирao se bezbolan, uvećan limfni čvor (oko 3 cm), a ostatak kliničkog statusa je bio uredan. Izuzev blago povišenog CRP-a (20 mg/L), rutinski laboratorijski nalazi bili su uredni. U cerebrospinalnom likvoru nađena je mononuklearna pleocitoza (L 44 x10⁶ /L), uz uredan biokemijski nalaz likvora i normalnu funkciju hematolokvorne barijere. UZV pregledom vrata, obostrano je nađen veći broj, po UZV karakteristikama, reaktivnih limfnih čvorova, najveći okcipitalno desno (20x5 mm) s citološkim nalazom hiperplazije limfnog čvora. Pregledan je od strane oftalmologa, a na očnoj je pozadini zabilježen edem papile desnog oka sa zamagljenim rubovima, krvarenjima i zvjezdastim makularnim eksudatima („macular star”). Serološki (IFA) je potvrđena infekcija *B. henselae* (IgM negativan, IgG pozitivan >512). Liječenje je provedeno doksiciklinom i rifampicinom tijekom šest tjedana, u tijeku kojeg je uslijedio potpuni klinički oporavak uz uredan nalaz očne pozadine šest mjeseci od početka bolesti.

3. Limfadenitis prepone i artritis lijevog ramena

U kolovozu 2019. godine, ambulantno je liječen 58-godišnji bolesnik zbog vrućice do 39°C, bolne otekline u lijevoj preponi i bolova u lijevom ramenu. Od liječnika obiteljske medicine započeto je liječenje koamoksiklavom. Izuzev šećerne bolesti tip II u terapiji bio je bez drugih komorbiditeta. Radi se o bolesniku s Raba koji je prije početka bolesti radio u vrtu, pri čemu

se ogrebao u predjelu lijeve potkoljenice. Nije imao mačku, ali je naveo kako u vrtu u kojem je radio ima mačaka. Kod pregleda bolesnik je bio subfebrilan, u lijevoj preponi palpирala se bolna oteklina veličine oko 5 cm, na lijevoj potkoljenici vidjelo se nekoliko površnih ogrebotina bez vanjskih znakova infekcije. Lijevo rame doimalo se blago otečeno, a kretanje u zglobu bile su ograničene zbog boli. Ostali klinički status bio je uredan. U laboratorijskim nalazima zabilježeni su blaže povišeni parametri upale i angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) (SE 43 mm/3.6 ks, L 10 x10⁹/L, neutrofilni 51 %, CRP 83 mg/L, ACE 88,2 U/L (N 20-70)), dok su ostali rutinski laboratorijski nalazi bili uredni. Ultrazvučno je lijevo ingvinalno viđeno nekoliko uvećanih limfnih čvorova (najveći 10x40 mm) prema ehokarakteristikama reaktivnog izgleda. Učinjena je punkcija najvećeg limfnog čvora, a citološki nalaz ukazivao je na granulomatoznu upalu. U tijeku bolesti pregledan je od strane imunologa i diferencijalno dijagnostički postavljena je sumnja na sarkoidozu. Antimikrobna terapija započeta je koamoksiklavom, a nastavljena azitromicinom tijekom pet dana i trimetoprim-sulfometoksazolom tijekom deset dana uz nesteroidne antireumatike (NSAR). Naknadno pristiglim nalazom serologije (IFA) dokazana je infekcija *B. henselae* (IgM pozitivan > 160, IgG pozitivan > 512). Uz antimikrobnu terapiju i NSAR, potpuna regresija simptoma bolesti uslijedila je nakon šest mjeseci.

4. Diseminirana bartoneloza kod bolesnika s transplantiranom jetrom

U travnju 2015. godine, hospitaliziran je 59-godišnji bolesnik zbog febriliteta do 40°C, popraćenog zimicom i tresavicom, profuznim, noćnim znojenjem i općom slabosti u trajanju od osam dana. Radilo se o bolesniku kojemu je dvije godine ranije transplantirana jetra zbog terminalne faze alkoholne ciroze, a bolovao je i od arterijske hipertenzije i IgA nefropatije. U terapiji je uzimao ciklosporin i mofetilmikofenolat te antihipertenzive. U epidemiološkoj anamnezi naveo je kontakt s vlastitom mladom mačkom koja ga je i ogrebla. Kod prijema bolesnik je bio febrilan, klonuo, dehidriran, a izuzev velike postoperativne ventralne hernije, ostali klinički status bio je neupadan. Laboratorijske nalaze izvan referentnih vrijednosti činili su SE 82 mm/3.6 ks, trombociti 90 x10⁹/L, CRP 97 mg/L, urea 5,8 mmol/L, kreatinin 119 umol/L, bilirubin 30 umol/L, GGT 86 U/L, LDH 307 U/L, razina ciklosporina C0' 44,1 (terapijski interval 83-166). Hemokulture i urinokultura ostale su sterilne, CMV DNA u plazmi nije detektirana, dok je u urinu detektirano 1280 kopija/ml. RTG grudnih organa bio je uredan, a UZV pregledom trbuha verificirana je jetra uredne veliči-

ne i položaja s hipodenznim arealom veličine 11 mm („otvorene etiologije”) i uvećana slezena (150 mm). UZV pregledom perifernih limfnih čvorova nađeni su difuzno umnoženi, prema ehokarakteristikama i citološkom nalazu, reaktivni limfni čvorovi. Višeslojnom kompjutoriziranom tomografijom (MSCT) toraksa i abdomena te magnetskom rezonancom (MR) abdomena verificirani su umnoženi medijastinalni i mezenterijalni limfni čvorovi, splenomegalija (173 mm), uz žarišne hipodenzne lezije jetre i slezene. Radiološki je nalaz, u prvom redu, sugerirao promjene u sklopu limfoma ili sekundarizama, a manje vjerojatno infektivne ili granulomatozne etiologije. Liječenje je započeto koamoksiklavom i ciprofloksacinom, tijekom kojeg je od sedmog dana postao afebrilan, uz poboljšanje općeg stanja. Serološki (IFA) potvrđena je recentna infekcija *B. henselae* (IgM pozitivan >80, IgG pozitivan >512). Liječenje je nastavljeno doskiciklinom tijekom naredna tri mjeseca. Provedenom terapijom postignuta je potpuna klinička, laboratorijska i radiološka regresija bolesti.

Rasprava

Prikazali smo četiri bolesnika s različitim kliničkim manifestacijama BMO. Svi su bolesnici imali pozitivnu anamnezu kontakta s mačkom; kod tri bolesnika radilo se o izravnom kontaktu, odnosno o mačjem ogrebu, dok je kod četvrtog bolesnika vjerojatan posredan kontakt. Svi su bolesnici imali limfadenitis i kod svih je infekcija potvrđena nalazima seroloških testova (IFA). Molekularna dijagnostika (PCR), koja bi dodatno učvrstila dijagnozu, nije učinjena obzirom da se ista ne radi u našoj ustanovi. Zanimljivo je i da su sva četiri bolesnika nastanjena na otocima Primorja (troje na otoku Rabu i jedan na Cresu).

Kod prve se bolesnice radilo o najčešćoj manifestaciji, klasičnoj bolesti BMO koja se prezentira kožnom lezijom i regionalnim limfadenitisom u bolesnika s ogrebom ili drugim kontaktom s mačkom. Iako se

najčešće viđa u djece i adolescenata (u 80% slučajeva bolesnici su mlađi od 21 godine), opisana je u svim dobnim skupinama^[1-2]. Primarna lezija (eritematozna papula, rjeđe pustula), glavna je kožna manifestacija, koja se pojavljuje unutar deset dana od kontakta i nestaje nakon 1-3 tjedna. Među ostalim rjeđe opisanim kožnim manifestacijama su i prolazni makulopapulozni osip, nodozni i multiformni eritem te trombocitopenična purpura zbog čega je kod evaluacije ovih stanja u diferencijalnu dijagnozu potrebno uključiti *B. henselae*^[3-5]. Regionalni se limfadenitis pojavljuje obično dva tjedna (7-60 dana) od inokulacije. Opći su simptomi (vrućica, slabost, umor) prisutni u oko 30% bolesnika, a rjeđe su prisutni inapetencija, glavobolja i splenomegalija. Regionalni limfadenitis je glavno obilježje BMO, a najčešće su zahvaćeni aksilarni, epitrohearni, cervikalni, supraklavikularni i submandibularni limfni čvorovi^[3-4]. Zahvaćeni limfni čvorovi u početku su napeti i bolni, često uz eritem nadležne kože, dok su u kasnijim fazama mekani uz pojavu supuracije u 10-15% slučajeva. Uglavnom se radi o solitarnoj, a katkad i višestrukoj limfadenopatiji iste regije, dok je generalizirana limfadenopatija rijetka. Do spontane rezolucije dolazi obično unutar šest mjeseci, no opisani su slučajevi perzistencije limfadenopatije do tri godine^[1,6-7].

Očne manifestacije javljaju se u 5-10% bolesnika s BMO, a uključuju Parinaudov sindrom, neuroretinitis, papilitis, optički neuritis i fokalni retinokorioiditis. Neuroretinitis, koji se javlja 2-4 tjedna nakon infekcije, prezentira se iznenadnim jednostranim (rjeđe obostranim), bezbolnim smanjenjem oštine vida sve do sljepoće, obično nakon prodromalne febrilne bolesti. Pregledom očne pozadine nađe se otok optičkog diska i patognomonična „macular star” formacija uzrokovana taloženjem eksudata bogatog lipidima u mrežnicu^[8-10]. *B. henselae* je najčešći infektivni uzročnik neuroretinitisa. Ostali infektivni i neinfektivni uzroci navedeni su u Tablici 1.

TABLICA 1. KLINIČKE MANIFESTACIJE BOLESNIKA S BOLESTI MAČJEG OGREBA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

TABLE 1. CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE PATIENTS WITH CAT SCRATCH DISEASE AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

	Pacijent 1	Pacijent 2	Pacijent 3	Pacijent 4
Dob	34	18	58	59
Spol	Ž	M	M	M
Komorbiditet	Ne	Ne	Šećerna bolest tip 2	Ortotropna transplantacija jetre, arterijska hipertenzija, IgA nefropatija
Kontakt s mačkom	Da	Da	Vjerojatan	Da
Klinička prezentacija	Aksilarni limfadenitis	Mutan vid, glavobolja, nugalna limfadenopatija	Ingvinalna limfadenopatija, bol u lijevom ramenu	Vrućica nejasnog uzroka (VNU)

Opći simptomi	Malaksalost, znojenje	Vrućica	Vrućica	Vrućica, opća slabost, profuzno noćno znojenje.
Nalazi	SE 60 mm/3.6ks, L 10 x10 ⁹ /L, CRP 20 mg/L Citološka analiza LČ: supurativna upala	CRP 20 mg/L, CSL: 44 L (100% mononukleari) Citološka analiza LČ: reaktivna hiperplazija	SE 43 mm/3.6ks, L 10 x10 ⁹ /L, CRP 83 mg/L, ACE 88,2 U/L Citološka analiza LČ: granulomatozna upala	SE 82.mm/3.6ks, CRP 97 mg/L, trombociti 90 x10 ⁹ /L, limfadenopatija, splenomegalija, žarišne lezije jetre i slezene
Diferencijalna dijagnoza	bakterijski limfadenitis (<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>), mikobakterijski limfadenitis (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , netuberkulozne mikobakterije), virusni limfadenitis (EBV,CMV, HIV), <i>Toxoplasma gondii</i> , drugi rijetki uzročnici: <i>Nocardia species</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Yersinia pestis</i> . Neinfektivni uzroci: limfom, sarkoidoza, Kikuchi bolest, metastaze	Infektivni uzroci neuroretinitisa: herpes virusi, HIV, tuberkuloza, toksoplazmoza, sifilis, Lajmska bolest, influenza, mumps, Virus zapadnog Nila, toksokaroza. Neinfektivni uzroci neuroretinitisa: sarkoidoza, sistemski lupus eritematosus (SLE) i dr. autoimune bolesti upalna bolest crijeva, paraneoplastični sindrom	Sarkoidoza, reumatoidni artritis (RA) sistemski eritemski lupus (SLE) i druge autoimune bolesti	FUO u bolesnika s transplantiranim solidnim organima uključuje veliki broj neinfektivnih i infektivnih uzročnika, kao što su: HSV 1 i 2, EBV, CMV, HHV 6, gljivične infekcije, toksoplazmoza, histoplazmoza, tuberkuloza, infekcije atipičnim mikobakterijama, visceralna lišmanijaza, diseminirana mikroporidioza, diseminirana strongiloidioza, limfom povezan s EBV virusom i drugi. Najčešći neinfektivni uzroci su: odbacivanje transplantata, maligne bolesti, adrenalna insuficijencija i vrućica uzrokovana lijekovima.
Serologija na <i>Bartonella henselae</i> (IFA)	Pozitivna	Pozitivna	Pozitivna	Pozitivna
Dijagnoza	Aksilarni limfadenitis	Neuroretinitis i serozni meningitis	Ingvinalni limfadenitis i artritis ramena uzrokovani bartonellom <i>henselae</i>	Diseminirana infekcija bartonellom <i>henselae</i> kod bolesnika s transplantiranim solidnim organom
Liječenje	Azitromicin 1x500 mg prvi dan, 1x250 mg naredna 4 dana (incizija i drenaža sadržaja LN)	Doksiciklin 2x100 mg + rifampicin 2x300 mg tijekom 6 tjedana	Koamoksiklav 2x1 g p.o. i levofloksacin, 1x500 mg p.o. 2 tjedna, azitromicin 1x500 mg p.o. prvi dan, potom 1x250 mg p.o. 4 dana	Koamoksiklav 3x1,2g i.v. i ciprofloksacin 2x400 mg i.v. 2 tjedna, doksiciklin 2x100 mg 3 mjeseca
Ishod	Izlječenje	Izlječenje	Izlječenje	Izlječenje

Najčešća je neurološka manifestacija bartone-loze encefalopatija, koja se javlja u 2-3% bolesnika s BMO^[11-15]. Obično započinje 1-6 tjedana nakon limfadenitisa, a obilježena je naglim nastupom kvalitativnog i/ili kvantitativnog poremećaja stanja svijesti. Konvulzije se registriraju u oko polovice bolesnika, dok su žarišni neurološki ispadi uzrokovani cerebralnim vaskulitisom rjeđi. U oko 30% bolesnika nalaz CSL je blago i nespecifično promijenjen, a elektroencefalogram (EEG) je promijenjen u oko 80% slučajeva, najčešće difuzno usporen^[16]. Neuroradiološke su pretrage, uglavnom, uredne. Prognoza je u pravilu dobra, vrlo rijetko zaostaju neurološke posljedice. Ostale, neurološke manifestacije BMO su transversalni mijelitis, radikulitis i cerebelarna ataksija. Serozni je meningitis izuzetno rijetka neurološka manifestacija infekcije *B. henselae* i do sada je opisano svega nekoliko slučajeva. Lucey i sur. opisali su slučaj seroznog meningitisa u

imunokompetentnog bolesnika, a Wong i sur. opisali su dva bolesnika, od kojih je jedan bio HIV pozitivan. Pinto i sur. opisali su bolesnika s limfadenitisom aksile, seroznim meningitisom i neuroretinitisom slične kliničke prezentacije i likvorskog nalaza kao naš, aktualno prikazan, bolesnik. Dijelimo mišljenje spomenutih autora, da je serozni meningitis manifestacija koja se vjerojatno javlja češće nego što se dijagnosticira, odnosno opisuje^[12].

Muskuloskeletne manifestacije BMO, dugo su smatrane rijetkima i slabo su klasificirane, iako se javljaju u oko 10% bolesnika s BMO i mogu biti kroničnog tijeka. Ove se manifestacije češće javljaju kod bolesnika starijih od 20 godina, a uključuju mialgiju, artropatiju (artralgija i/ili artritis) i osteomijelitis. Artropatija je najčešće simetrična, zahvaća velike i srednje zglobove, a češće se javljala rano u tijeku bolesti, kod osoba ženskog spola i onih s nodoznim eritemom. Za razliku od

reaktivnog artritisa, koji se pojavljuje 1-4 tjedna nakon genitourinarne infekcije ili gastroenterokolitisa, artropatija povezana s BMO javlja se istovremeno s limfadenitisom. Stoga, Maman i suradnici zaključuju kako artropatija u BMO spada u skupinu artropatija povezanih s infekcijom poput, primjerice, artropatije u lajmskoj bolesti^[17-18]. Kod našeg se bolesnika radilo o srednje teškoj artropatiji, koja se javila u početku bolesti i trajala je šest mjeseci. Zbog trijasa granulomatoznog limfadenitisa, artritisa i povišenih vrijednosti ACE, kod našeg je bolesnika razmatrana dijagnoza sarkoidoze, koja je imunološkom i pulmološkom obradom isključena. Obzirom da ACE stvaraju epiteloidne stanice i makrofagi u granulomima, povišene razine u serumu mogu se naći u različitim granulomatoznim neinfektivnim i infektivnim upalnim bolestima. Nije poznato u kojoj se mjeri nađe povišen ACE u BMO^[19-20].

Afekcija visceralnih organa, najčešće jetre i slezene, rijetka je manifestacija bartoneloze koja se češće viđa kod djece. Prezantira se vrućicom, bolovima u trbuhu i gubitkom težine. Klinički je prisutna hepatomegalija i/ili splenomegalija uz većinom odsutnu regionalnu limfadenopatiju. Radiološkom se obradom u ovim organima nađu žarišne lezije (hipoehogene odnosno hipodenzne), koje odgovaraju apscesima i nekrotizirajućim granulomima^[8]. Za razliku od imunokompetentnih bolesnika kod kojih se BMO najčešće prezentira lokaliziranim, jednostranim limfadenitisom, kod imunokompromitiranih bolesnika radi se o spektru kliničkih manifestacija, najčešće s diseminacijom. Kod bolesnika s HIV infekcijom, osobito onih s brojem CD4 limfocita T <100 / μ L, infekcija *B. henselae* može se prezentirati bacilarnom angiomasom – peliozom koja je karakterizirana vaskularno-proliferativnim lezijama najčešće kože i limfnih čvorova (angiomasom), a ponekad jetre i/ili slezene (pelioza). Tijek infekcije *B. henselae* nije dobro poznat kod bolesnika s transplantiranim solidnim organima. Psarros i suradnici analizirali su 29 bolesnika s transplantiranim solidnim organom, kojima je potvrđena infekcija *B. henselae*. Glavni je rizični faktor infekcije, kod svih bolesnika (za koje su postojali podaci), bio kontakt s mačkom. Dvije trećine bolesnika imalo je diseminiranu bolest, koja je kod dva bolesnika završila smrtnim ishodom zbog endokarditisa. Kod našeg se bolesnika (koji je ujedno i prvi transplantirani bolesnik s diseminiranom bartonelozom opisan u Hrvatskoj) radilo o diseminiranoj bolesti koja se prezentirala vrućicom nejasnog uzroka s generaliziranom limfadenopatijom, splenomegalijom te žarišnim lezijama jetre i slezene. Za postavljanje sumnje na bartonelozu od presudnog značaja bio je podatak o kontaktu s mačkom, a dijagnoza je postavljena pozitivnim nalazom serologije

(IFA), uz prethodno isključenje niza drugih mogućih uzroka vrućice nejasnog uzroka kod transplantiranih bolesnika^[5].

Kako je već spomenuto, klinička sumnja na BMO postavlja se na temelju tipične kliničke slike i epidemiološke anamneze o kontaktu s mačkom. *Bartonella spp.* su aerobne bakterije vrlo zahtjevne za kultivaciju te ako se smatra da se radi o bartonelozi, o tome je potrebno obavijestiti mikrobiološki laboratorij. Budući da rastu sporo u slučaju suspektne bartoneloze, vrijeme inkubacije potrebno je produžiti na 4-6 tjedana^[13-14]. U ranoj se fazi limfadenopatije bartonele mogu naći i u tkivnim preparatima bojanim srebrom po Warthin-Starryu, dok u kasnijim fazama prevladava granulomatozna upala. Molekularnim metodama (PCR) dokazuju se bartonele iz tkiva, krvi i dr. tjelesnih tekućina. PCR je visokospecifičan, no osjetljivost testa je nezadovoljavajuća (40-76 %), zbog čega je on koristan u slučajevima kada je dijagnoza visokosuspektna, a ne može se potvrditi drugim metodama. Serološke metode ključne su za postavljanje dijagnoze. Najčešće korištena serološka metoda u dijagnostici *B. henselae* je dokaz protutijela testom indirektno imunofluorescencije (engl. immunofluorescence assay, IFA). Akutna infekcija potvrđuje se serokonverzijom ili četverostrukim porastom titra protutijela u parnim serumima odnosno titrom IgG-a 512 ili više u jednom serumu^[13-14]. Citološkom i patohistološkom analizom zahvaćenog limfnog čvora nađe se reaktivna hiperplazija, a u kasnijim fazama granulomatozna upala (s ili bez nekroze) ili supurativna upala.

Diferencijalna je dijagnoza opisanih kliničkih manifestacija BMO široka i uključuje brojne infektivne i neinfektivne uzroke (Tablica 1).

Liječenje se preporučuje kod svih bolesnika s BMO kako bi se skratilo trajanje bolesti i spriječile komplikacije. Lijek izbora BMO, koja se prezentira limfadenitisom, je azitromicin tijekom pet dana, a u slučaju izostanka kliničkog odgovora, liječenje azitromicinom se može ponoviti uz dodatak rifampicina. U liječenju neuroloških i očnih manifestacija preporučuje se doksiciklin (2x100 mg) uz rifampicin (2x300 mg) tijekom 10-14 dana, dok se kod neuroretinitisa ista terapija preporučuje tijekom 4-6 tjedana. Uz navedenu antimikrobnu terapiju, neki autori preporučuju liječenje kortikosteroidom (prednizon 1 mg/kg tijekom dva tjedna uz postupno smanjenje doze)^[22]. Za liječenje muskuloskeletnih manifestacija ne postoje jasne preporuke. S obzirom na usporedbu ove artropatije s artropatijom kod lajmske bolesti mišljenja smo da bi se smjernice liječenja artritisa koji uzrokuje *B. burgdorferi* mogle primijeniti u liječenju artropatije koji uzrokuje *B. henselae*. Za liječenje diseminirane bartoneloze (VNO/

bolest jetre i slezene) preporučuje se kombinacija azitromicina (1x500 mg) i rifampicina (2x300 mg), alternativno rifampicina i gentamicina, tijekom 10-14 dana, a dobra iskustva opisana su i monoterapijom azitromicinom 1x500 mg tijekom 5 dana^[23]. Za liječenje endokarditisa uzrokovanog *B. henselae* preporučuje se kombinacija gentamicina (1mg/kg tjelesne težine u tri pojedinačne dnevne doze) i doksiciklina (2x100 mg p.o./ i.v.) tijekom dva tjedna uz nastavak monoterapije doksiciklinom tri mjeseca odnosno šest tjedana nakon kardiokirurškog zahvata u slučaju zamjene zahvaćenog zaliska^[24].

Obzirom da ne postoje preporuke izbora antimikrobnog lijeka i duljine liječenja u bolesnika s transplantiranim solidnim organima, čini se razumnim u tom slučaju primijeniti smjernice liječenja bartoneloze u bolesnika s HIV infekcijom. U liječenju se preporučuje doksiciklin, a slučaju bakterijemije doksiciklinu potrebno je dodati gentamicin, a u težim slučajevima i rifampicin. Optimalno trajanje liječenja ovih bolesnika nije poznato, ali većina autora preporučuje liječenje tijekom 4 mjeseca ili duže^[5,24].

LITERATURA

- [1] Anderson BE, Neuman MA. Bartonella spp. as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev. 1997;10:203-19.
- [2] Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, Ohno K, Murano I. Bartonella henselae infection from a dog. Lancet. 1998;352:1682.
- [3] Marra CM. Neurologic complications of Bartonella henselae infection. Curr Opin Neurol. 1995;8(3):164-169.
- [4] Mazur-Melewska K, Jończyk-Potoczna K, Mania A, et al. The significance of Bartonella henselae bacterias for oncological diagnosis in children. Infect Agent Cancer. 2015;10:30.
- [5] Psarros G, Riddell J 4th, Gandhi T, Kauffman CA, Cinti SK. Bartonella henselae infections in solid organ transplant recipients: report of 5 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2012;91(2):111-121.
- [6] Moriarty RA, Margileth AM. Cat scratch disease. Infect Dis Clin North Am. 1987;1(3):575-590
- [7] Carithers HA. Cat-scratch disease. An overview based on a study of 1,200 patients. Am J Dis Child. 1985;139(11):1124-33.
- [8] Arisoy ES, Correa AG, Wagner ML, Kaplan SL. Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment. Clin Infect Dis. 1999;28(4):778-784.
- [9] Ak R, Doganay F, Akoglu EU, Ozturk TC. A challenging differential diagnosis of optic neuropathy in ED: CSD. BMJ Case Rep. 2015;2015:bcr2015210252.
- [10] Simões Ferreira S, Andreia Ribeiro A, Neves F. et al. Neuroretinitis caused by Bartonella henselae: case report. Paediatr Croat. 2018;62:127-30.
- [11] Cruz FM, Arcinue CA. A review article on neuroretinitis. Philipp J Ophthalmol. 2018;43:3-9.
- [12] Pinto Jr. Vitor Laerte, Curi André Land, Pinto Adriana da Silva, et al. Cat scratch disease complicated with aseptic meningitis and neuroretinitis. Braz J Infect Dis. 2008;12(2):158-160.
- [13] Mada PK, Zulfiqar H, Joel Chandranesan AS. Bartonellosis. [Updated 2020 Sep 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430874/>
- [14] Đaković Rode O. Diagnosis of toxoplasmosis and bartonellosis. Paediatr Croat 2005; 49 (Supl 1): 212-218.
- [15] King KY, Hicks MJ, Mazziotti MV, et al. Persistent cat scratch disease requiring surgical excision in a patient with MPGN. Pediatrics. 2015;135:1514-7.
- [16] Samarkos M, Antoniadou V, Vaiopoulos AG, Psychogiou M. Encephalopathy in an adult with cat-scratch disease. BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr2017223647.
- [17] Maman E, Bickels J, Ephros M, et al. Musculoskeletal manifestations of cat scratch disease. Clin Infect Dis. 2007;45(12):1535-1540.
- [18] Giladi M, Maman E, Paran D, et al. Cat-scratch disease-associated arthropathy. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3611-3617.
- [19] Kobak S, Sever F, Sivriköz ON, Orman M. Sarcoidosis: is it only a mimicker of primary rheumatic disease? A single center experience. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2014;6(1):3-7.
- [20] Maritsi DN, Zarganis D, Metaxa Z, Papaioannou G, Vartzelis G. Bartonella henselae infection: an uncommon mimicker of autoimmune disease. Case Rep Pediatr. 2013; 726826.
- [21] Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17(6):447-452.
- [22] Habot-Wilner Z, Trivizki O, Goldstein M, et al. Cat-scratch disease: ocular manifestations and treatment outcome. Acta Ophthalmol. 2018;96(4):e524-e532.
- [23] García JC, Núñez MJ, Castro B, Fernández JM, Portillo A, Oteo JA. Hepatosplenic cat scratch disease in immunocompetent adults: report of 3 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2014 Oct;93(17):267-279.
- [24] Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(6):1921-1933.