

Beata Zarzycka¹, Anna Pieczara¹, Jolanta Skowron –Kobos², Zbigniew Krzemiński¹

PRZECIWCIAŁA KLASY IgG SWOISTE DLA *BARTONELLA HENSELAE* U DZIECI Z LIMFADENOPATIA

¹ Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: Zbigniew Krzemiński

² Klinika Chorób Dzieci I Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: Wojciech Młynarski

Bartonella henselae jest czynnikiem etiologicznym choroby kociego pazura, której dominującym objawem jest powiększenie regionalnych węzłów chłonnych. Uważa się, że choroba występuje w Polsce rzadko, co najprawdopodobniej jest wynikiem trudności w dostępie do badań diagnostycznych. W niniejszej pracy określono występowanie przeciwciał klasy IgG swoistych dla *B. henselae* u dzieci z limfadenopatią.

Słowa kluczowe: choroba kociego pazura, limfadenopatia, bakterie
Key words: cat-scratch disease (CSD), lymphadenopathy, bacteria

WSTĘP

Powiększenie węzłów chłonnych często występuje w okresie wieku rozwojowego. Przyczyną tego mogą być zakażenia wirusowe, bakteryjne, pasożytnicze, a także zmiany o podłożu nowotworowym (1). W Polsce, w diagnostyce różnicowej limfadenopatii najczęściej zleca się badania w kierunku cytomegalii, mononukleozy zakaźnej i toksoplazmozy, nie biorąc pod uwagę choroby kociego pazura. Od 1992 roku uważa się, że czynnikiem etiologicznym choroby kociego pazura (ang. *Cat Scratch Disease* - CSD) jest *Bartonella henselae* (2). Głównym i najlepiej poznanym rezerwuarem *B. henselae* są koty. Bakterie te stwierdza się u około 10%-56% kotów, w zależności od trybu życia zwierzęcia i regionu kraju, gdzie żyją. W Polsce, u 50%-90% kotów wykrywa się przeciwciała klasy IgG swoiste dla *B. henselae* (3). W przenoszeniu *B. henselae* znany jest udział pcheł kocich *Ctenocephalides felis*. Mają one też duże znaczenie w utrzymywaniu zakażenia w populacji kotów. Rezerwuarem *B. henselae* mogą być również psy, króliki, chomiki i świnki morskie. Wykryto je także w kleszczach (4).

* Praca finansowana przez UM w Łodzi w ramach pracy własnej nr 502-11-374

Choroba kociego pazura to łagodna, samoograniczająca się limfadenopatia, powstająca po zadrapaniu lub pokąsaniu przez kota. Pierwotna zmiana skórna w postaci grudki przechodzącej w strupek, może pojawić się między 3-56 dniem po uszkodzeniu skóry (5). Limfadenopatia w typowym obrazie choroby rozwija się między 1-3 tygodniem od pojawienia się pierwotnej zmiany skórnej i może utrzymywać się od kilku tygodni do kilku miesięcy (6). Celem naszych badań, których według naszej wiedzy nie wykonywano w Polsce, było określenie częstości i poziomu występowania swoistych dla *B. henselae* przeciwciał klasy IgG u dzieci z limfadenopatią.

W diagnostyce serologicznej wymagane jest oznaczanie poziomu przeciwciał jednocześnie w klasie IgM i IgG. Również nasze badania miały obejmować oznaczanie obu klas. W roku 2006, z przyczyn zaistniałych w naszym Zakładzie, nie mogliśmy oznaczać przeciwciał IgM. Decyzję oznaczania tylko klasy IgG podjęliśmy po przeanalizowaniu wielu pozycji literatury światowej. Choroba kociego pazura występuje na świecie w każdej grupie wiekowej. Jednak w Polsce, w populacji dziecięcej wykrywana jest rzadko, a populacja osób dorosłych nie jest rozważana jako podłoże choroby – brak opisanych przypadków. Przeciwciała klasy IgM wykrywane są w niskim odsetku u osób z chorobą kociego pazura (według doniesień literatury zagranicznej 5-12%). Dlatego też uważaliśmy, iż oznaczenie przeciwciał klasy IgG u dzieci z limfadenopatią ma duże znaczenie epidemiologiczne. Wysoki odsetek przeciwciał klasy IgG swoistych dla *Bartonella henselae*, wykazany w naszych badaniach, zwrócił uwagę na ważny problem kliniczny, jakim jest choroba kociego pazura. W związku z tym zdecydowaliśmy się na opublikowanie niepełnych wyników badań (bez klasy IgM), w celu zwrócenia uwagi klinicystów na istniejący problem. Analiza literatury zagranicznej i uzyskane wyniki pozwalają przypuszczać, że w Polsce wiele przypadków przewlekłej limfadenopatii jest spowodowana zakażeniem *B. henselae*.

Traktując badania w roku 2006 jako wstępne, rozpoczęliśmy badania obejmujące obie klasy przeciwciał, klasę IgM i IgG u dzieci: z podejrzeniem choroby kociego pazura, z rozpoznaną limfadenopatią niewskazującą na chorobę kociego pazura, oraz populacji zdrowej.

MATERIAŁ I METODY

W okresie od stycznia do grudnia 2006 roku, u 53 dzieci z rozpoznaną limfadenopatią oznaczono w surowicy przeciwciała klasy IgG swoiste dla *B. henselae*. W Polsce pracownie diagnostyczne korzystają z dwóch firm oferujących testy do oznaczania przeciwciał dla rodzaju *Bartonella henselae*: amerykańskiej firmy Focus i niemieckiej Euroimmun. Podana przez firmę interpretacja wyników jest punktem odniesienia do badań epidemiologicznych.

Interpretacja wyników firmy Focus jest następująca:

- miano ≥ 256 wskazuje na obecne zakażenie
- miano $\geq 64 < 256$ uzyskane w jednej próbie, wskazuje na przebyte zakażenia, ale w bliżej nieokreślonym czasie. Wynik taki wymaga powtórzenia. Wzrost miana powyżej $\geq 1:256$ wskazuje na aktualne zakażenie. Brak wzrostu miana w stosunku do pierwszej próbki świadczy o przebyłym, starym zakażeniu
- miano < 64 to wynik ujemny

W testach firmy Euroimmun:

- miano 320 wskazuje na obecne zakażenie

- miano < 320 to wynik ujemny. Do naszych badań zakwalifikowano tylko dzieci, u których w wywiadzie ustalono wcześniejszy kontakt ze zwierzętami domowymi. Poziom przeciwciał klasy IgG swoistych dla *B. henselae* oznaczono metodą immunofluorescencji pośredniej – IFA (IIFT: Bartonella henselae IgG Euroimmun). Za miano wskazujące na zakażenie *B. henselae* przyjęto wynik ≥ 320 , mianem 1:1000 określono ostre zakażenie, zgodnie z zaleceniami firmy Euroimmun. W przypadku uzyskania wyników ujemnych, zalecono powtórne badanie po 10-21 dniach od pierwszego oznaczenia przeciwciał.

WYNIKI BADAŃ

Przebadano 53 dzieci w wieku od 2-18 lat. Dodatkowo wyniki wskazujące na zakażenia *B. henselae* uzyskano u 29 (55%) dzieci. W grupie tej było 14 (48%) dziewcząt i 15 (59%) chłopców. Miana przeciwciał klasy IgG przedstawia w tabeli I. Dziewiętnaścioro 66% dzieci z dodatnimi wynikami badań serologicznych pochodziło ze środowiska miejskiego. Dwadzieścia czworo dzieci posiadało zwierzęta, w tym było 16 psów, 13 kotów, 3 króliki, 3 chomiki i jedna świnka morska. Pięcioro dzieci (17%), które nie posiadały zwierząt, w okresie poprzedzającym chorobę miało kontakt z kotami, podczas którego doszło do podrapania i/lub pokąsania.

Tabela I. Poziom przeciwciał klasy IgG dla *Bartonella henselae* u dzieci z limfadenopatią

Table I. Distribution of anti-*B. henselae* IgG antibody titer among children with lymphadenopathy

Miano IgG	n	%
320	13	45
640	5	17
1280	9	31
2560	2	7
razem	29	100

U 23 dzieci z ujemnymi wynikami badań serologicznych, tylko w 9 (39,%) przypadkach wykonano powtórne badanie. W tym u 5 (56%) dzieci stwierdzono wzrost miana przeciwciał w stosunku do pierwszego badania: u czworga miano przeciwciał klasy IgG dla *B. henselae* 1:320, i u jednego 1:1280. Najwięcej zachorowań odnotowano w okresie jesienno-zimowym ze szczytem zachorowań grudzień – styczeń (ryc. 1).

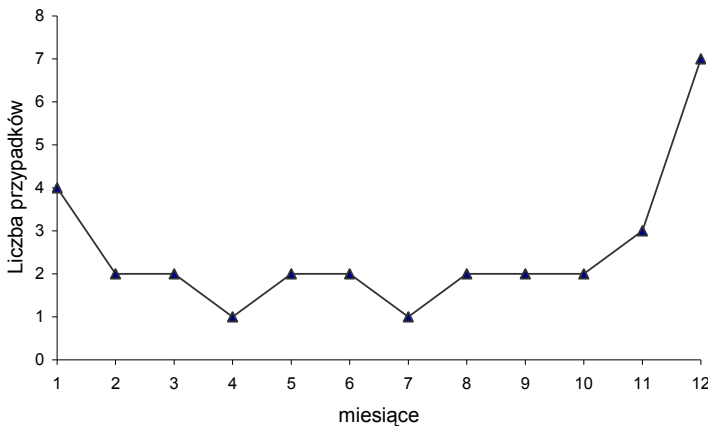
DYSKUSJA

Choroba kociego pazura w Polsce jest rozpoznawana sporadycznie i uważana jest za chorobę rzadko występującą. Według badań PZH w 2001 roku wystąpiło 40 przypadków zachorowań, a zapadalność wynosiła 0,10, podczas gdy w USA współczynnik zapadalności wynosił 9,3 na 100 000 (3, 6). Istnieje kilka przyczyn tak niskiej wykrywalności CSD w kraju. Jedną z nich jest mało charakterystyczny obraz kliniczny choroby, w przebiegu której można wyróżnić dwa okresy: zmian na skórze i powiększenia węzłów chłonnych. Pierwotna zmiana skórna pojawiająca się w miejscu wnikięcia bakterii bywa często, niezauważona (5). Towarzyszące objawy kliniczne, takie jak złe samopoczucie, zmęczenie,

utrata masy ciała, u osób dorosłych nie wzbudzą podejrzeń i często są bagatelizowane, gdyż na ogół ustępują samoistnie (7). Natomiast powodem do niepokoju zmuszającym do poszukiwania specjalistycznej pomocy lekarskiej są nawracające stany gorączkowe i/lub powiększenie węzłów chłonnych (8). Objawy tego typu często kojarzone są z chorobą nowotworową, zwłaszcza w początkowym jej okresie. W przypadku dzieci już początkowe objawy wzbudzą niepokój rodziców, którzy zaczynają szukać pomocy u lekarza pierwszego kontaktu. W przypadku wystąpienia stanów gorączkowych i/lub limfadenopatii zalecana jest antybiotykoterapia.

Na tym etapie rozpoznawania choroby pojawia się kolejny problem. Metody diagnostyczne CSD opierają się na badaniach molekularnych mikrobiologicznych i serologicznych. Badania PCR są drogie i mało dostępne. Hodowla *B. henselae* jest czasochłonna, trwa od tygodnia do dwóch miesięcy. Bakterie hodowane są z materiału pobranego z biopsji lub usuniętego węzła chłonnego. Szybkie i czułe testy wykrywania przeciwciał klasy IgM i IgG metodą immunofluorescencji pośredniej w naszym kraju wykonywane w są dwóch ośrodkach, co utrudnia diagnozowanie i rozpoznanie choroby (9).

Wyniki uzyskane w naszych badaniach są zbliżone do danych ogólnoswiatowych. W badaniach przeprowadzonych w Niemczech wykazano swoiste dla *B. henselae* przeciwciała klasy IgG w 40,1% u osób z rozpoznaną limfadenopatią (10). W badaniach holenderskich u 67% osób z podejrzeniem CSD stwierdzono swoiste przeciwciała klasy IgG (11). W populacji japońskiej wykazało obecność swoistych dla *B. henselae* przeciwciał klasy IgG w 39,6% u osób z podejrzeniem CSD (12).



Ryc. 1. Występowania zakażeń *Bartonella henselae* wg miesięcy

Fig. 1. Seasonal prevalence of infections of *Bartonella henselae*

Doniesienia literatury światowej wskazują na narastający problem zakażeń wywołanych przez bakterie z rodzaju *Bartonella*, zarówno u ludzi jak i zwierząt. Od opisanego pierwszego klinicznego przypadku CSD w roku 1931, obserwuje się w praktyce klinicznej wzrost częstości jej wykrywania. Według badań PZH, w okresie od 1998-2001 wykazano dwukrotny

wzrost liczby serologicznie dodatnich próbek w klasie IgG swoistych dla *B. henselae* z 28% w 1998 do 46,8% w 2001 roku (3).

Również w USA zaobserwowano wzrost atypowych zakażeń wywołanych przez *B. henselae* z 5% w 1985 do 25% w ostatnich latach (13). U osób z obniżoną odpornością infekcje tego typu mają charakter zakażeń układowych i mogą być przyczyną zapalenia wśierdza, zapalenia kości, encefalopatii lub gorączki o nieustalonej etiologii (12, 14, 15). W przebiegu zakażeń o etiologii *B. henselae*, może pojawić się rumień guzowaty, który według niektórych autorów, jest sygnałem infekcji ogólnoustrojowej (16). Zakażenia wywołane przez *B. henselae* mogą mieć również przebieg subkliniczny, występować, jako współzakażenie, towarzyszyć chorobom nowotworowym, bądź je naśladować (7, 10, 17).

W populacji osób zdrowych, również wykrywa się swoiste przeciwciała klasy IgG dla *B. henselae*. W grupie studentów weterynarii, *Kikuchi i in.* wykryli je u 10,9% (12). *Tea i in.* przeprowadzili badania 500 zdrowych osób i uzyskali pozytywne wyniki u 19,8% badanych (18). *da Costa i in.* przebadali 437 zdrowych osób i wykazali przeciwciała klasy IgG swoiste dla *B. henselae* w 13,7% (19). Według badań PZH swoiste dla *B. henselae* przeciwciała klasy IgG stwierdzono dawców: 24% dawców krwi, 45% weterynarzy, 53,3% właścicieli kotów, lecz grupy były mało liczne (20).

WNIOSKI

Przeprowadzone badania pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Choroba kociego pazura powinna być rozważana, jako przyczyna limfadenopatii u dzieci, gdyż częstość występowania przeciwciał klasy IgG swoistych dla *B. henselae* jest wysoka.
2. W przypadku uzyskania wyników ujemnych, nie należy wykluczyć udziału *B. henselae* w etiologii limfadenopatii u dzieci i zlecić powtórne oznaczenie przeciwciał po 10-21 dniach od pierwszego badania.

B Zarzycka, A Pieczara, J Skowron – Kobos, Z Krzemiński

PREVALENCE IgG ANTIBODIES AGAINST *BARTONELLA HENSELAE* IN CHILDREN WITH LYMPHADENOPATHY

SUMMARY

Bartonella henselae is a cat scratch disease's etiological agent which is usually manifested as regional lymphadenopathy. In differential diagnosis of lymphadenopathy infections about etiology *B. henselae* are rarely taken into consideration. Enlargement of lymph nodes observed in children more often than in adults are caused by bacterial, virus or parasitic factors. In this study immunoglobulines G class antibodies to *B. henselae* were determined among children with lymphadenopathy.

At 53 children with recognized lymphadenopathy IgG antibodies were determined by indirect immunofluorescence method specific for *B. henselae*.

Of the 53 subjects examined, positive results were got at 29 (55%) children. Of the 23 children with negative results of IgG antibodies in 9 children study was repeated. In 5 (56%) cases the increase of IgG antibodies were shown with relation to the first research.

The cat scratch disease should be considered as a cause of lymphadenopathy at children because the frequency of occurrence of antibodies IgG specific for *B. henselae* is high. In case of getting negative results, participation of *B. henselae* should not be out of question in lymphadenopathy etiology at children and second determination should be repeated after 10-21 days since the first one.

PIŚMIENNICTWO

1. Ridder GJ, Boedeker CC, Technau-Ihling K, Grunow R, Sandr A. Role of cat-scratch disease in lymphadenopathy in the head and neck. *Clin Infect Dis* 2002;35(15):643-9.
2. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, i in. Serological response to *Rochalimaea henselae* antigen in suspected cat-scratch disease. *Lancet* 1992;339(8807):1443-5.
3. Podsiadły E, Sokołowska E, Tylewska-Wierzbanowska S. Występowanie zakażeń *Bartonella henselae* i *Bartonella quintana* w Polsce w latach 1998-2001. *Przegl Epidemiol* 2002;56(3):399-407.
4. Boulouis HJ, Chang CH, Henn JB, Kasten RW, Chomel BB. Factor associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. *Vet Res* 2005;36(3):383-410.
5. Chian CA, Arrese JE, Piérard GE. Skin manifestations of *Bartonella* infectious. *Inter J Dermatol* 2002;41(8):461-6.
6. Massei F, Messina F, Gori L, Macchia P, Maggiore G. High prevalence of antibodies to *Bartonella henselae* among Italian children without evidence of cat scratch disease. *Clin Infect Dis* 2003;38(1):145-8.
7. Barr YR, Qiu S. A 16-year-old adolescent boy with unilateral cervical lymphadenopathy suspicion for malignancy. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(8):1065-6.
8. Sala E, Lipiec A, Zygmunt A, Burdzel Z, Ogórek M, Chyla M. Choroba kociego pazura-przebieg kliniczny, rozpoznanie. *Przegl Epidemiol* 2006;60(2):307-323.
9. Rydzewski B, Lemańska-Kwiatkowska K, Lipieńska M. Choroba kociego pazura-trudności diagnostyczne. *Otolaryn Pol* 2002;56(6):727-31.
10. Ridder GJ, Boedeker CC, Technau-Ihling K, Sander A. Cat-scratch disease: otolaryngologic manifestation and management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:353-8.
11. Vermeulen MJ, Herremans M, Verbakel H, Bergmans AMC, Roord JJ, Dijken PJ, i in. Serological testing for *Bartonella henselae* infections in The Netherlands: clinical evaluation of immunofluorescence assay and ELISA. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(6):627-34.
12. Kikuchi E, Maruyama S, Sakai T, Tanaka S., Yamaguchi F, Hagiwara T, i in. Serological investigation of *Bartonella henselae* infectious in clinically cat-scratch disease- suspected patients, patients with cardiovascular disease and healthy veterinary student In Japan. *Microbiol Immunol* 2002;46(5):323-6.
13. Massei F, Messina F, Talini I, Massimetti M, Palla G, Macchia P, i in. Widening of the clinical spectrum of *Bartonella henselae* infection as recognized through serodiagnostic. *Eur J Pediatr* 2000;159(6):416-9.
14. Brouqui P, Raoult D. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;47(1):1-13.
15. Pytrus T, Iwańczak F. Choroba kociego pazura przyczyną stanów gorączkowych u 12-letniej dziewczynki. *Ped Pol* 2000;75(2):145-7.
16. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Family Physician* 2007;75(3):695-700.
17. Petrogiannopoulos K, Valla K, Mikelis A, Kalogeropoulos SG, Karachalios G., Karachaliou I, i in. Parotid mass due to cat scratch disease. *Int J Clin Pract* 2006;60(12):1679-80.
18. Tea A, Alexiou-Daniel S, Arvanitidou, Diza E, Antoniadis A. Occurrence of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* in a healthy Greek population. *Am J Trop Hyg* 2003;68(5):554-6.

19. da Costa PS, Brigatte ME, Greco DB. Antibodies to *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana* and *Ehrlichia chaffeensis* among healthy population in Minas Gerais Brazil. Mem Inst Oswaldo Crz. 2005;100(8):853-9.
20. Chmielewski T, Podsiadły E, Tylewska-Wierzbanowska S. Presence of *Bartonella* spp. in various human population. Pol J Microbiol 2007;56(1):33-8.

Otrzymano: 17.06.2008 r.

Adres Autorów:

Beata Zarzycka

Łódź 91-327, ul Rajska 13 m 25

bzarzycka@o2.pl

Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Pomorska 251, Łódź 92-213

Fax 0 42 675 73 64