

Nemoc z kočičího škrábnutí s méně obvyklou manifestací a průběhem

MUDr. Vojtěch Hanulík, Ph.D.^{1,2}, RNDr. Kateřina Kybicová, Ph.D.³, doc. MUDr. Světlana Brychtová, Ph.D.⁴, MUDr. Viktor Palla², MUDr. Jan Šternberský, Ph.D.², MUDr. Martin Tichý, Ph.D.²

¹Agentura vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

²Klinika chorob kožních a pohlavních, Fakultní Nemocnice Olomouc

³Národní referenční laboratoř pro lymeskou borreliózu, Státní zdravotní ústav, Praha

⁴Ústav klinické a molekulární patologie, Fakultní Nemocnice Olomouc

Nemoc z kočičího škrábnutí je onemocnění nejčastěji způsobené Gram-negativní bakterií *Bartonella henselae*. U imunokompetentních pacientů se většinou jedná o klinicky mírně probíhající, lokální, zánětlivé postižení kůže s regionální lymfadenopatií. U starších, oslabených či imunokompromitovaných pacientů může mít atypický klinický obraz i průběh. Popis takového případu je předmětem předkládaného sdělení.

Klíčová slova: nemoc z kočičího škrábnutí, lymfadenopatie, *Bartonella henselae*, atypický obraz.

Cat-scratch disease with atypical trajectory and manifestation

Cat-scratch disease is mostly caused by Gram-negative bacteria *Bartonella henselae*. In immunocompetent patients, the clinical presentation is generally mild, local, inflammatory skin lesion with regional lymphadenopathy. Among the elderly, debilitated or immunocompromised patients, atypical clinical manifestation and trajectory may occur. A description of such a case is the theme of the presented report.

Key words: cat-scratch disease, lymphadenopathy, *Bartonella henselae*, atypical manifestation.

Úvod

V databázi NCBI (National Center for Biotechnology Information) je v současné době uvedeno 50 samostatných druhů bartonel (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=773>). Jsou to intracelulárně přežívající, Gram-negativní, fakultativně anaerobní, kultivačně náročné bakterie s poměrně dlouhou generační dobou. Z bartonel patří k nejčastějším patogenním agens u člověka *Bartonella henselae* (1). U imunokompetentních pacientů se nákaza touto bakterií projevuje zpravidla v podobě nemoci z kočičího škrábnutí – cat-scratch disease (CSD) a *Bartonella henselae* je zároveň nejčastějším etiologickým agens tohoto onemocnění. U imunosuprimovaných pacientů se může

infekce *Bartonella henselae* rozšířit hematogenní cestou za vzniku bacilární angiomatózy či jaterní peliózy (2).

Popisujeme případ nemoci z kočičího škrábnutí u starší, imunokompetentní pacientky, kdy manifestace příznaků byla neobvyklá rozsahem postižení kůže, prolongovaným průběhem a absencí jinak charakteristické lymfadenopatie. Průběh onemocnění byl v popsaném případě akcelerován opakovanými chirurgickými intervencemi v místě kožního postižení.

Popis případu

Do péče našeho pracoviště byla přijata 76letá žena pro asi devět měsíců trvající chronické, nehojící se defekty na levém předloktí,

kterým předcházelo izolované bolestivé zduření. V osobní anamnéze pacientka uváděla terapii hypertenze a hypercholesterolemie, ischemickou chorobu srdeční a mírnou močovou inkontinenci. Žíla sama v bytě, zvířata nechovala. Ostatní anamnéza byla bez pozoruhodností.

Primární indurace na předloktí, která vznikla v průběhu dubna 2018, byla nejprve řešena chirurgickou excizí na spádovém pracovišti. Krátce poté však došlo k dehiscenci v místě sutury a vzniku dalších nodulů v okolí rány. Pro progresi stavu a podezření na osteomyelitidu byla pacientka v říjnu 2018 předána na ortopedii. Zde byla dvakrát v celkové anestezii provedena revize ulcerace s následným krytím dermoepidermálním štěpem, vždy s následným

použitím V.A.C. (Vakuum Assisted Closure) systému. Peroperačně byly opakovaně odebrány vzorky k histologickému vyšetření, které popisovalo znaky granulomatózního zánětu bez bližší specifikace. Osteomyelitida byla vyloučena. I přes dlouhodobou léčbu klaritromycinem nebylo dosaženo zlepšení klinického stavu a vzhledem k další progresi potíží byla pacientka předána do péče našeho pracoviště, kde byla v lednu 2019 hospitalizována.

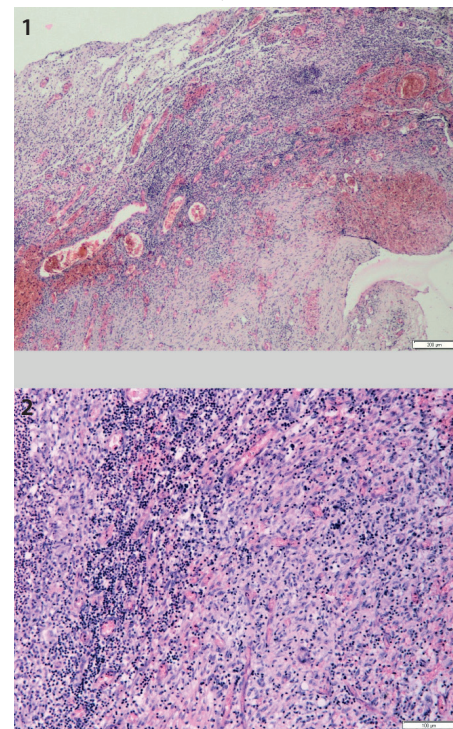
Na základě anamnézy, klinického obrazu a průběhu onemocnění byla v diferenciální diagnostice zvažována především atypická mykobakteriíza, případně aktinomykóza či nádorová infiltrace. Pacientka byla po celou dobu afebrilní a neměla ani jiné systémové příznaky. Laboratorní nálezy krevního obrazu, základních biochemických parametrů a zánětlivých markerů (CRP, FW, IL 6) byly bez významné patologie. Quantiferon gold test a Mantoux test byly negativní, RTG plic byl v normě. Vyšetření postižené oblasti magnetickou rezonancí popisovalo hypersignální vřetenovitý útvar v měkkých tkáních levého předloktí velikosti 90 × 15 × 25 mm. V mikrobiologické kultivaci z rány byla izolována *Candida albicans* a *Streptococcus mitis*. Doplněn byl odběr tkáně k průkazu mykobakterií metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) i kultivačně a byl proveden odběr vzorku z ložiska na průkaz kultivačně náročných mikroorganismů, jako jsou nokardie či aktinomycety, vše s negativním výsledkem. Vzorky tkáně byly opakovaně histologicky vyšetřeny se závěrem blíže nespecifikovaného granulomatózního zánětu, bez průkazu nádorových struktur či infekčních elementů (obr. 1, 2). Mikroskopický náález koreloval se změnami popisovanými v předchozích biopsiích, provedenými na jiných pracovištích. Na základě korelace klinického a histologického vyšetření jsme však možnost atypické mykobakteriízy i přes negativitu ostatních diagnostických znaků zcela nevylučovali, a byla proto zahájena empirická antibiotická terapie klaritromycinem a levofloxacinem. Obrázek 3a ukazuje klinický obraz postižené končetiny před zahájením léčby. Pacientka byla následně propuštěna do domácí péče. Při ambulantní kontrole 3 týdny po zahájení kombinované antibiotické léčby byla patrná pozvolná regrese ložisek a pacientka uváděla výraznou subjektivní úlevu (obr. 3b). Současně byla znovu doplně-

na cílená anamnéza se zaměřením na poranění zvířetem v předchorobí a byl získán údaj o tom, že několik dní před prvními projevy byla na návštěvě dcery poškrábána kočkou na palci nepostížené horní končetiny. Diagnostická rozvaha se proto začala ubírat směrem atypické formy CSD. Cestou Národní referenční laboratoře (NRL) pro lymeskou borreliózu bylo metodou nepřímé imunofluorescence vyšetřeno sérum pacientky k detekci protilátek proti bartonelám. Výsledek prokázal vysoký titr IgG protilátek proti *Bartonella henselae* (1 : 256) a dále zvýšený IgG titr protilátek (1 : 64) proti *Bartonella quintana*. Následné PCR vyšetření ze vzorku tkáně na průkaz bartonel bylo negativní. Na základě klinického obrazu, provedených vyšetření, průběhu a odezvy na terapii byl stav ve shodě s kolegy z NRL uzavřen jako nemoc z kočičího škrábnutí. Po dvou měsících výše uvedené antibiotické léčby došlo k úplnému zhojení ložisek, celkové rekonvalescenci nemocné a terapie mohla být ukončena (obr. 3c).

Diskuze

Nemoc z kočičího škrábnutí, jejímž původcem je nejčastěji *Bartonella henselae*, postihuje především děti a dospívající. Za rezervoár in-

Obr. 1, 2. HE 40, HE 200x. Epidermis s okrsky pseudoepiteliomatózní hyperplazie s papilomatózou přecházející v hlubší ulceraci krytou pablánou z fibrinu a neutrofilů. Ve spodině ulcerace je nespecifická granulační tkáň s ložisky chronického hnisavého zánětu, na několika místech i s nekrózou, s ložiskově nakupenými obrovskými vícejadernými buňkami Langhansova typu. Nespecifická granulační tkáň do periferie vyzrává v buněčné vazivo



Obr. 3a) Před zahájením kombinované antibioterapie, **3b)** Po třech týdnech léčby, **3c)** Před ukončením léčby po osmi týdnech terapie



fekce je považována zejména kočka domácí, ale mohou jím být i morčata, králíci a příležitostně i psi (3). DNA této bakterie byla také nalezena u krav, koní, divokých prasat, mořských savců a mořských želv (4). Nákaza se na člověka šíří nejčastěji prostřednictvím škrábnutí zvířetem, poměrně častým vektorem infekce je ale také blecha kočičí (*Ctenocephalides felis*). Uváděna je rovněž možnost přenosu nákazy prostřednictvím klíštěat, zejména *Ixodes ricinus* a *Dermacentor sp.* Inkubační doba kolísá od 3 do 10 dní (2, 3, 5).

Klinický průběh může být téměř asymptomatický, charakteristicky se ale rozvíjí regionální lymfadenopatie v okolí vstupu infekce. Ta bývá přítomna až u 90 % dětských pacientů, zatímco u starších osob je častý atypický průběh s absencí lymfadenopatie po celou dobu onemocnění (6). Až 75 % pacientů vyvine systémové příznaky v podobě horečky a schvácenosti. Vzácněji může dojít k diseminaci infekce krevním řečištěm za vzniku závažného orgánového poškození – endokarditidy, infekce parenchymatických orgánů, centrálního nervového systému či oka (2, 6, 7). Kožní projevy CSD mohou být velmi variabilní. V místě průniku bakterií kůže bývá přítomen typický výsev zarudlých papulí, papulovezikul, později i pustul, které se následně hojí krustou (2). Vzácnější morfologické změny zahrnují noduly, pomfy, erythema nodosum, erythema marginatum, granuloma annulare a leukocytoklastickou vaskulitidu (3).

Diagnostika CSD je postavena na anamnéze, klinickém obraze onemocnění a na přímé či nepřímé detekci mikroorganismu. K nepřímé detekci se využívá stanovení IgM a IgG protilátek metodou enzymové imunoanalýzy nebo imunofluorescencí. Časné protilátky IgM přetrvávají zhruba tři měsíce a nemusí být proto vždy zachyceny. IgG protilátky jsou zjištělné po dobu 5–7 měsíců, ale asi u jedné čtvrtiny pacientů přetrvávají i po dobu jednoho roku (2, 3, 8). Pro probíhající nebo recentní infekci svědčí titr IgG protilátek $\geq 1 : 256$, jako o prodělané infekci titr $1 : 64$. K přímému průkazu patogenu je nejvhodnější PCR, která vykazuje, v případě správného odběru vzorku a jeho uchování do vyšetření v laboratoři, vysokou míru senzitivity i specifity. Kultivace je možná pouze za speciálních podmínek a v případě

podezření na CSD by měla být mikrobiologická laboratoř na tuto skutečnost předem upozorněna. Výťažnost této metody ale není vysoká. Doplnujícím vyšetřením je i biopsie postižené tkáně. Histologický obraz kožních projevů závisí na jejich klinické morfologii a stádiu, poměrně častý je obraz abscesu nebo ulcerace. Biopsie postižené uzliny obvykle ukazuje obraz granulomatózního zánětu, eventuálně kombinaci s nekrózou a/nebo abscesem (6).

Diferenciální diagnóza CSD je velmi pestrá. Podobné příznaky s rozvojem lymfadenopatie mohou provázet řadu jiných infekčních onemocnění. Zvažovat tedy musíme např. infekční mononukleózu, tularémii, brucelózu, toxoplazmózu nebo tuberkulózu (6).

U lehké probíhající a nekomplikované CSD nebývá léčba antibiotiky nutná. V případech, kdy jsou antibiotika indikována, musíme brát v potaz skutečnost, že bartonely jsou intracelulárně přežívající bakterie s delší generační dobou, čemuž musí být přizpůsobena volba antibiotika a délka léčby. V úvahu tak přichází preparáty ze skupiny aminoglykosidů, fluorochinolonů, makrolidových antibiotik, doxycyklin či kotrimoxazol (2, 5–8).

V tomto sdělení je prezentován případ nemoci z kočičího škrábnutí u starší, imunkompetentní pacientky, kdy manifestace příznaků byla neobvyklá rozsahem poškození kůže, prolongovaným průběhem a absencí jinak charakteristické lymfadenopatie. Diagnostické nejasnosti vyplývaly z výše popsaného atypického klinického obrazu onemocnění, částečně způsobeného dlouhým intervalem mezi vznikem iniciálních potíží a podrobným vyšetřením na našem pracovišti, kdy v mezidobí byla prováděna řada chirurgických zákroků, které modifikovaly obraz a průběh choroby. Dalším důvodem byla také absence epidemiologických dat, kdy teprve s výrazným časovým odstupem si pacientka vzpomněla na popsany kontakt s kočkou. V momentě, kdy byla CSD zvažována, již byla pacientka empiricky залечена kombinací antibiotik a klinický náález výrazně regredoval, což bylo pravděpodobně důvodem negativity PCR vyšetření a výsledné hladiny titru IgG protilátek. Přímý průkaz patogenu metodikou PCR jsme se pokusili prokázat i ze vzorků odebraných primárně k histologickému vyšetření v době před zahájením

antibiotické léčby, podle očekávání byly ale i tyto testy negativní vzhledem k odlišné metodice zpracování materiálu. Diagnózu jsme tak museli v našem případě podpořit pouze nepřímým průkazem *Bartonella henselae*.

Pro přímý průkaz *Bartonella henselae* pomocí PCR je totiž nejvhodnější stěr tkání či biopsie z nehojícího se vředu nebo biopsie zduřené uzliny, přičemž vzorek by měl být odebrán do fyziologického roztoku či na sucho do zkumavky a uchován při teplotě 2–8 °C po dobu 24 hodin. Při delším uchování je doporučeno vzorek zamrazit, aby se předešlo degradaci nukleových kyselin. Vzorek by měl být za těchto podmínek i transportován do laboratoře. Vhodné je odebrat vzorek k PCR vyšetření zároveň s krví k stanovení hladiny protilátek. V případě nejasností je možné se s dotazem na techniku odběru, uložení a odeslání obrátit přímo na příslušnou laboratoř.

Terapeuticky se u námi popsaného případu s rozsáhlým kožním poškozením a absencí uzlinového či orgánového poškození osvědčila kombinace empiricky nasazeného makrolidu a fluorochinolonu, kdy po osmi týdnech terapie došlo k úplné regresi projevů a rekonvalescenci pacientky. V odborné literatuře je často zmiňována klinická rezistence bartonel na různé typy antibiotik, proto se kombinovaná antibiotická léčba jeví jako výhodná (7).

Závěr

Prezentovaný případ jasně dokumentuje, že správná a podrobná anamnéza je často stěžejním bodem pro stanovení správné diagnózy. Teprve informace o poranění kočkou umožnila upřesnit diagnostickou rozvahu. Korelace anamnézy, klinického a histologického obrazu a laboratorních náálezů pak vedla ke zjištění diagnózy a úspěšné terapii.

V současné době podléhá CSD v České republice povinnému hlášení do databáze ISIN (Informační systém infekční nemoci, dříve EPIDAT). Vzhledem k tomu, že toto onemocnění podléhá hlášení teprve dva roky, není dosud známa přesná incidence CSD v ČR. V roce 2019 bylo hlášeno 58 případů tohoto onemocnění na území celé ČR. Skutečný výskyt však bude zřejmě mnohem vyšší, protože značná část případů probíhá asymptomaticky nebo s mírnými příznaky, které spontánně regredují.

**Literatura u autora
a na www.dermatologiepropraxi.cz**