

BARTONELÓZA – EPIDEMIOLOGIA A MOŽNOSTI LABORATORNEJ DIAGNOSTIKY BARTONELOSIS – EPIDEMIOLOGY AND POSSIBILITIES OF LABORATORY DIAGNOSTICS

PETRÍKOVÁ Katarína, BEDNÁROVÁ Veronika, LOGOIDA Mariia, HALÁNOVÁ Monika

Ústav epidemiológie, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Košice

ABSTRAKT

Východisko: Ochorenia vyvolané etiologickými agensmi z rodu *Bartonella* radíme do skupiny nových, resp. novo sa objavujúcich ochorení. Spoločenské zvieratá, ako psy a mačky, sú nezávadný rezervoár pre rozvoj infekcie u ľudí. Prenos zo zvierat na ľudí sa uskutočňuje vektorom (napr. blcha, voš, kliešť).

Cieľ: Zistiť výskyt protilátok IgM proti *B. henselae* a *B. quintana* u ľudí na východnom Slovensku.

Materiál a metódy: Do súboru bolo zaradených 214 pacientov z východného Slovenska. Na detekciu bartonelových protilátok sme použili IFA test.

Výsledky: IgM protilátky proti *B. henselae* boli zistené v 72 vzorkách, a IgM protilátky *B. quintana* boli detegované v 68 vzorkách.

Záver: Na Slovensku chýbajú dáta a informácie o výskyte bartonelových infekcií, preto je potrebné zistiť ich výskyt a preskúmať príčiny ich výskytu.

Kľúčové slová: Epidemiológia. Laboratórna diagnostika. *B. henselae*, *B. quintana*.

ABSTRACT

Background: The diseases caused by *Bartonella* etiological agents belong in the emerging or reemerging diseases. Pets, such as dogs and cats, are a notable reservoir for developing human infection. The transmission from animals to humans is carried out by vector (flea, louse, ticks).

Aim: To investigate the occurrence of IgM antibodies against *B. henselae* and *B. quintana* in people in Eastern Slovakia.

Material and methods: The group included 214 patients from Eastern Slovakia. For the detection of *Bartonella* antibodies we used an indirect fluorescence antibody (IFA) test.

Results: IgM antibodies to *B. henselae* were detected in 37 samples and IgM antibodies *B. quintana* were detected in 34 samples.

Conclusion: In Slovakia data and information about occurrence of *Bartonella* infections are missing

Key words: Epidemiology. Laboratory diagnostics. *B. henselae*, *B. quintana*

ÚVOD

Rod *Bartonella* tvoria aeróbne a mikroaerofilné, gramnegatívne baktérie patriace do podskupiny alfa-2 triedy *Proteobacteria*. Doposiaľ rozoznávame 45 druhov bartonel [1].

Prítomnosť bartonel bola identifikovaná v ľudskom tkanive starom viac ako štyritisíc rokov. V minulosti boli bartonely spájané so zákopovou horúčkou, počas ktorej v 1. sv. vojne zomrelo viac ako

jeden milión vojakov. Príčinou bola baktéria *Bartonella (B.) quintana*, ktorá sa šírila kontaminovanou vodou [2]. Dnes je najčastejším ochorením spojeným s bartonelovými infekciami u imunokompetentných pacientov choroba z mačacieho poškrabania (Cat scratch disease – CSD), ktorá je charakterizovaná regionálnou lymfadenopatiou sprevádzanou inými nešpecifickými prejavmi, ako je horúčka alebo únava. Vyvolávateľom tohto ochorenia je *B. henselae* [3]. CSD je zvyčajne „self-limited“ infekcia, avšak sú popísané aj prípady s dlhotrvajúcim priebehom spôsobeným inými druhmi *Bartonella*, ako je napr. *B. clarridgeiae* [4].

Bartonelóza je novo sa objavujúce ochorenie s celosvetovým výskytom. Preto sa museli po znovu objavení bartonelových infekcií početné klinické, mikrobiologické a patologické koncepcie týkajúce sa príčinnej súvislosti ochorenia a mikrobiálnej patogenézy postupne predefinovať. Medicínska dôležitosť rodu sa aj naďalej podrobuje ďalšiemu skúmaniu, pretože sa rozširujú informácie o etiologických agens, imunitnej odpovedi hostiteľa, o senzitivite a špecifite diagnostických testov, účinnosti liečby i epidemiológii.

Epidemiológia

Aj napriek tomu, že infekcie spôsobené druhmi *Bartonella* spp. sú prakticky ubikvitárne, väčšina druhov bola objavená len nedávno. Je pozoruhodné, že výskyt infekcie môže dosiahnuť približne 50 % u divých mačiek a hlodavcov a až 90 % u voľne žijúcich prežúvavcov [5]. Okrem týchto dôkladne preskúmaných skupín zvierat boli bartonelové infekcie hlásené u ďalších hostiteľov, ako sú netopiere, vodné cicavce (belugy) a dokonca aj stavovce (morské korytnačky). Napriek určitým geografickým rozdielom, ktoré sa zhodujú s vektorovou ekológiou, je zrejmé, že bartonelové infekcie patria medzi najrozšírenejšie bakteriálne infekcie na celom svete [3]. Bartonely sú prítomné u rôznych druhov cicavcov, ktoré slúžia ako rezervoár zoonotických infekcií. Avšak väčšina ľudských chorôb je spôsobená len tromi druhmi *B. henselae*, *B. quintana* a *B. bacilliformis*.

B. henselae, ktorej rezervoárom sú mačky, sú gramnegatívne, aeróbne, nepohyblivé, fakultatívne intracelulárne baktérie o veľkosti 0,3-0,6 x 0,3 – 1,0 µm. Sú všeobecne známe ako najbežnejší druh, ktorý infikuje ľudí a spôsobuje CSD. V roku 1992 bol tento druh po prvýkrát izolovaný u HIV+ pacienta [6]. Prenos medzi mačkami je buď uhryznutím alebo orálno-fekálne. Prenos *B. henselae* na človeka je nepriamo, predovšetkým poškriabaním mačkami a len veľmi zriedkavo uhryznutím [7]. Priamy prenos *B. henselae* na človeka sa nepotvrdil [8].

B. quintana je fakultatívna, intracelulárna, gramnegatívna tyčinka široká 0,3 – 0,5 µm a dlhá 1 – 1,7 µm. Je príčinou zákopových horúčok; baktéria je tiež známa ako pôvodca bakteriémie, bacilárnej angiomatózy, chronickej lymfadenopatie a je najčastejším druhom *Bartonella* spôsobujúcim endokarditídu. *B. quintana* je na človeka prenášaná všou *Pediculus humanus* [9].

B. bacilliformis je gramnegatívna aeróbna, pleomorfna, pohyblivá, fakultatívna, intracelulárna baktéria, dlhá 2 – 3 µm a široká 0,2 – 0,5 µm. Infekcie spôsobené *B. bacilliformis* majú dve fázy – akútnu a chronickú. Horúčka Oroya je akútna hemolytická anémia ohrozujúca život. Chronická forma infekcie *B. bacilliformis* vedie k angiogénnym léziám na koži nazývaných *Verruga peruana* [10].

LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA

Izolácia a kultivácia

B. henselae, a s najväčšou pravdepodobnosťou aj ostatné novo rozpoznané druhy bartonel spojené s ľudským ochorením, pri primárnej izolácii vyžadujú špecifické rastové médium a predĺžené inkubačné časy. Endokarditídu spôsobenú *Bartonella* spp. diagnostikujeme na základe pozitívnej kultivácie. Zatiaľ čo pri diagnostike bartonelovej endokarditídy má hemokultivácia citlivosť 20 %, tak pri kultivácii tkanív chirurgicky vyrezaných chlopni je citlivosť 30 % [11].

Imunohistochemia je vhodný nástroj na detekciu baktérie *B. quintana* v tkanivách. Pozitívna detekcia bola hlásená v srdcových chlopiach a v kožných biopsiách u pacientov s bacilárnou angiomatózou. V imunohistochemických testoch sú druhy *Bartonella* u pacientov s bacilárnou angiomatózou pozorované v proliferatívnych endotelálnych bunkách lokalizovaných v hornej retikulárnej dermis [12].

B. quintana môže byť detegovaná v erythrocytoch pomocou imunofluorescencie. Baktérie sú pozorované v tenkých náteroch z čerstvej krvi za použitia monoklonálnych protilátok. Pozitívne titre vyššie ako 1:50 indikujú bartonelovú infekciu, vyššie ako 1:800 predikujú endokarditídu [13]. Výskyt *B. quintana* v erythrocytoch môže byť potvrdený tiež konfokálnou mikroskopiou [14].

Diagnostika molekulovými metódami

PCR nie je len jednou z hlavných metód diagnostiky bartonelových infekcií, ale zohrávala rozhodujúcu úlohu pri plnení molekulárnych Kochových postulátov s cieľom spájať *Bartonella* spp. s novými syndrómami ochorenia. Testovanie pomocou PCR môžeme použiť tiež na vzorkách celej krvi, plazmy alebo séra, pričom štúdie vykazujú citlivosť 58 % a špecificitu 100 % [15].

Cieľ práce

Cieľom našej štúdie bolo zistiť výskyt protilátok IgM proti *B. henselae* a *B. quintana* u ľudí na východnom Slovensku.

Súbor a metodika

Na sérologické vyšetrenie bartonelových protilátok proti *B. henselae* a *B. quintana* boli použité krvné séra od 214 pacientov z východného Slovenska. Pacienti boli vo veku od 18 do 55. Na detekciu protilátok sme použili komerčný IFA test (Focus Diagnostics, USA).

Výsledky

Z 214 vyšetrených pacientov boli IgM protilátky proti *B. henselae* detegované u 72, čo predstavuje 33,6 % pozitivitu. IgM protilátky proti *B. quintana* sa vyskytli v 68 (31,8 %) prípadoch.

Tabuľka 1 Výskyt protilátok IgM proti *B. henselae* a *B. quintana* vo vyšetrovanej skupine

	N	%
IgM <i>B. henselae</i>	72	33,6
IgM <i>B. quintana</i>	68	31,8

Záver

Od začiatku deväťdesiatych rokov bolo charakterizovaných niekoľko druhov a poddruhov rodu *Bartonella* a spektrum prírodných rezervoárov, vektorov a humánnych ochorení spôsobených týmito druhmi sa výrazne rozšírilo.

B. henselae sa vyskytuje endemicky na celom svete a prenos na ľudí mačkami je potvrdený tak sérologickými, ako aj epidemiologickými štúdiami. Mačky infikované *B. henselae* môžu predstavovať významné riziko pre ľudí, u ktorých sa v dôsledku infekcie môže rozvinúť bacilárna angiomatóza a CSD.

B. quintana môže predstavovať riziko pri transfúzií krvi. V ostatnom období boli druhy *Bartonella* zistené u 3,2 % asymptomatických darcov krvi z Brazílie [16].

V štúdií uskutočnenej v r. 2003 v San Franciscu na 382 pacientoch bolo na základe kultivácie, PCR alebo IFA testu detegovaných 66 (17 %) pozitívnych vzoriek na bartonelové infekcie [17]. V inej štúdií z r. 2017, ktorá prebehla v španielskom Katalánsku na 340 pacientoch, bolo na prítomnosť bartonelovej infekcie pozitívnych 22,3 % pacientov [18].

V našej práci prezentujeme doposiaľ zistené výsledky, týkajúce sa výskytu bartonelových protílátok u ľudí žijúcich na východnom Slovensku. Nami zistená pozitivita je v porovnaní s podobnými štúdiami vyššia. Vzhľadom na rozdielne výsledky medzi štúdiami a celkový nedostatok mikrobiologických údajov v klinických a terapeutických štúdiách sa vyskytli mnohé problémy súvisiace s diagnostikou a následnou terapiou nielen u ľudí, ale tiež u infikovaných zvierat. Je preto potrebné venovať sa ďalšiemu skúmaniu bartonelových infekcií v populácii a študovaniu asociácií výskytu bartonelových protílátok u ľudí a zvierat.

Pod'akovanie

Práca vznikla v súvislosti s riešením grantovej úlohy APVV-15-0134 a VEGA MŠVVaŠ SR č. 1/0084/18.

ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

- [1] OKARO, U. et al. Bartonella species, an emerging cause of blood-culture-negative endocarditis. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30: 709-746.
- [2] ANSTEAD, G.M. The centenary of the discovery of trench fever, an emerging infectious disease of World War 1. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: e164-e172.
- [3] HARMS, A., DEHIO, Ch. Intruders below the Radar: Molecular Pathogenesis of Bartonella spp. *Clinical Microbiology Reviews.* 2012; 5 (1): 42-78.
- [4] KORDICK, D.L., et al. Bartonella clarridgeiae, a newly recognized zoonotic pathogen causing inoculation papules, fever, and lymphadenopathy (cat scratch disease). *J Clin Microbiol.* 1997; 35: 1813-1818.
- [5] CHOMEL, B.B., et al. Prevalence of Bartonella infections in domestic cats in Denmark. *Vet Res.* 2002; 33: 205-213.
- [6] DEMERS, D.M., et al. Cat-scratch disease in Hawaii: etiology and seroepidemiology. *J Pediatr.* 1995; 127: 23-26.
- [7] REGNER, R.L., et al. Characterization of a novel Rochalimaea species, R. henselae sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. *J Clin Microbiol.* 1992; 30: 265-274.
- [8] BREITSCHWERDT, E.B., KORDICK, D.L. Bartonella infection in animals: carriership, reservoir potential, pathogenicity, and zoonotic potential for human infection. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13: 428-438.
- [9] LEIBLER, J.H., et al. Zoonotic and vector-borne infections among urban homeless and marginalized people in the United States and Europe, 1990–2014. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016; 16: 435-444.
- [10] HUARCAYA, E., et al. Bartonellosis (Carrión's disease) in the pediatric population of Peru: an overview and update. *Braz J Infect Dis.* 2004; 8: 331-339.
- [11] HOUPIKIAN, P., RAOULT, D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84:162-173.
- [12] GASQUET, S., et al. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. *AIDS.* 1998; 12: 1793-1803.
- [13] FOUCAULT, C., et al: Bartonella quintana Characteristics and Clinical Management. *Emerging Infectious Diseases.* 2006; 12 (2): 217- 223.
- [14] ROLAIN, J.M., et al. Bartonella quintana in human erythrocytes. *Lancet.* 2002; 360: 226-228.
- [15] SANOGO, Y.O., et al. Bartonella henselae in Ixodes ricinus ticks (Acari: Ixodida) removed from humans, Belluno province, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 329-332.
- [16] DINIZ, P.P., et al. Risk factors for Bartonella species infection in blood donors from Southeast Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10: e0004509.

- [17] KOEHLER, J.E., et. al. Prevalence of Bartonella Infection among Human Immunodeficiency Virus – Infected Patients with Fever. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 37 (4): 559-566.
- [18] PONS, I., et. al. Seroprevalence of Bartonella spp. infection in HIV patients in Catalonia, Spain. *BMC Infectious Diseases*. 2008; 8:58.