

Malattia da graffio di gatto

Recenti progressi in diagnostica e terapia

La malattia da graffio di gatto merita ancor oggi un'estesa disamina, da molteplici punti di vista (epidemiologico, diagnostico, e soprattutto terapeutico). Un sospetto clinico elevato dovrebbe essere mantenuto anche per pazienti in età adulta. Un decorso clinico protratto e spesso complicato porta frequentemente alla fistolizzazione dei linfonodi coinvolti, mentre il livello di attività di molteplici tentativi di terapia antimicrobica appare generalmente trascurabile, e la tendenza alla guarigione locale lenta e modesta. Mentre le ricerche colturali specifiche e le tecniche di biologia molecolare non danno spesso esito positivo (probabilmente per la tardiva disponibilità di campioni clinici appropriati), le ricerche sierologiche messe a punto con tecniche di immunofluorescenza indiretta possono fornire informazioni rilevanti fin dalle prime settimane di malattia, e livelli anticorpali elevati possono essere riconosciuti anche molti mesi dopo l'esordio dell'affezione. Nel momento in cui il clinico si trova ad affrontare pazienti con un prevalente coinvolgimento dei linfonodi che drenano dagli arti superiori, una malattia da graffio di gatto può essere sospettata su basi epidemiologiche e cliniche, e dell'apparente contrasto tra limitato interessamento sistemico ed anormale coinvolgimento locale. Il significato della cinetica temporale degli anticorpi specifici in relazione con il decorso subacuto della malattia resta tuttora ignoto.

Cat-scratch disease

Recent advances in diagnosis and treatment

Summary

Cat-scratch disease still warrants extensive investigation, from an epidemiological, a diagnostic, but especially a therapeutic point of view. An elevated suspicion for this disease should be maintained also in adult patients. A very prolonged and often complicated disease course usually leads to lymph node drainage, while the activity of multiple antimicrobial courses appears usually negligible, with a very low tendency to local cure. While specific culture and molecular biology techniques often showed negative results (probably due to the late availability of appropriate clinical specimens), indirect immunofluorescence antibody assay may give relevant information since the first weeks of disease, and elevated levels may be recognized also many months after disease onset. When clinicians face patients with a prominent swelling of lymph nodes draining from the upper limbs, cat-scratch disease may be suspected on the ground of epidemiological and clinical features, and a limited systemic involvement contrasting with a prominent local disease. The significance of specific antibody temporal kinetics in relation with the subacute disease course is still unknown.

Manfredi R. Cat-scratch disease. Recent advances in diagnosis and treatment. Trends Med 2005; 5(2):123-128.
© 2005 Pharma Project Group srl

Key words:
bartonellosis
clinical presentation
treatment
antimicrobial chemotherapy
outcome

 **Roberto Manfredi**

Malattie Infettive, Università di Bologna
Ospedale S. Orsola, Via Massarenti 11
40138 Bologna
Tel: 051-6363355 fax: 051-343500
E-mail: manfredi@med.unibo.it

L'ospetto di affezioni dell'uomo causate dai microrganismi appartenenti alla specie *Bartonella* è andato incontro ad una rapida espansione nel corso degli ultimi due decenni. Questo è intervenuto in seguito all'associazione della malattia da graffio di gatto, dell'angiomatosi bacillare rilevata in corso di infezione da HIV ed AIDS, e della peliosi bacillare, con un bacillo gram-negativo e ossidasi-negativo a lenta e stentata crescita

su terreni non arricchiti, inizialmente identificato come *Rochalimaea henselae*, ed in seguito classificato nell'ambito del genere *Bartonella*, sulla base dello studio di omologie di sequenza genica¹⁻³. Cinque specie principali di microrganismi appartenenti alla *Bartonella* si sono finora rilevate patogene per l'uomo su scala mondiale: si tratta di *B. bacilliformis*, di *B. henselae*, di *B. quintana*, di *B. elizabethae*, e più recentemente di *B. clarridgeiae*. Tutta-

via, numerosi altri bacilli appartenenti alla specie *Bartonella* sono stati rilevati in serbatoi animali, tra cui in particolare roditori e talpe¹⁻⁵. Fino al 40% dei gatti che vivono in ambiente domestico possono essere portatori asintomatici di un'infezione da *B. henselae* spesso associata ad episodi di batteriemia silente; questo stato può persistere per tempi superiori ad un anno, e rappresenta quindi la condizione di rischio più ovvia per la malattia da graffio di gatto.

La presentazione clinica più comune dell'infezione da *B. henselae* è rappresentata appunto dalla malattia da graffio di gatto. Si tratta di una linfadenite regionale subacuta che in genere persiste per tre o più settimane. La paternità di questa malattia, inizialmente attribuita al microorganismo *Afipia felis*, è stata successivamente confermata a *B. henselae* dall'anno 1992, quando l'isolamento di questi bacilli è stato ottenuto da gatti apparentemente sani, ed è stato per la prima volta sviluppato un test diagnostico efficace per l'identificazione dell'infezione nell'uomo^{1,2,4,6}. Anche una seconda specie di *Bartonella* (*Bartonella clarridgeiae*) è stata recentemente identificata in associazione con rari casi di malattia da graffio di gatto^{2,3}. Nell'ambito dei pazienti affetti da malattia da graffio di gatto, la prevalenza di anticorpi anti-*B. henselae* è ricompresa tra l'84% ed il 100% dei casi. L'applicazione di tecniche di laboratorio più sofisticate ne permette la coltura dai linfonodi colpiti, e la sequenziazione di tratti di genoma specifici di *B. henselae* tramite tecniche di *polymerase chain reaction* (PCR), o altri test di biologia molecolare^{4,5}.

Da un punto di vista epidemiologico, un percentuale di pazien-

ti con malattia da graffio di gatto compresa tra l'87% ed il 99% riferisce una qualche forma di contatto con questi felini (nei quali l'infezione viene trasmessa da una pulce dei gatti, denominata *Ctenocephalides felis*), nonostante che l'esatto meccanismo della trasmissione dal gatto all'uomo resti in parte sconosciuto, poiché un graffio (o talvolta un morso) sono documentabili in circa la metà degli episodi, e coinvolgono in genere bambini ed adolescenti, sebbene la trasmissione possa verificarsi ad ogni età della vita^{1,3,6}. Infatti, uno studio effettuato in Giappone su 130 pazienti risultati sieropositivi, ha riportato che il 79,2% degli episodi interviene in età inferiore a 18 anni^{3,7,8}, nonostante che sia confermato il possibile coinvolgimento di adulti. A parte l'ultimo citato, ampi studi di sieroprevalenza nei confronti di *B. henselae* non sono ancora stati realizzati, ma tale infezione non sembra risultare frequentemente in assenza di un quadro clinico in qualche modo suggestivo⁹.

Il periodo di incubazione della malattia da graffio di gatto si stima essere compreso tra 7 e 15 giorni. Alcune lesioni papulose o papulo-vescicolose locali, non pruriginose (spesso sottostimate sul versante diagnostico) possono seguire la lesione iniziale da inoculo, mentre precedono il caratteristico coinvolgimento linfoghiandolare loco-regionale. L'infezione interessa inizialmente i linfonodi che primitivamente o secondariamente drenano l'area divenuta porta d'ingresso dell'infezione, cosicché le localizzazioni più frequenti sono quelle cervicale, ascellare, o epitrocleare, ma in eventualità più rare possono risultare coinvolti anche siti più distanti dal focolaio d'origine^{1-5,6-8}.

La durata del periodo di maggior tumefazione linfoghiandolare è generalmente limitata a 1-2 mesi, ma sono stati descritti rari casi di persistenza fino ad un anno o oltre²⁻⁶, nonostante molteplici tentativi terapeutici con agenti antiinfettivi e con drenaggio chirurgico. La cosiddetta "sindrome oculo-ghiandolare di Parinaud" è caratterizzata da una sede d'ingresso a livello congiuntivale, seguita da una prominente linfoadenomegalia preauricolare^{3,7,10}. Sebbene la malattia da graffio di gatto sia un'affezione usualmente autolimitante nell'arco di alcune settimane o al massimo di pochi mesi, in una ridotta percentuale di casi la malattia può essere complicata da un grave interessamento locale, o da una disseminazione a distanza. Una malattia granulomatosa a carico del fegato, della milza, dei linfonodi mesenterici, e del cuore (endocardite), nonché di ossa ed articolazioni, con predominio di segni sistemici e/o relativi alla localizzazione focale, sono stati segnalati aneddoticamente nella letteratura internazionale^{2,6,10,11}. In un 5% circa dei pazienti si possono addirittura manifestare segni e sintomi di una encefalopatia, complicazione ad esordio generalmente improvviso, caratterizzata da un ampio spettro di alterazioni neurocognitive, tra cui convulsioni, alterazioni del comportamento o del livello di coscienza, paresi periferica del nervo faciale o di altri nervi cranici, e/o forme di mielo-radicolite^{2,4,6}. Esse insorgono in genere a 2-3 settimane di distanza dall'esordio della malattia, e presentano generalmente un'evoluzione favorevole^{2,4,6}. Manifestazioni di carattere ematologico relative all'infezione da *B. henselae* possono comprendere anemia emolitica,

trombocitopenia ed eosinofilia, mentre decisamente infrequente è l'insorgenza di casi di vasculite leucocitoclastica, di masse mediastiniche di diagnostica differenziale complessa, di polmoniti atipiche, di versamenti pleurici, e di altri quadri patologici che mimano collagenopatie, sporadicamente descritti nell'ambito di case report di letteratura^{2-6,11}. A seguito di ciò, la diagnosi differenziale della malattia da graffio di gatto può includere virtualmente tutte le possibili cause di linfadenomegalia, tra cui ad esempio: linfadenite piogenica, da *Toxoplasma gondii*, tubercolare, da micobatteri atipici, da tumori solidi o da emolinfopatie maligne, da tularemia, e da brucellosi¹⁻⁶. Nell'ambito di unp studio relativo a 454 pazienti con masse della testa e del collo rimaste indagnosticate dopo un primo *workout* clinico, laboratoristico e strumentale, ben 61 soggetti (pari al 13,4%) risultarono in seguito affetti da bartonellosi¹². Inoltre, in una recente casistica una febbre prolungata di origine apparentemente ignota era il segno redominante nel 2,8% dei 130 casi di bartonellosi esaminati, ed il 30% circa di questi ultimi soggetti con una sierologia indiscutibilmente positiva per *B. henselae* non presentava alcun reperto di linfadenomegalia suggestivo di malattia da graffio di gatto⁷.

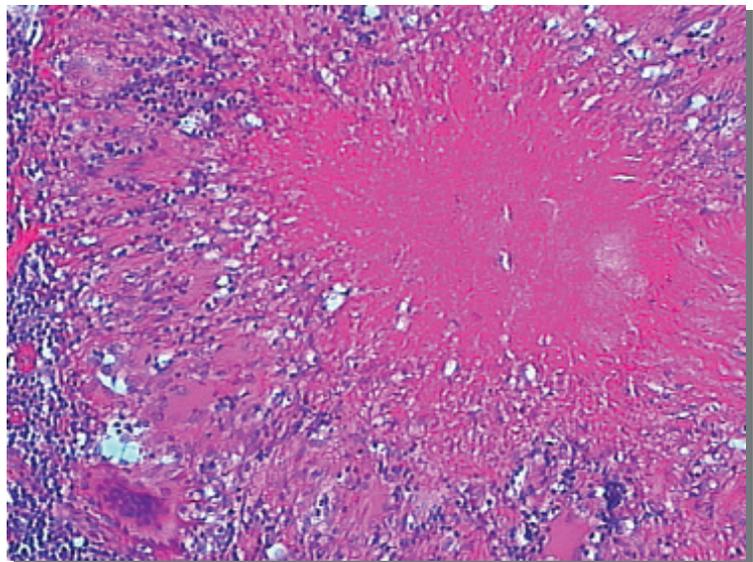
Da un punto di vista patogenetico, il ruolo delle cellule effettrici del sistema immune in grado di produrre citochine angiogeniche dopo stimolazione ad opera di antigeni di *B. henselae*, è stato recentemente chiamato in causa nelle patologie tipiche dell'ospite immunocompromesso, quali l'angiomatosi bacillare e la peliosi. D'altro canto, la risposta di tipo granulomatoso, a pro-

gressione tipicamente lenta, propria dei pazienti altrimenti sani e caratteristica dell'evoluzione della malattia da graffio di gatto propriamente detta, potrebbe essere anch'essa stimolata da un'esagerata risposta immunitaria ad antigeni batterici^{4, 5, 13}. Il caratteristico aspetto istopatologico è chiaramente dimostrato da materiale biotipico prelevato da tessuto linfoghiandolare, in un caso di malattia da noi recentemente osservato in un soggetto in età adulta (figura 1).

Una malattia da graffio di gatto può essere fortemente sospettata in presenza di indizi epidemiologici e clinici, ma sono ora disponibili saggi sierologici affidabili, quali un test di immunofluorescenza indiretta (IFA) del commercio, saggi di emoagglutinazione, e più recentemente test enzimatici, i quali hanno dimostrato un buon livello di

correlazione con infezione da malattia da *Bartonella* spp., nonostante che non siano ancora disponibili studi comparativi tra le differenti tecniche in uso, la risposta temporale di classe IgG ed IgM sembri ancora molto variabile, e sia atteso un certo grado di cross-reattività tra i differenti microorganismi appartenenti alla specie *Bartonella*^{1-4,9,14,15}. Un interessante studio parallelo dell'andamento sierologico e clinico a lungo termine della malattia da graffio di gatto è stato recentemente pubblicato ad opera di Metzkor-Cotter e Collaboratori¹⁵, che hanno impiegato un testo immunoenzimatico al fine di monitorare i livelli anticorpali anti-*B. henselae*. Novantotto pazienti sono stati seguiti per un tempo mediano di 35,3 settimane: una positività alla ricerca di anticorpi IgM specifici è stata rilevata nel 53% dei sog-

Figura 1. Sezione di linfonodo da nostro paziente affetto da malattia da graffio di gatto. Si evidenzia un processo infiammatorio diffuso di tipo granulomatoso, caratterizzato dalla presenza di cellule epitelioidi, di cellule giganti e da istiociti disposti "a palizzata" che circondano sparsi focolai di necrosi. Concomita un moderato infiltrato composto prevalentemente da linfociti e macrofagi. L'assenza di patogeni fungini, di micobatteri e di protozoi del genere *Leishmania* è stata confermata con appropriate colorazioni. Colorazione ematosilina-eosina, ingrandimento originale 400x.



getti, ed è rimasta tale per almeno tre mesi dal momento dell'esordio della malattia, mentre i titoli relativi agli anticorpi della classe IgG tendevano a ridursi nel tempo, sebbene un quarto dei pazienti rimanesse sieropositivo a distanza di oltre un anno¹⁵. Non era purtroppo possibile rilevare alcuna associazione tra i titoli anticorpali anti-*B. henselae* e/o la loro cinetica, l'evoluzione delle manifestazioni cliniche (tipiche o atipiche), e la durata complessiva della malattia, o il tempo intercorso per raggiungere una completa guarigione¹⁵. Molto recentemente, un particolare saggio di immunofluorescenza accoppiato, applicato contemporaneamente su siero e su strisci di materiale biptico linfoghiandolare, sembra aver contribuito ad incrementare in misura significativa i livelli di sensibilità e di specificità della diagnostica di laboratorio della malattia da graffio di gatto, fino a raggiungere il 97,4% quando almeno uno dei due test risulta positivo; questo saggio potrebbe essere quindi proposto per le strutture ove saggi di biologia molecolare non siano ancora disponibili o applicabili¹⁶. Infatti, sebbene che quello sierologico rimanga il test di riferimento per la diagnostica eziologica della malattia da graffio di gatto, i livelli di sensibilità delle diverse tecniche sierologiche sono soggette a notevoli variazioni in rapporto all'antigene impiegato, ai livelli di *cut-off* selezionati in fase di lettura, e all'insieme di procedure del singolo test, tanto che i risultati ottenuti in differenti casistiche che hanno fatto capo a diversi centri di riferimento sono raramente o quasi mai comparabili tra loro^{9,14,15}. Esami colturali, e saggi effettuati con PCR o con altre tecniche di biologia mole-

colare, sono in genere disponibili soltanto in centri di riferimento o a scopo di ricerca^{4,12,14}. Il rilievo di *Bartonella* spp. dal sangue periferico necessita di periodi di incubazione prolungati e di mezzi di coltura particolarmente modificati ed arricchiti, o di procedure di coltura in linee cellulari endoteliali, mentre il DNA di *B. henselae* può essere rilevabile limitatamente alle prime sei settimane di malattia, e test eseguiti tardivamente danno in genere esito negativo. Proprio per questi motivi, l'impiego di saggi di biologia molecolare nella comune pratica clinica è spesso frustrante, poiché la maggior parte dei pazienti con sospetta malattia da graffio di gatto si presenta all'attenzione di uno specialista soltanto alcune settimane dopo le prime manifestazioni di esordio della malattia, ed il periodo d'incubazione è spesso silente o aspecifico. Questo stato di cose può contribuire a spiegare le estreme difficoltà di ottenere un isolamento colturale o un saggio biomolecolare positivo, nella maggior parte dei casi che giungono all'attenzione nella pratica quotidiana.

La diagnostica ematologica e biochimica di routine risulta in genere di modesta utilità in presenza di una malattia da graffio di gatto: nei rari casi complicati da coinvolgimento sistemico si può osservare un rialzo degli indici di citolisi epatica.

Sul versante della diagnostica per immagini, l'ultrasuonografia e/o la tomografia computerizzata offrono la migliore descrizione dei linfonodi tumefatti e talora colliquati, e possono identificare il raro coinvolgimento ad impronta granulomatosa di organi viscerali¹⁻³. Le tecniche di *imaging* possono inoltre fornire utili indicazioni in sede di dia-

gnostica differenziale delle più comuni sedi interessate da linfadenomegalia (ad esempio, quella epitrocleare): un recente studio ha applicato tecniche di risonanza magnetica allo studio di lesioni dubbie, rivelando che una tumefazione linfoghiandolare presente a quel livello vede proprio come fattore eziopatogenetico prevalente l'infezione loco-regionale da *B. henselae* regional infection¹⁷.

Il trattamento antimicrobico della malattia da graffio di gatto rappresenta una delle questioni maggiormente discusse e, ciò nonostante, rimaste irrisolte, quanto a necessità della terapia, selezione dei farmaci e delle associazioni più efficaci, e durata dell'eventuale somministrazione. Mentre alcuni Autori affermano che non sono disponibili evidenze controllate a favore di un'eventuale beneficio dell'antibiototerapia rispetto a cure sintomatiche e conservative, e ad una semplice osservazione (quanto a riduzione della durata e della severità della malattia), altri studi effettuati in bambini ed adulti immunocompetenti ed altrimenti sani tendono ad attribuire un ruolo significativo ad un ampio spettro di trattamenti antiinfettivi^{2-6,18}. In verità, la maggior parte degli isolati di *Bartonella* spp. si dimostra suscettibile in vitro ad un ampio numero di agenti beta-lattamici, come pure a rifampicina, eritromicina e tetraciline, mentre i livelli di sensibilità nei confronti di clindamicina, chinolonici sistemici e cotrimoxazolo sembrano risentire di maggiore variabilità da un'esperienza all'altra^{2-5,19}. Purtroppo, la limitatezza dei dati disponibili e le differenti condizioni sperimentali fanno sì che si trovi una marcata discordanza anche tra i presunti livelli di attività misurati in

in vitro, e l'azione prodotta *in vivo* dalle diverse molecole in causa. Dati clinici controllati sono fino ad oggi scarsamente disponibili, e la maggior parte degli studi sembra riportare una modesta risposta ai penicilline, cefalosporine, e derivati, e ad un ampio spettro di antibiotici appartenenti ad altre classi, spesso in contrasto con un'apparente suscettibilità del patogeno accertata *in vitro*^{6,19}. L'unico trial controllato con placebo finora pubblicato ha descritto un beneficio iniziale ad opera del macrolide azitromicina, sebbene i risultati ottenuti dagli Autori sul lungo periodo siano contrastanti¹⁸. Per tutto questo insieme di motivazioni, il ruolo e le modalità della terapia antiinfettiva in corso di malattia da graffio di gatto restano territorio di investigazione per il futuro. In base alle attuali, limitate conoscenze,

nei casi in cui un intervento antimicrobico sembri clinicamente indicato, i nuovi macrolidi, il cotrimoxazolo, la rifampicina, i fluorochinoloni, e forse la gentamicina, potrebbero risultare agenti di prima scelta^{1,3,18,19}. L'aggiunta di corticosteroidi è stata recentemente suggerita in caso di affezioni con decorso particolarmente prolungato²⁰, a cui potrebbe contribuire una esagerata reazione immunologica^{4,5,13}, ma anche su questo versante mancano finora dati controllati.

Il trattamento chirurgico di drenaggio deve eventualmente prendere in considerazione linfoghiandole che divengono estremamente tumefatte, dolenti, con evidente tendenza alla fistolizzazione spontanea, mentre l'incisione di linfonodi non suppurati dovrebbe essere evitata, per la potenziale, successiva for-

mazione di tramiti fistolosi, con scarsa e lenta tendenza alla guarigione^{2,3,6,8}.

Infine, sul versante preventivo, poiché la trasmissione interumana delle malattie da *Bartonella* spp. non è mai stata documentata, non è necessaria l'adozione di misure di isolamento. L'insorgenza contemporanea in fratelli è stata documentata recentemente come evento del tutto eccezionale²¹. Le misure di profilassi si basano quindi su alcuni semplici accorgimenti, come evitare i contatti ravvicinati e le molestie a carico di gatti, eliminare quanto possibile le pulci dei gatti (responsabili della trasmissione animale), e soprattutto aumentare il grado di consapevolezza dei rischi connessi a graffi o morsi di gatto (specialmente se cuccioli), in qualunque età della vita. **TiM**

Bibliografia

1. Maguñña C, Gotuzzo B. Bartonellosis: new and old. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:1-22.
2. Windsor JJ. Cat-scratch disease: Epidemiology, aetiology and treatment. *Br J Biomed* 2001; 58:101-110.
3. Mansueto P, Di Lorenzo G, Rizzo M, et al. Bartonellosi. *Recenti Prog Med* 2003; 94:177-185.
4. Jacomo V, Kelly PJ, Raoult D. Natural history of *Bartonella* infections (an exception to Koch's postulate). *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9:8-18.
5. Greub G, Raoult D. *Bartonella*: new explanations for old disease. *J Med Microbiol* 2002; 51:915-923.
6. Carithers HA. Cat scratch disease: An overview based on a study of 1,200 patients. *Am J Dis Child* 1985; 139:1124-1133.
7. Murakami K, Tsukahara M, Tsuneoka H, et al. Cat scratch disease: Analysis of 130 seropositive cases. *J Infect Chemother* 2002; 8:349-352.
8. Di Lorenzo G, Rizzo M, Mansueto P, et al. Tre casi di bartonellosi. *Ann Ital Med Int* 2002; 17:256-260.
9. Sander A, Berner R, Ruess M. Serodiagnosis of cat scratch disease: Response to *Bartonella henselae* in children and a review of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:392-401.
10. Mirakhor B, Shah SS, Ratner AJ, et al. Cat scratch disease presenting as orbital abscess and osteomyelitis. *J Clin Microbiol* 2003; 41:3991-3993.
11. Rolain JM, Chanet V, Laurichesse H, et al. Cat scratch disease with lymphadenitis, vertebral osteomyelitis, and spleen abscesses. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 990:397-403.
12. Ridder GJ, Boedeker CC, Technau-Ihling K, et al. Role of cat-scratch disease in lymphadenopathy in the head and neck. *Clin Infect Dis* 2002; 35:643-649.
13. Resto-Ruiz S, Burgess A, Anderson BE. The role of host immune response in pathogenesis of *Bartonella henselae*. *DNA Cell Biol* 2003; 22:431-440.
14. Agan BK, Dolan MJ. Laboratory diagnosis of *Bartonella* infections. *Clin Lab Med* 2002; 22:937-962.
15. Metzker-Cotter E, Kletter Y, Avidor B, et al. Long-term serological analysis and clinical follow-up of patients with cat-scratch disease. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1149-1154.
16. Rolain JM, Gouriet F, Enea M, et al. Detection by immunofluorescence assay of *Bartonella henselae* in lymph nodes from patients with cat scratch disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10:686-691.
17. Gielen J, Wang XL, Vanhoenacker F, et al. Lymphadenopathy at the medial epitrochlear region in cat-scratch disease. *Eur Radiol* 2003; 13:1363-1369.
18. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treat-

ment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:447-452.

19. **Maurin M, Gasquet S, Ducco C, et al.** Minimal inhibitory concentrations of 28 antibiotic compounds to 14 *Bartonella* (formerly *Rochalimaea*) isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2387-2391.
20. **Lerdluedeeporn P, Krogstad P, Roberts RL, et al.** Oral corticosteroids in cat-scratch disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42:71-73.
21. **Gonzalez BE, Correa AG, Kaplan SL.** Cat-scratch disease occurring in three siblings simultaneously. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:467-468.