

# BARTONELLA HENSELAE GİNGİVOSTOMATİTLİ BİR KEDİNİN SAHİBİNDE NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ ÖYKÜSÜ ve *B.HENSELAE* IgG SEROPOZİTİFLİĞİNİN SAPTANMASI

## FEVER OF UNKNOWN ORIGIN AND DETECTION OF *BARTONELLA HENSELAE* IgG SEROPOSITIVITY: A CASE REPORT

Bekir ÇELEBİ<sup>1</sup>, Ebru YALÇIN<sup>2</sup>, Cahit BABÜR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ankara. (vetbekir@yahoo.com)

<sup>2</sup> Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

*Bartonella henselae*, insanlarda kedi tırnağı hastalığı (KTH)'na neden olan gram-negatif bir bakteridir. Kediler, etkenin insanlara taşınmasında rezervuar rolü oynamaktadır. Ülkemizde sporadik KTH olgu bildirimleri mevcuttur. Bu raporda, kan kültüründen *B.henselae* izolasyonu yapılan bir kedinin sahibinde nedeni bilinmeyen ateş öyküsü ile gelişen *B.henselae* IgG seropozitifliğinin saptandığı bir olgu sunulmaktadır. Kronik progresif gingivostomatit tanısı konulan bir kedinin kan örneğinden izole edilen bakteri *Bartonella* spp. olarak tanımlanmış ve sitrat sentez gen fragmanının (*gltA*) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile amplifikasyonu ve sonrasında uygulanan RFLP (restriction fragment length polymorphism) yöntemiyle *B.henselae* genotip I olarak tiplendirilmiştir. Bu izolasyon sonucunda kedi sahibi, KTH semptomları yönünden retrospektif olarak sorgulanmış ve bir yıl öncesinde nedeni bilinmeyen ateş tanısı ile hastanede tedavi gördüğü öğrenilmiştir. Kedi sahibinin *B.henselae* IgG antikorları yönünden araştırılması için serum örneği alınmış ve ticari bir indirekt immüno floresan antikor yöntemiyle (Vircell, İspanya) 1:128 titrede IgG seropozitifliği bulunmuştur. Sonuç olarak, kedilerde gingivostomatit varlığının *Bartonella* enfeksiyonu için predispozan bir faktör olabileceği göz önünde tutulmalı ve nedeni bilinmeyen ateş olgularının değerlendirilmesinde, hastanın kedi/köpek teması sorgulanarak ayırıcı tanıda *Bartonella* enfeksiyonuna yer verilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** *Bartonella henselae*, kedi, gingivostomatit, nedeni bilinmeyen ateş.

### ABSTRACT

*Bartonella henselae*, is a gram-negative bacterium which causes cat scratch disease (CSD) in man. There are sporadic case reports of CSD in Turkey. Cats play an important reservoir role for *B.henselae* transmission to man. In this report, a cat owner with fever of unknown origin was presented. *Bartonella* spp. was isolated from the blood culture of cat which had chronic progressive gingivostomatitis. *B.henselae* was identified by amplification of a region of citrate synthase (*gltA*) gene by using polymerase chain reaction (PCR) and subsequently by RFLP (restriction fragment length polymorphism) method. This isolation result showed that the cat owner, KTH symptoms from a retrospective perspective was investigated and one year ago he had a fever of unknown origin diagnosis in the hospital. The cat owner's *B.henselae* IgG antibodies were investigated for the purpose of study. Serum sample was taken and analyzed by indirect immunofluorescence antibody method (Vircell, Spain) with a titer of 1:128. As a result, the presence of gingivostomatitis in cats and its association with *Bartonella* infection should be considered as a predisposing factor for fever of unknown origin and the diagnosis of *Bartonella* infection should be considered in the differential diagnosis of fever of unknown origin.

in reaction and typed as genotype I by restriction fragment length polymorphism method. Following this identification the cat owner was investigated for the history of CSD and it was learned that he had a history of fever of unknown origin. The investigation of the patient's serum for the presence of specific *B.henselae* antibodies by immune fluorescence antibody test (Vircell, Spain) revealed *B.henselae* IgG type antibodies at a titer of 1:128. Gingivostomatitis in cats may act as a reservoir for *Bartonella* infection. Thus during the evaluation of patients with fever of unknown origin, *Bartonella* infections should be considered and possible contact with cats/dogs should be investigated.

**Key words:** *Bartonella henselae*, cat, gingivostomatitis, fever of unknown origin.

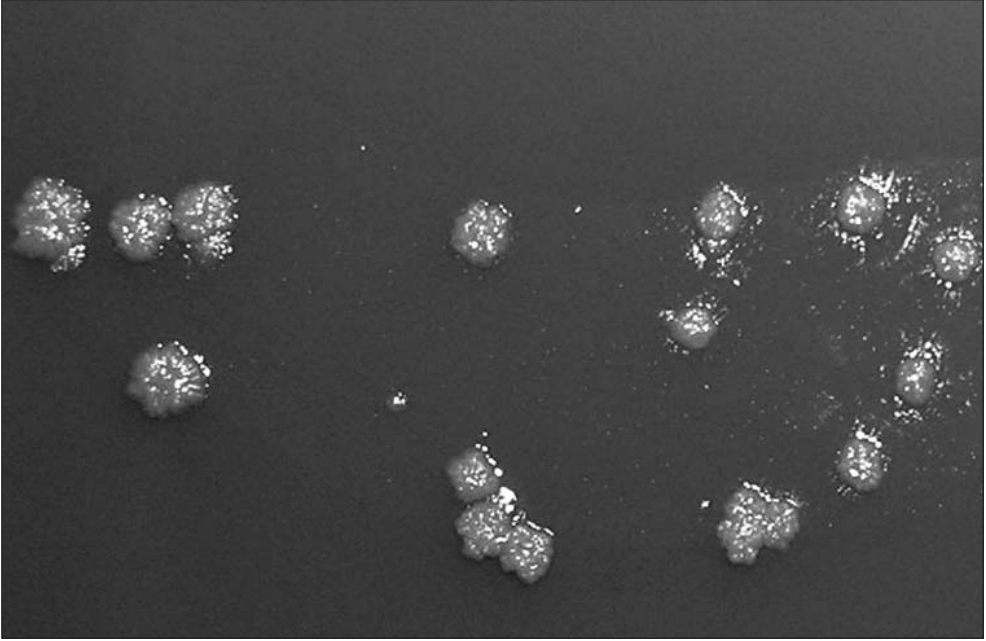
## GİRİŞ

*Bartonella henselae*, kedilerde kronik, asemptomatik, intraeritrositik bakteriyemiye neden olan gram-negatif bir bakteridir<sup>1</sup>. Bu bakteri asıl önemini zoonoz karakterde olmasıyla ortaya koymaktadır ve kediler, *B.henselae*'nin insanlara bulaşmasında rezervuar konumundadır<sup>2</sup>. *B.henselae*, immün sistemi yetersiz veya baskılanmış çocuk ve genç erişkinlerde kedi tırmığı hastalığı (KTH)'na, basiller anjiyomatozise ve ateşe neden olmaktadır<sup>3-5</sup>. KTH, tipik ve atipik olmak üzere iki formda ortaya çıkabilir. Tipik formu, kedinin tırmaladığı veya ısırıldığı yerde eritematöz papül ve bunu takiben bölgesel lenfadenopati ile karakterizedir<sup>6</sup>. Atipik form ise, ensefalit, nöroretinit, endokardit, osteomyelit veya hepatit ile seyredebilir<sup>3,6-9</sup>.

Seroepidemiolojik ve bakteriyolojik çalışmalar, *B.henselae*'nin kedilerde dünya genelinde yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. Coğrafi lokalizasyon ve kedilerin yaşam koşullarına göre, kedilerde seroprevalans %5-80 arasında değişkenlik gösterir. Bakteriyemi prevalansı ise çok düşük oranlarda olabildiği gibi, kedi popülasyonunun yarısından fazlasında saptanan oranlarda da olabilir<sup>10</sup>. Ülkemizde, Ankara bölgesinde yapılan bir çalışmada kedilerin %9.4'ünde *Bartonella* bakteriyemisi, %18.6'sında *B.henselae* IgG seropozitifliği saptanmıştır<sup>11</sup>. Bu raporda, kan kültüründen *B.henselae* izolasyonu yapılan gingivostomatitli bir kedinin sahibinde nedeni bilinmeyen ateş öyküsü ile gelişen *B.henselae* IgG seropozitifliğinin saptandığı bir olgu sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

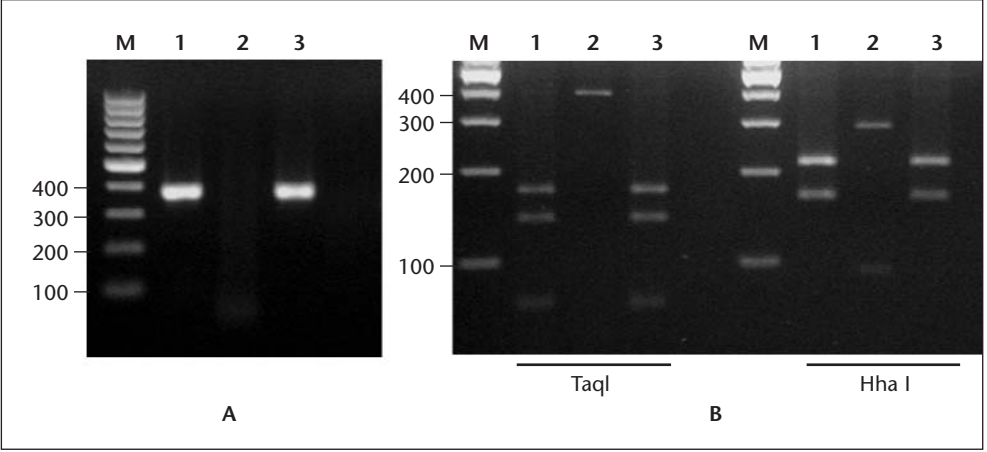
Sekiz yaşında, dişi, evde doğan ve barındırılan, sokağa çıkarılmayan Siyam kedisi, ağız kokusu ve iyileşmeyen ağız yarası şikayetiyle Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine getirildi. Kronik progresif gingivostomatit tanısı konulan kedinin laboratuvar incelemelerinde kan değerleri normal sınırlar içerisinde saptandı. Hayvanın periferik veninden alınan kan örneği *Bartonella* bakteriyemisinin araştırılması amacıyla Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığına gönderildi. 200 µl kedi kanı, 2 adet %7 tavşan kanlı beyin kalp infüzyon agara (Merck, Almanya) inoküle edildi. Besiyerleri 35°C'de %5 CO<sub>2</sub>'li etüvde inkübe edildi. Besiyerleri gūnaşırı düzenli olarak kontrol edildi, inkübasyonun 5. gününde üreme gözlemlendi. Koloni morfolojisi karnabahar görünümünde, agara gömülmüş ve kaldırıldığında besiyeri üzerinde izi kalan bir yapıda idi (Resim 1). Gram boyamada gram-negatif kokobasil morfolojisinde, oksidaz ve katalaz testi negatif olarak saptanan izolat, olası *Bartonella* spp. olarak değerlendirildi.



**Resim 1.** *Bartonella henselae*'nin kanlı agarda karnabakar görünümündeki koloni morfolojisi.

İzolatin tanımlanmasında, sitrat sentez gen bölgesi (*gltA*), Çelebi ve arkadaşları<sup>11</sup> tarafından tarif edilen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle amplifiye edildi. Amplifikasyon için *B.henselae*'nin *gltA* bölgesine özgül primerler (5'-GGG GAC CAG CTC ATG GTG G-3' ve 5'-AAT GCA AAA AGA ACA GTA AAC A-3') kullanıldı<sup>12</sup>. Amplifikasyon ürünleri %2'lik agaroz (Sigma, ABD) jelde yürütüldü ve 380 baz çifti (bç) büyüklüğünde bant elde edilmesi durumunda *Bartonella* spp. için PCR pozitif olarak değerlendirildi (Resim 2). Tür düzeyinde tanımlama için *gltA* amplifikasyon ürünleri RFLP analizine tabi tutuldu. Bu amaçla amplifikasyon ürünleri Taq-I ve Hha I (Fermentas, Litvanya) enzimleri ile restriksiyona tabi tutuldu; agaroz jelde yürütüldü ve değerlendirildi (Resim 2). Değerlendirmede izolatin *B.henselae* olduğu belirlendi. *B.henselae* izolatinın genotip tayini için 16S rRNA dizisinin PCR'si uygulandı ve izolatin *B.henselae* genotip I olduğu saptandı.

Bu izolasyon sonucunda kedi sahibi, KTH semptomları yönünden retrospektif olarak sorgulandı ve bir yıl öncesinde nedeni bilinmeyen ateş tanısı ile hastanede tedavi gördüğü öğrenildi. Bu dönemde yapılan laboratuvar incelemelerinde; *Brucella* tüp aglütinasyon ve Rose Bengal testlerinin negatif bulunduğu; kan sonuçlarında lökosit sayısının 14.400/mm<sup>3</sup> ve CRP'nin 20.400 mg/L olmak üzere yüksek değerlerde olduğu, kan yaymasında %85 nötrofil ve %9.7 lenfosit görüldüğü belirlendi. Kedi sahibinden alınan serum örneğinde *B.henselae* IgG ve *Coxiella burnetii* faz II IgG antikor varlığı indirekt floresan antikor testi (IFAT) ile ticari kit (VIRCELL, İspanya) kullanılarak araştırıldı. Kedi sahibi, *C.burnetii* IgG yönünden seronegatif bulunurken *B.henselae* IgG yönünden 1/128 titrede seropozitif olarak saptandı.



**Resim 2. A)** *Bartonella gltA* PCR sonuçları. (M: Marker; 1. hat: *B.henselae* ATCC 49882; 2. hat: Negatif kontrol; 3. hat: Kedi suşu) **B)** *Bartonella gltA* PCR/RFLP (M: Marker; 1. hat: *B.henselae* ATCC 49882; 2. hat: *B.clarridgeiae*; 3. hat: Kedi suşu).

Gingivostomatit ve *Bartonella* bakteriyemisini elimine etmek için kediye, 3 hafta süresince Azro 200 mg oral süspansiyondan sabah akşam 1.5 cc ve oral mukozaya günde 2 kez Chlorhex sprej uygulandı.

## TARTIŞMA

Ülkemizde *B.henselae* enfeksiyonlarına ilişkin klinik ve patolojik bulgulara dayanan sporadik bildirimler bulunmaktadır<sup>13,14</sup>. Kan donörlerinde yapılan bir serolojik çalışmada da donörlerin %6'sı *B.henselae* yönünden seropozitif bulunmuştur<sup>15</sup>. Kedilerde *B.henselae* bakteriyemisi ve seropozitifliğine ilişkin ilk bildirim, Ankara bölgesindeki kedilerde Çelebi ve arkadaşları<sup>11</sup> tarafından 2009 yılında yapılmıştır. Bu olgu sunumunda ise, ülkemizde ilk kez *B.henselae* bakteriyemisi saptanan bir kedinin sahibinde seropozitiflik gösterilmiştir. *B.henselae*'nin kedilerde 49-454. günler arasında persistan bakteriyemiye neden olduğu bildirilmektedir<sup>1</sup>. Dolayısıyla bu raporda sunulan kedinin, sahibine nedeni bilinmeyen ateş tanısı konulduğunda da, enfekte olma olasılığının yüksek olduğu ve etkeni sahibine bulaştırmış olabileceği düşünülmüştür. Nitekim Tsukahara ve arkadaşları<sup>5</sup>, nedeni bilinmeyen ateş tanısı alan bir hastada özellikle evde kedi, köpek besleme ya da kedi, köpek teması öyküsü varsa lenfadenopati varlığı aranmaksızın *B.henselae* enfeksiyonunun düşünülmesi gerektiğini bildirmektedir.

*B.henselae*, doğal olarak enfekte kedilerde asemptomatik bakteriyemi oluştururken, deneysel olarak enfekte edilen kedilerde ateş, lenfadenopati, uyuşukluk, apse oluşumu ve nörolojik fonksiyon bozukluğu gibi semptomlara yol açmaktadır<sup>1</sup>. İsviçre'de sağlıklı ve hasta 728 kedinin incelendiği seroepidemiolojik bir çalışmada, sağlıklı kediler ile hasta kediler arasında seroprevalans yönünden önemli bir farklılık gözlenmemesine rağmen, stomatit gözlenen kedilerde *B.henselae* seropozitifliğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>16</sup>. Daha önce yaptığımız bir çalışmada da, Ankara bölgesinde 24 bakteriyemik kedi-

nin birinde stomatit gözlenmiştir (yayınlanmamış veri). Bu bilgiler doğrultusunda, *B.henselae*'nin kedilerde gingivostomatite yol açabileceği veya gingivostomatitli kedilere daha kolay bulaştığı düşünülmektedir. Ayrıca, etken intraeritrositik yerleşim gösterdiği için, kedinin ağızdaki lezyonlardan ısırma ile bakterinin insanlara taşınmasının kolaylaşabileceği göz ardı edilmemelidir<sup>17</sup>.

*B.henselae* bakteriyemisi, bir yaş altı kedilerde ve sokak kedilerinde yüksek, yaşlı ve ev kedilerinde ise daha düşüktür<sup>1</sup>. Burada sunulan olguda, sekiz yaşında ve evle sınırlı, sokağa bırakılmayan bir kedide bakteriyeminin saptanması dikkate değerdir. Kedi sahibinin öyküsünden, bazen hasta ve yavru kedileri kısa süreli eve aldığı; bakımları ile ilgilendikten sonra sahiplendirdiği veya tekrar sokağa bıraktığı öğrenilmiştir. Dolayısıyla evdeki kedinin etkeni bu kedilerden almış olabileceği olasılık dahilindedir.

*B.henselae*, kediler arasında ektoparazitler ile taşınmakta ve insanlara tırmalama veya ısırma yolu ile bulaşmaktadır. Dolayısıyla, evinde kedi besleyen kişilerin bu konuda dikkatli olmaları, tırmalama ve ısırma yolu açabilecek davranışlardan kaçınmaları, ektoparazit kontrolünü düzenli olarak yaptırmaları ve klinisyenlerin, nedeni bilinmeyen ateş olgularında kedi ile temas öyküsünü değerlendirerek *Bartonella* enfeksiyonunu gözden çıkarmaması gerektiği açıktır.

## KAYNAKLAR

1. Celebi B. *Bartonella henselae* and its infections. Mikrobiyol Bul 2008; 42: 163-75.
2. Regnery RL, Martin M, Olson J. Naturally occurring "*Rochalimaea henselae*" infection in domestic cat. Lancet 1992; 340: 557.
3. Welch DF, Pickett DA, Slater LN, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Rochalimaea henselae* sp. nov., cause of septicemia, basillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. J Clin Microbiol 1992; 30: 275-80.
4. Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, et al. Cat scratch disease in Connecticut: epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. N Engl J Med 1993; 329: 8-13.
5. Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, Murano I, Takahashi H, Uchida M. *Bartonella henselae* infection as a cause of fever of unknown origin. J Clin Microbiol 2000; 38: 1990-1.
6. Hamilton DH, Zangwill KM, Hadler JL, Cartter ML. Cat-scratch disease-Connecticut, 1992-1993. J Infect Dis 1995; 172: 570-3.
7. Gray AV, Michels KS, Lauer AK, Samples JR. *Bartonella henselae* infection associated with neuroretinitis, central retinal artery and vein occlusion, neovascular glaucoma and severe vision loss. Am J Ophthalmol 2004; 137: 187-9.
8. Handfield TL, Warren R, Kass M, Brun E, Levy C. Endocarditis caused by *Rochalimaea henselae*. Hum Pathol 1993; 24: 1141-2.
9. Keret D, Giladi M, Kletter Y, Wientroub S. Cat-scratch disease osteomyelitis from a dog scratch. J Bone Joint Surg Br 1998; 80: 766-7.
10. Boulouis HJ, Chang CC, Henn JB, Kasten RW, Chomel BB. Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. Vet Res 2005; 36: 383-410.
11. Celebi B, Kilic S, Aydin N, Tarhan G, Carhan A, Babur C. Investigation of *Bartonella henselae* in cats in Ankara, Turkey. Zoonoses Public Health 2009; 56: 169-75.
12. Norman AF, Regnery R, Jameson P, Greene C, Krause DC. Differentiation of *Bartonella*-like isolation at the species level by PCR-restriction fragment length polymorphism in the citrate synthase gene. J Clin Microbiol 1995; 33: 1797-803.

13. Tükek SS, İslim F, Tükek T, Ağan M. Malign lenfoma kliniğini taklit eden granüloamatöz lenfadenit vakası: Ayırıcı tanıda kedi tırmağı hastalığı. İst Tıp Fak Mecmuası 2003; 66: 4.
14. Eroglu C, Candır N, Dervisoglu A, Kefeli M. A case of cat scratch disease. Mikrobiyol Bul 2007; 41: 603-6.
15. Yılmaz C, Ergin C, Kaleli I. Investigation of *Bartonella henselae* seroprevalence and related risk factors in blood donors admitted to Pamukkale University Blood Center. Mikrobiyol Bul 2009; 43: 391-401.
16. Glaus T, Hofmann-Lehmann R, Greene C, Glaus B, Wolfensberger C, Lutz H. Seroprevalence of *Bartonella henselae* infection and correlation with disease status in cats in Switzerland. J Clin Microbiol 1997; 35: 2883-5.
17. Kordick DL, Breitshwerdt EB. Intraerythrocytic presence of *Bartonella henselae*. J Clin Microbiol 1995; 33:1655-6.