

А.В. Бондаренко, В.В. Гаргин, В.Н. Козько

## Особенности морфологической диагностики бацилярного ангиоматоза и болезни кошачьих царапин

Харьковский национальный медицинский университет

**Ключевые слова:** *Bartonella henselae*, болезнь кошачьих царапин, бацилярный ангиоматоз, патоморфологическая картина.

Представлены результаты исследования по определению патологоанатомических признаков бацилярного ангиоматоза и болезни кошачьих царапин.

### Особливості морфологічної діагностики бацилярного ангіоматозу і хвороби від котячих подряпин

А.В. Бондаренко, В.В. Гаргин, В.Н. Козько

Наведено результати дослідження з визначення патологоанатомічних ознак бацилярного ангіоматозу і хвороби від котячих подряпин.

**Ключові слова:** *Bartonella henselae*, хвороба від котячих подряпин, бацилярний ангіоматоз, патоморфологічна картина.

*Патологія.* – 2011. – Т.8, №3. – С. 78–81

### Features of morphological diagnostics of bacillary angiomatosis and catscratch disease

A.V. Bondarenko, V.V. Gargin, V.M. Kozko

Research on determination of pathoanatomical signs of bacillary angiomatosis and catscratch disease are presented in the article.

**Key words:** *Bartonella henselae*, catscratch disease, bacillic angiomatosis, pathomorphologic picture.

*Pathologia.* 2011; 8(3): 78–81

Повреждающее действие *Bartonella henselae* может привести к различным вариантам инфекционного процесса, в частности, к локальной гнойной реакции (болезнь кошачьих царапин (БКЦ) у иммунокомпетентных пациентов), мультифокальной ангиопролиферативной реакции (бацилярный ангиоматоз (БА) у пациентов со скомпрометированной иммунной системой) [1]. Патоморфологические изменения и при БКЦ, и при БА достаточно хорошо описаны. В то же время, отсутствие анамнестических, клинических данных и настороженности у патологоанатома, а также схожесть с целым рядом других патологических процессов достаточно часто приводят к трудностям гистологической диагностики указанных состояний.

#### Цель работы

Ретроспективный анализ биопсийного материала для улучшения качества диагностики Bartonelлезной инфекции.

#### Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведен анализ 113 случаев биопсий лимфатических узлов и 24 случая биопсии кожи из архивного материала патологоанатомического отделения Областной клинической больницы с центром экстренной медицинской помощи и медицины катастроф г. Харьков за 2008–2011 гг., в которых гистологическое заключение патологоанатома включало описание лимфаденита без упоминания этиологического фактора (лимфоузлы), или патологоанатомическое заключение носило описательный характер (лимфоузлы

и кожа). Ретроспективную диагностику Bartonelлеза проводили реакцией непрямой иммуно-флуоресценции (РНИФ) с целью выявления корпускулярного антигена *B. henselae* или антител к нему [2,3].

#### Результаты и их обсуждение

В ходе анализа из 113 случаев лимфаденитов у 11 больных выявлены антитела к корпускулярному антигену *B. henselae*. Из 24 случаев биопсии кожи у 3 больных были Bartonеллы в виде скоплений в непосредственной близости к эндотелиальным клеткам. Таким образом, отобраны 11 случаев лимфаденитов при БКЦ и 3 случая БА, при которых этиология патологического процесса подтверждена РНИФ.

Каковы же патологоанатомические критерии, призванные помочь заподозрить Bartonеллезную этиологию патологического процесса?

При БКЦ лимфоузлы увеличены в размерах, с наличием на разрезе желтоватых очагов некроза различных размеров и очертаний. Такое описание подходило ко всем 11 случаям с серологическим подтверждением Bartonеллеза. Также во всех случаях при гистологическом исследовании определяли появление светлых центров лимфоидных фолликулов, маргинацию хроматина в ядрах лимфоцитов, утолщение стенок артерий с отсутствием эндотелиальных клеток, умеренно выраженный периваскулярный склероз, очаговое накопление макрофагов с формированием гранулемы, появление расширенных синусоидальных пространств, гиперплазию ретикулярного компонента с наличием некротических изменений, формирование микроабсцессов (рис. 1, 2).

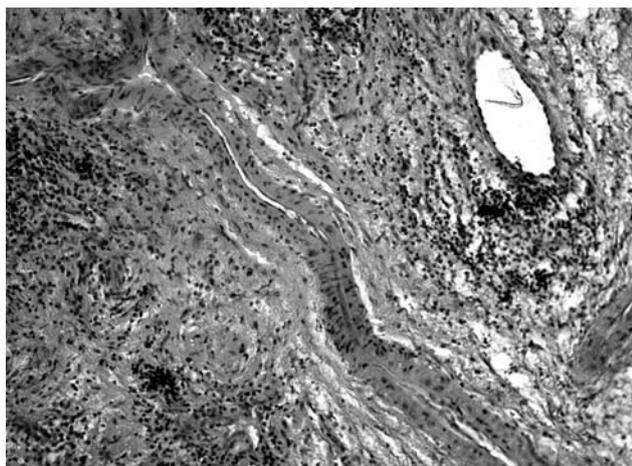


Рис. 1. Биопсия лимфоузла. Утолщение стенок артерий с отсутствием эндотелиоцитов, умеренно выраженный периваскулярный склероз, очаговое накопление макрофагов с формированием гранулемы, появление расширенных синусоидальных пространств. Окраска гематоксилином и эозином, х 100.

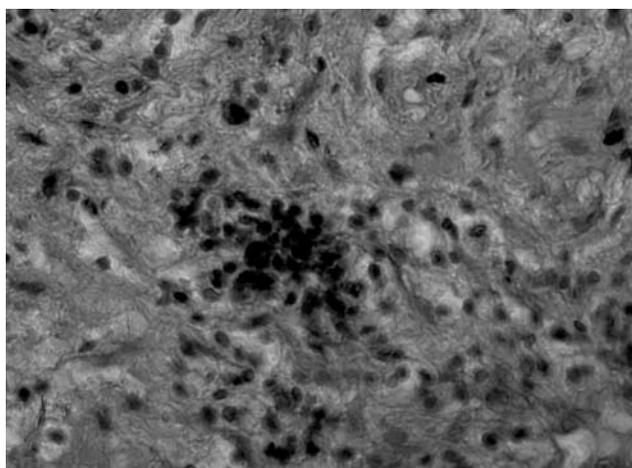


Рис. 2. Биопсия лимфоузла. Макрофагальная гранулема. Окраска гематоксилином и эозином, х 400.

Согласно данным специализированной литературы [4–8], считается что при гистологическом исследовании в лимфоузлах обнаруживается наличие узелков, состоящих из ретикулярных клеток, в центре которых имеются скопления сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов. Размеры этих гранулем различные – от субмилиарных до милиарных, чаще сливающихся между собой. В центрах более крупных узелков часто обнаруживаются участки гнойного расплавления, некроза и кровоизлияний, что отмечено и в анализированных случаях.

Помимо этого, в ткани лимфоузла отмечается пролиферация ретикулярных клеток, появляются гигантские многоядерные клетки типа Березовского-Штернберга и клетки типа Пирогова-Лангханса. Кроме того, обнаруживаются скопления гипербазофильных клеток, эозинофилов. В ряде случаев, по всей видимости, соответствующих более поздней стадии развития болезни, гранулемы окружены зоной склероза, а в окружающих тканях выявляется картина гиперплазии ретикулоэндотелиальных элементов, наблюдается увеличение центров размножения в фолликулах и эозинофилия

тканей. Последовательность изменений в лимфоузлах может включать четыре стадии:

- 1) гиперплазия ретикулоэндотелия и увеличение центров размножения фолликулов;
- 2) образование гранулем;
- 3) гнойное расплавление;
- 4) рубцевание.

Дифференциальный диагноз следует проводить с туберкулезом, псевдотуберкулезом, туляремией, иерсиниозом, бруцеллезом, паховым лимфогранулематозом, хроническим гранулематозом [9].

При исследовании биоптатов типичной для БКЦ является комбинация в одном препарате гранулем и микроабсцессов [4,5,6]. Считается, что гистопатологические особенности лимфатических узлов являются постоянными, но не патогномоничными для БКЦ. Особенности включают формирование гранулемы, звездообразные абсцессы и лимфоцитарные инфильтраты [8].

Что касается интерпретации морфологической картины БА, следует учитывать, что это состояние является инфекционно-пролиферативным (псевдонеопластическим) заболеванием бартонеллезной этиологии, характеризующимся уникальными сосудистыми поражениями, вовлекающими в патологический процесс чаще всего кожу, а также кости, лимфатические узлы, костный мозг, печень, селезенку, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, центральную нервную систему.

В анализированных случаях изменений сосудов при биопсии кожи гистологическая картина характеризуется ангиопролиферативными поражениями с наличием пролиферирующих эндотелиальных клеток, смешанной макрофагально-моноцитарной и полиморфноядерно-нейтрофильной инфильтрации. В каждом из отобранных случаев выявляется очаговая пролиферация микрокапилляров отграниченных увеличенными выпуклыми, кубическими или полигональными широко цитоплазмными эндотелиальными клетками, с или без признаков цитологической атипии. Воспалительная инфильтрация носит смешанный характер (лимфоцитарно-нейтрофильный) с лейкоцитоклазисом и очаговым некрозом (рис. 3, 4).

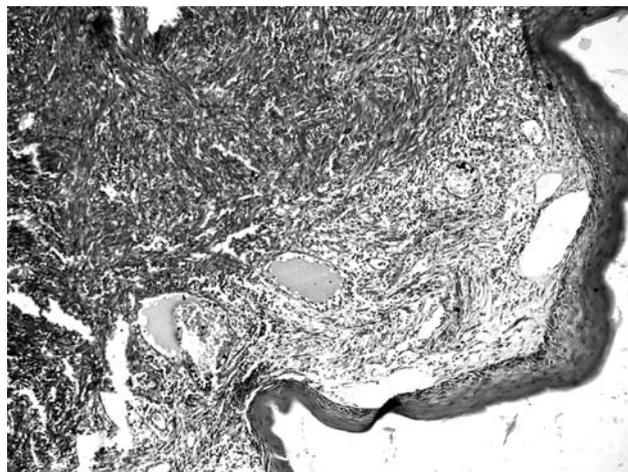


Рис. 3. Биопсия кожи. Проплиферация сосудов микроциркуляторного русла, наличие смешанной макрофагально-моноцитарной и полиморфноядерно-нейтрофильной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином, х 100.

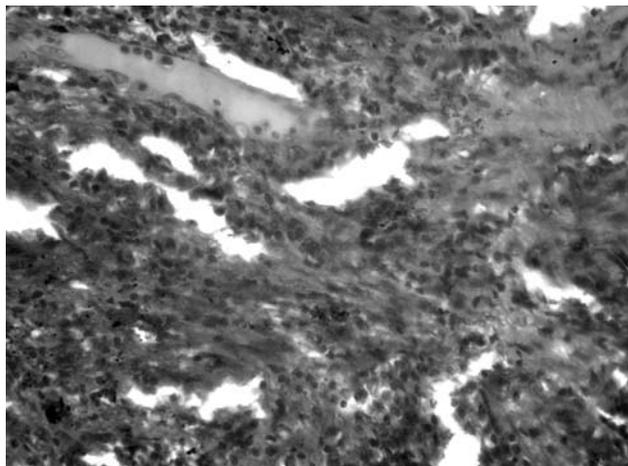


Рис. 4. Биопсия кожи. Появление новообразованных капилляров с увеличенными эндотелиальными клетками с признаками атипии. Окраска гематоксилином и эозином, х 400.

В нижних отделах дермы имеются обширные очаги дольчатой пролиферации мелких сосудов с полиморфизмом эндотелиальных клеток. В отдельных сосудах они мало заметны либо слегка утолщены, в других крупные, округлой и кубовидной формы, заметно выступают в просвет сосудов. В центре отдельных сосудистых долек отмечены различные по величине очаги некроза, местами довольно обширные, густо усеянные скоплениями лейкоцитов с явлениями лейкоцитолита. Считается, что описанные изменения соответствуют БА [10].

В то же время, диагностической особенностью, отличающей БА от другой патологии (за исключением перуанской бородавки, вызываемой *B. bacilliformis*) является наличие бактериальных организмов. Помимо окраски серебром (по Warthin-Starry) и электронной микроскопии, можно использовать иммуногистохимическое исследование с поликлональной сывороткой кролика к *B. henselae*; что может продемонстрировать при БА многочисленный мелкий гранулированный волоконный амфотропный материал (бартоanelлы), разбросанный по всей соединительной ткани, как правило, в ассоциации с прилегающими эндотелиальными клетками в непосредственной близости от сосудистого просвета, окруженного нейтрофильными агрегатами [11,12].

Дифференциальная диагностика базируется на сравнении манифестной картины заболевания, результатов гистологического исследования биоптата и проводится с саркомой Капоши, акнеформной сыпью, узелковым миофиброматозом, лимфомами, капиллярной и эпителиоидной гемангиомами, ангиосаркомой, ангионейромой, ангиокератомой, пиогенной гранулемой и другими подкожными опухолями и инфекциями, при которых также может наблюдаться сосудистая пролиферация [12,13]. В частности, в одном из отобранных случаев первоначальное заключение патологоанатома носило описательный характер с заключением о возможном наличии у больного саркомы Капоши. Обнаружение у него антигена *B. henselae* заставляет утверждать об ангиопротерации бартоanelлезной природы.

Результаты гистологических исследований могут помочь сориентировать лечащих врачей, поскольку задержка в этиотропной терапии может приводить к диссеминации инфекции, вплоть до развития смертельных исходов [14].

#### Выводы

1. Гистологическое исследование лимфоузла при наличии лимфаденита неясной этиологии может способствовать выявлению БКЦ, но должно быть направлено на исключение другой возможной патологии (туберкулез и др.).

2. Гистологическая картина бартоanelлезных лимфаденитов характеризуется пролиферацией ретикулярных клеток, появлением гигантских многоядерных клеток, выявлением скоплений гипербазофильных клеток и эозинофилов. В более поздних стадиях характерным является склероз с картиной гиперплазии ретикулоэндотелиальных элементов, увеличение центров размножения фолликулов и эозинофилией тканей.

3. БА характеризуется ангиопротеративными изменениями с наличием пролиферирующих эндотелиальных клеток, смешанной макрофагально-моноцитарной и полиморфноядерно-нейтрофильной инфильтрации.

4. Для выявления этиологического фактора при наличии описанных изменений необходимо сопоставление клинических, анамнестических, серологических и морфологических данных.

**Перспектива дальнейших исследований** состоит в анализе причин возникновения различных клинкоморфологических форм бартоanelлезной инфекции и разработки алгоритма их прогноза, профилактики и лечения.

#### Литература

1. Resto-Ruiz S. The role of the host immune response in pathogenesis of Bartonella henselae / S. Resto-Ruiz, A. Burgess, B.E. Anderson // DNA Cell Biol. – 2003. – Vol. 22. – P. 431–440.
2. Ретроспективное выявление бартоanelлезных лимфаденитов по материалам биопсий лимфатических узлов / А.В. Бондаренко, В.Д. Марковский, В.А. Ольховский, В.В. Гаргин // Украинський медичний альманах. – 2010. – Т. 13, №6 (додаток). – С. 65–67.
3. Результаты випробування експериментальної РНІФ-тест-системи для виявлення бартоanelлезного антигену / А.В. Бондаренко, С.І. Похил, О.В. Бондаренко, О.М. Тимченко // Проблеми безперервної медичної науки та освіти. – 2011. – №1. – С. 51–53.
4. Малов В.А. Болезнь кошачьей царапины / В.А. Малов, А.Н. Горобченко // Лечащий врач. – №9. – 2004. – С. 70–73.
5. Spoonemore K.J. Cat scratch Disease [Electronic resource] / K.J. Spoonemore, J. McKenzie, G.J. Raugi // eMedicine - Medical Reference. – Updated: Apr. 4, 2008. – Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/1051992-diagnosis>.
6. Friedman A.D. Cat scratch Disease [Electronic resource] / A.D. Friedman // eMedicine - Medical Reference. – Updated: Apr 28, 2009. – Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/962445-diagnosis>.
7. Nervi S.J. Cat scratch Disease [Electronic resource] / S.J. Nervi, R. Kapila, R.A. Ressler [et al.] // eMedicine - Medical Reference. – Updated: Jan. 26, 2009. – Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/214100-diagnosis>.
8. Schraga E.D. Cat scratch Disease [Electronic resource] / E.D.

- Schraga // eMedicine – Medical Reference. – Updated: Apr. 19, 2010. – Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/781320-diagnosis>.
9. Патоморфологическая диагностика: инфекционные и карантинные заболевания в Украине / Под ред. И.К. Кондакова, А.Ф. Яковцовой, В.Д. Марковского. – Харьков, 2003. – С. 55–56.
  10. *Mateen F.J.* Bacillary angiomatosis in an HIV-positive man with multiple risk factors: A clinical and epidemiological puzzle / F.J. Mateen, J.C. Newstead, K.L. McClean // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2005. – №16 (4). – P. 249–252.
  11. Immunocytochemical identification *Rochalimaea henselae* in bacillary (epithelioid) angiomatosis, parenchymal bacillary peliosis, and persistent fever with bacteremia / Reed J.A., Brigati D.J., Flynn S.D. [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1992. – №16. – P. 650–657.
  12. *Koehler J.E.* Isolation *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions bacillary angiomatosis / J.E. Koehler, F.D. Quinn, T.G. Berger [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – №327. – P. 1625–1631.
  13. *Herts B.R.* Soft-tissue and osseous lesions caused bacillary angiomatosis: Unusual manifestations cat-scratch fever in patients with AIDS / B.R. Herts, M. Rafii, G. Spiegel // *Am. J. Radiol.* – 1991. – №157. – P. 1249–1251.
  14. Relapsing illness due to *Rochalimaea henselae* in immunocompetent hosts: Implication for therapy and new epidemiological associations / Lucey D., Dolan M.J., Moss C.W. [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – №14. – P. 683–688.

**Сведения об авторах:**

Бондаренко А.В., к. мед. н., доцент каф. инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ХНМУ.

Гаргин В.В., д. мед. н., профессор каф. патоморфологии ХНМУ.

Козько В.М., д. мед. н., профессор, зав. каф. инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ХНМУ.

**Адрес для переписки:**

Бондаренко Андрей Владимирович. 61096, г. Харьков, пр. Героев Сталинграда, 160, Областная клиническая инфекционная больница.

Тел.: (0572) 97 50 05.

E-mail: avbond@ukr.net