

Infekčná anémia mačiek - klinický prípad.

Daniš A., Valentová D.*

VetPoint – Veterinárna nemocnica, Gessayova 3, 851 03 Bratislava

*ŠVPÚ, Botanická 15, 842 52 Bratislava

Úvod.

Infekčná anémia mačiek, alebo aj hemoplazmóza, je ochorenie spôsobené hemoplazmami. Hemoplazmy (hemotrofné mykoplazmy) sú malé (0,3-0,8 μ m), nekultivovateľné, epierytrocytárne mykoplazmy napádajúce rôzne druhy cicavcov vrátane človeka. V minulosti boli známe ako *Haemobartonella felis*, genetické štúdie ale ukázali ich príslušnosť k pľúcnej skupine mykoplaziem. V súčasnosti poznáme 3 druhy hemoplaziem napádajúce mačky, z ktorých najpatogénnejšia je *M. haemofelis* (v minulosti označovaná ako veľká forma alebo Ohio strain *H. felis*), najčastejšie spôsobujúca u mačiek hemolytickú anémiu. Jej prevalencia je však z pomedzi 3 známych hemoplaziem najnižšia. Najčastejšou v populácii mačiek je *Candidatus M. haemominutum* (v minulosti označovaná ako malá forma alebo California strain *H. felis*). Nie je však tak patogénna ako *M. haemofelis* a spôsobuje iba mierny pokles hematokritu u infikovaných mačiek, u jedincov súčasne infikovaných vírusom FeLV môže vyvolať signifikantnejšiu anémiu. V krvnom nátere je väčšinou problém tieto dva druhy odlišiť, aj keď je *Candidatus M. haemominutum* menšia (0,3 μ m), obe sa však javia ako malé kokovité organizmy, občas tvoriace 2-3 členné reťazce. Treťou je *Candidatus M. turicensis*, prvýkrát pozorovaná vo Švajčiarsku u mačiek s ťažkou intravaskulárnou hemolýzou, jej patogénny potenciál však ešte nie je plne preštudovaný. Spôsobuje výrazný pokles hematokritu u imunosuprimovaných mačiek, nie však u imunokompetentných. Vo väčšine štúdií bola infekcia hemoplazmami výrazne spojená so samčím pohlavím a mačiek s možnosťou voľného vonkajšieho pohybu. Infekcia *Candidatus M. haemominutum* je diagnostikovaná skôr u starších mačiek, zatiaľ čo mladšie skôr napáda *M. haemofelis*. Spôsob prenosu zatiaľ nie je veľmi preštudovaný, predpokladá sa účasť blch a iných artropódnych vektorov, transplacentárny prenos ako aj možnosť prenosu pohryzením, vzhľadom na spojitosť najmä so samčím pohlavím a vyššou prevalenciou infekcie FIV u mačiek infikovaných *Candidatus M. haemominutum*.

Priebeh ochorenia rozdeľujeme na 4 fázy: prebakteremickú (inkubačnú), ktorá trvá 2-34 dní, akútnu trvajúcu 18-34 dní, kedy je anémia najvýraznejšia, rekonvalescentnú, kedy sa hematokrit vracia k alebo blízko normálu a fázu prenášača, ktorá môže trvať roky. Aj keď sa v posledných dvoch fázach mikroorganizmy vytratia z krvného náteru, akékoľvek stresové podnety, gravidita a pod. môžu viesť k relapsu ochorenia a opätovnej anémii. Anémia je spôsobená extravaskulárnou hemolýzou.

Najčastejšie klinické príznaky sú dôsledkom anémie a zahŕňajú slabosť, anemické sliznice, depresiu, inapetenciu, tachypnoe a tachykardiu. Niektoré mačky sú febrilné, u iných sa môžu vyskytnúť synkopy, občas aj srdcové šelesty, ikterus prípadne splenomegália. V krvnom nátere okrem nálezu mikroorganizmov môžeme pozorovať najmä autoaglutináciu a regeneratívnu anémiu s anizocytózou, retikulocytózou, Howell-Jollyho telieska. V biochemickom vyšetrení zvýšenú aktivitu ALT, prerenálnu azotémiu prípadne hyperbilirubinémiu a pozitívny Coombsov test. V poslednej dobe sa používa aj PCR diagnostika. V diferenciálnej diagnostike musíme brať do úvahy hlavne primárnu autoimunitnú anémiu a iné infekčné ochorenia spôsobujúce anémiu ako FIP, FeLV, prípadne vrodené poruchy erytrocytarnej rady. Terapia je indikovaná pre jedince s klinickými príznakmi a laboratórnymi nálezmi konzistentnými s hemoplazmózou. Pre PCR pozitívne mačky sa terapia momentálne neodporúča. V terapii sa uplatňujú najmä doxycyklín a enrofloxacín, v prípade nutnosti transfúzia plnej krvi.

Klinický prípad.

Začiatkom júna k nám bola predvedená samica mačky európskej, ktorá utiekla z bytu a našla sa cca po 14dňoch. Majiteľka ju doniesla s tým, že je vychudnutá, pričom pri úteku bola v dobrej kondícii, nechce jesť a ani piť. Žiadne ďalšie informácie neboli k dispozícii. Mačka bola pri vyšetrení vnímavá, orientovaná, febrilná (40°C), kachektická (BCS 2-3/9), dehydrovaná (8-10%), spojivky a sliznice dutiny ústnej porcelánové, crt nemerateľné, bilaterálne enoftalmus. Auskultačne bola zistená tachykardia, bez šelestu, puls na a. femoralis symetrický, synchronný s akciou srdca ale hypokinetický, zvyšok klinického vyšetrenia bol bez nálezu. Majiteľke bola navrhnutá hospitalizácia s intenzívnou infúznou terapiou a ďalšia diagnostika spočívajúca najmä vo vyšetrení krvi (biochémia, krvný obraz vrátane diferenciálneho rozpočtu leukocytov, krvný náter, testy na FeLV/FIV), s čím majiteľka súhlasila. Biochemické vyšetrenie ukázalo hypoalbuminémii a hyperbilirubinémii, ostatné hodnoty boli v referenčnom rozmedzí. V krvnom obraze sme diagnostikovali najmä normocytárnu hyperchrómnu regeneratívnu anémiu (Ery $3,9 \times 10^{12}$, hematokrit 0,193 l/l, MCH 21,9pg, Retikulocyty 81,9 K/ μ l) s miernou eozinofíliou a monocytózou (Eos $1,3 \times 10^9$, Mono $5,69 \times 10^9$). Rýchle diagnostické testy na FeLV, FIV (FeLV/FIV SNAP Combo plus, IDEXX, SRN) a FIP (FIP Ab Test Kit, VAL VetAll Laboratories, Korea) boli všetky negatívne. Krvný náter ukázal anémiu so sférocytózou, aglutináciu erytrocytov a prítomnosť drobných kokovitých bazofilne sa farbiacich útvarov, ktoré boli prítomné na povrchu erytrocytov v rôznom množstve (obrázok). Vzhľadom na klinický nález a výsledky vyšetrení sme stanovili predbežnú diagnózu ako hemoplazmóza a krvné nátery sme odoslali do laboratória na potvrdenie. Diferenciálna diagnóza zahŕňala najmä primárnu autoimunitnú anémiu a heinz body hemolytickú anémiu, prípadne ešte nejaké vrodené chyby erytrocytov, tie sú však vzácné. Ostatné možné diferenciálne diagnózy vylúčili testy. Po kanylácii bola mačka napojená na infúziu F1/1 (NaCl 0,9% Braun, BBraun Melsungen AG, SRN) s prídavkom B-neuronu (B-Neuron inj. a.u.v., Vétoquinol, ČR), v CRI 6ml/h a bol aplikovaný prednisolon (Prednisolon 10mg/ml, Veyx-Pharma GmbH, SRN) v dávke 1mg/kg a enrofloxacín (Enroxil 5% inj. a.u.v., KRKA, Slovinsko) v dávke 5mg/kg. Postupne došlo k normalizácii telesnej teploty a do ďalších 12 hodín došlo k normalizácii apetítu, kŕmenie (Hill's prescription diet a/d 156g, Topeka Hill's Pet Nutrition, Kansas, USA) prijímala s chuťou, začala produkovať moč a po 24h bola prepustená do domáceho ošetrovania s terapiou enrofloxacín (Enroxil 15mg tbl., KRKA, Slovinsko) 5mg/kg p.o. SID. Pri kontrole o 11 dní neskôr bol pacient vnímavý, orientovaný, hydratovaný, BCS 4/9, sliznice ružové, vlhké, crt do 2s. Bol prítomný opuch na pravej panvovej končatine, ktorý sa objavil asi pred 4mi dňami. Na pravom kolene bola identifikovaná rana, stará asi 4-5dní v hojení per secundam, bez príznakov zápalu. Opuch bol v rozsahu od bedrového kĺbu až po prsty, mäkký, bez teploty, nebolestivý. Majiteľka v tejto fáze ďalšie vyšetrenia týkajúce sa identifikácie príčin opuchu odmietla s tým, že opuch v posledných dňoch výrazne ustúpil. Majiteľka takisto odmietla kontrolné vyšetrenie krvného obrazu. Vzhľadom na nález a predošlu diagnózu bolo majiteľke navrhnuté predĺženie antibiotickej terapie o 2 týždne a pacient bol ponechaný v domácom liečení. Následne sa nám stratil z dohľadu.

Diskusia.

Najčastejším klinickým príznakom felínnej hemoplazmózy je anémia, preto by hemoplazmóza mala zaujať významné miesto v diferenciálnej diagnostike akejkolvek anemickej mačky. Anémia je najčastejšie regeneratívna, makrocytárna a normochrómna, môže byť aj normocytárna a makrochrómna ako to bolo aj v našom prípade, vždy je však regeneratívna. Dôležitým diagnostickým testom je mikroskopické vyšetrenie krvného náteru, kde pozorujeme drobné kokovité útvary na povrchu erytrocytov, ktoré môžu a nemusia vytvárať viacpočetné zoskupenia. Tento náter je ale potrebné zhotoviť a vyšetriť čo

najrýchlejšie po odbere krvi, nakoľko hemoplazmy sa veľmi rýchlo uvoľňujú z povrchu erytrocytov. Negatívny nález nevylučuje infekciu hemoplazmou, keďže aj počas infekcie môže počet hemoplazmiem v periférnej krvi klesnúť na nulu už počas 3h. Dôležité je takisto odlišiť hemoplazmy od Howell-Jollyho teliesok, prípadne artefaktov (precipitácia farbiva). Hemoplazmy sa pri farbení Wright-Giemsa farbiva bazofilne a oproti Howell-Jollyho telieskam sú menšie. Dá sa použiť aj farbenie akridínovou oranžou, kedy sú hemoplazmy pod UV svetlom viditeľné ako oranžovočervené kokovité útvary, zatiaľ čo Howell-Jollyho telieska sú jasnožltej farby. V našom prípade bola anémia hodnotená ako mierna, preto sme ani nepristúpili k transfúzii.

Vyššie uvedená makrocytóza podľa niektorých štúdií reflektuje FeLV pozitívny status. Aj keď v našom prípade bola normocytóza v rámci diferenciálnej diagnostiky sa urobili bežne dostupné rýchle diagnostické testy na FeLV a FIV, ktoré vyšli negatívne. Podľa niektorých štúdií sa totiž predpokladá, že infekcia FeLV respektíve FIV je rizikovým faktorom infekcie hemoplazmami, keďže cca 50% postihnutých mačiek je FeLV pozitívnych (respektíve 40% je FIV pozitívnych). Nie všetky štúdie ale preukázali spomínanú súvislosť. Súčasná infekcia či už FeLV alebo FIV zhoršuje klinické príznaky hemoplazmovej infekcie a zhoršuje aj prognózu, preto sa u mačiek s potvrdenou hemoplazmovou infekciou alebo len podozrením na ňu odporúča rutinne robiť testy na FeLV a FIV. Indikácia na podrobenie FIP testom nebola podľa anamnézy ani klinického vyšetrenia žiadna, do úvahy by sa teoreticky mohol brať zmenený pomer albumín:globulín ktorý však v našom prípade bol spôsobený hypoalbuminémiou a nie zvýšenou koncentráciou celkovej bielkoviny spôsobenou zvýšením sérovej hladiny globulínu (čo je pre infekciu FIP príznačnejšie). Test bol v našom prípade urobený na žiadosť majiteľky.

Sekundárne sa u niektorých mačiek infikovaných hemoplazmózou môže rozvinúť autoimunitná hemolytická anémia, čomu by nasvedčoval nález sférocytov a autoaglutinácie erytrocytov v krvnom nátere nášho pacienta. Produkciu antierytrocytárnych protilátok môže spúšťať samotná deštrukcia erytrocytov hemoplazmami alebo sa môže vyvinúť produkcia protilátok proti samotnej hemoplazme čo v konečnom dôsledku vedie aj k deštrukcii erytrocytov. Preto by mal byť súčasťou diagnostického postupu aj coombsov test, ktorý v našom prípade nebol po konzultácii s majiteľkou vykonaný a bol aplikovaný prednisolon. Prednisolon by sa mal podávať niekoľko dní ako doplnok terapie, majiteľka však nebola schopná zabezpečiť pravidelnú aplikáciu tabliet, preto bol aplikovaný iba jednorazovo počas hospitalizácie. Skúsenosti niektorých kolegov navyše naznačujú, že aplikácia prednisolonu v terapii hemoplazmózy nie je nutná a mačky väčšinou veľmi dobre reagujú na samotnú terapiu antibiotikami.

Antibiotikom voľby v terapii hemoplazmóz je doxycyklín aplikovaný v dávke 5mg/kg p.o. BID. Tesne po podaní by sa mal pacient napiť alebo najesť aby sa usadnila pasáž liečiva do žalúdka, pretože boli popísané prípady esofageálnych striktúr pri terapii doxycyklínom. Terapia by mala trvať minimálne 4 týždne, kratšie trvajúca terapia síce výrazne zlepšuje klinický stav pacienta, nedochádza ale k eliminácii infekcie. Po konzultácii s majiteľkou bol v našom prípade nasadený enrofloxacín v dávke 5mg/kg SID, keďže nebola schopná zabezpečiť aplikáciu liečiva 2x denne. Enrofloxacín má pri terapii hemoplazmózy takisto výrazný efekt pri zlepšení klinického stavu, ale pri jeho použití nie vždy dochádza k eliminácii hemoplazmóz z organizmu. Navyše bola majiteľka upozornená na možné riziko náhleho oslepnutia pacienta, toto je však vzácné a väčšinou k nemu dochádza pri aplikácii vyšších dávok ako nami nasadenej. Dá sa využiť ešte aj marbofloxacín v dávke 2mg/kg/deň p.o.. V posledných štúdiách dosahoval priaznivé výsledky v znížení počtu hemoplazmiem a zlepšení klinického obrazu pacientov, ale podobne ako u enrofloxacínu nedokázal konzistentne eliminovať infekciu aj napriek kontinuálnej aplikácii počas 28 dní. V terapii sa takisto skúšali rôzne preparáty s možnou antimykoplazmovou aktivitou (azitromycín,

imidocarb), tieto však nedosahovali žiadneho efektu.

Pri poslednej kontrole 11 dní po prvom predvedení bol pacient klinicky stabilný, ďalší priebeh ochorenia nám však nie je známy, keďže majiteľka našla pre pacienta nový domov a pacient sa stratil z nášho dohľadu. Aj keď spôsob prenosu ešte nie je podrobne preskúmaný, bolo v prevencii majiteľke doporučené pravidelné používanie prípravkom proti externým parazitom, keďže toto je pravdepodobne jeden z možných spôsobov prenosu. Takisto bolo doporučené pacienta držať v nekonfliktnej skupine, pretože toto je jeden zo spôsobov prenosu FeLV a FIV, ktoré su rizikovým faktorom pri infekcii hemoplazmozou mačiek.



Obrázok: hemoplazmy sú drobné bazofilné telieska na povrchu erytrocytov (autor Valentová D., farbenie Wright-Giemsa, zväčšenie 1000x)

Literatúra.

1. Sykes J.E.: *Hemoplasmosis* in Ettinger S.J., Feldman E.C.: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7th. edition, Saunders, 2010
2. Tasker S., Lappin M.R.: *Update on Hemoplasmosis* in August J.R.: Consultations in Feline Internal Medicine vol. 5, Saunders, 2006
3. Gaunt S.D.: *Hemolytic Anemias Caused by Blood Rickettsial Agents and Protozoa* in Feldman B.F., Zinkl J.G., Jain N.C.: Schalm's Veterinary Hematology, 5th. edition, Blackwell, 2006
4. Allison R.W., Meinkoth J.H.: *Anemia Caused by Rickettsia, Mycoplasma and Protozoa* in Weiss D.J., Wardrop K.J.: Schalm's Veterinary Hematology, 6th. edition, Wiley-Blackwell, 2010
5. Grace S.F., Norsworthy G.D.: *Hemoplasmosis* in Norsworthy G.D., Grace S.F., Crystal

- M.A., Tilley L.P.: *The Feline Patient*, 4th. edition, Wiley-Blackwell, 2010
6. Lappin M.R.: *The Anemic Cat* in Rand J.: *Problem-based Feline Medicine*, 1st. edition, Saunders, 2006
7. Giger U.: *Anemia* in Silverstein D.C., Hopper K.: *Small Animal Critical Care Medicine*, 1st. edition, Saunders, 2006
8. Mitchell K., Kruth S.: *Immune-Mediated Hemolytic Anemia and Other Regenerative Anemias* in Ettinger S.J., Feldman E.C.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7th. edition, Saunders, 2010

MVDr. Andrej Daniš
VetPoint – Veterinárna nemocnica
Gessayova 3
851 03 Bratislava
Email: danis@vetpoint.sk