

Bąblowica wielojamowa wątroby – trudności diagnostyczne

Alveolar hydatid disease – problems with diagnosis

Aleksandra Semeniuk-Wojtaś, Jędrzej Przekora, Aleksandra Jagielak, Sebastian Spaleniak, Arkadiusz Lubas, Stanisław Niemczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii CSK MON WIM w Warszawie;
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Niemczyk

Streszczenie. Bąblowica wielojamowa (alweokokoza) wywoływana jest przez larwy bąblowca wielojamowego *Echinococcus multilocularis*. Naciekowy charakter wzrostu oraz zdolność do rozprzestrzeniania się larw do narządów odległych i tworzenia ognisk wtórnych upodabnia bąblowicę do choroby nowotworowej. Brak patognomonicznych objawów sprawia, że w rozpoznaniu alweokokozy podstawowe znaczenie mają badania radiologiczne i serologiczne. W artykule przedstawiono przypadek 75-letniego pacjenta zgłaszającego osłabienie, postępującą utratę masy ciała i nawracające stany podgorączkowe, u którego stwierdzono guza wątroby i nadnercza prawego oraz nawracający płyn w prawej jamie opłucnowej. W przeszłości pacjent był leczony z powodu raka jelita grubego. W celu ustalenia charakteru zmian ogniskowych u chorego wykonano szereg badań, w tym pozytonową tomografię komputerową (PET-CT) i rezonans magnetyczny (MRI) jamy brzusznej oraz biopsję chirurgiczną. W badaniu histopatologicznym pobranego wycinka stwierdzono nieprawidłowości wskazujące na inwazję pasożytniczą. Na podstawie obrazu klinicznego i dodatnich wyników testów serologicznych u pacjenta rozpoznano bąblowicę wielojamową.

Słowa kluczowe: *Echinococcus*, bąblowica wielojamowa, alweokokoza, guz wątroby

Abstract: Alveolar echinococcosis (alveolar hydatid disease) is caused by a larval form of *Echinococcus multilocularis*. Invasive nature of the parasite growth and ability to spread to distant organs and creation of secondary lesions makes alveolar hydatid disease similar to cancer. Alveolar hydatid disease does not have any specific symptoms so the diagnosis is based on imaging study and serology. The case report presents a 75-years old patient with weakness, weight loss and recurrent fever, that had been diagnosed with tumor in the liver and adrenal gland and recurrent pleural effusion. In the past, the patient was treated with colorectal cancer. In order to determine the etiology of focal lesions, the patient underwent a series of examinations, including positron emission computed tomography (PET-CT) and magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen, as well as surgical biopsy of the lesion. Histopathological examination of the sample demonstrated abnormalities that may be the result of parasitic infestation. The diagnosis of alveolar echinococcosis was based on clinical picture and positive serologic results.

Key words: *Echinococcus*, alveolar hydatid disease, alveolar echinococcosis, liver tumor

Nadesłano: 27.02.2017. Przyjęto do druku: 22.05.2017
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2017; 95 (3): 287–291
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

lek. Aleksandra Semeniuk-Wojtaś
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel. +48 22 261 816 811
e-mail: asemeniuk@wim.mil.pl

Wstęp

Bąblowica wielojamowa (alweokokoza) jest chorobą odzwierzęcą wywoływaną przez larwalną postać tasiemca *Echinococcus multilocularis*, który uznany jest za jednego z najgroźniejszych pasożytów dla człowieka. Żywicielem ostatecznym *E. multilocularis* są lisy, wilki, jenoty i psy, które wydalają jaja tasiemca z kałem. Do żywicieli pośrednich tasiemca zalicza się ssaki

leśne i polne, takie jak ryjówka i nornik [1,2]. Człowiek nie uczestniczy w cyklu rozwojowym pasożyta, ale zaraża się poprzez przypadkowe spożycie jaj tasiemca mogących występować na dłoniach po wcześniejszym kontakcie z zainfekowanymi zwierzętami (głównie lisami), u których jaja mogą znajdować się na sierści [2,3]. Czynnikiem ryzyka alweokokozy jest również picie skażonej wody lub spożywanie zanieczyszczonych warzyw, owoców leśnych i grzybów oraz praca

w rolnictwie na obszarach, na których często obserwuje się obecność lisów.

Według WHO bąblowica jest chorobą endemiczną w Ameryce Południowej, Europie Wschodniej, Rosji, Azji Wschodniej oraz w Chinach [4]. W badaniach Nahorskiego i wsp. w latach 1990–2011 w Polsce stwierdzono 121 przypadków bąblowicy wielokomorowej, głównie w północno-wschodnich regionach kraju [5].

U większości pacjentów zmiana pierwotna zlokalizowana jest w wątrobie, gdzie tworzy konglomerat licznych drobnych torbieli. Najczęstszymi lokalizacjami pozawątrobowymi choroby są płuca, mózg i otrzewna [5]. Cechą charakterystyczną zmiany pierwotnej jest brak torebki łącznotkankowej, co sprzyja penetracji narządu przez wzrastającego pasożyta i przerzutom do narządów odległych oraz klinicznie upodabnia proces do rozrostu nowotworowego [6].

U większości pacjentów zarażenie ma charakter asymptotyczny. Objawy choroby pojawiają się często po latach od zakażenia, związane są głównie z powiększaniem się cyst i uciskiem na otaczające tkanki oraz narządy i zależą od miejsca ich lokalizacji. Samostne lub pourazowe pęknięcie torbieli może prowadzić do wstrząsu anafilaktycznego.

Niewielka zachorowalność sprawia, że bąblowica rzadko uwzględniana jest w procesie diagnostyki różnicowej zmiany ogniskowej, co może skutkować opóźnionym rozpoznaniem i niewłaściwym leczeniem. Nieleczona alweokokoza w ciągu kilku lat prowadzi do zgonu [3,7,8]. Poniżej przedstawiono przypadek pacjenta z wywiadem raka jelita grubego, diagnozowanego z powodu zmian ogniskowych o niejasnym charakterze w wątrobie i nadnerczu prawym.

Opis przypadku

75-letni pacjent, z zawodu leśnik, z chorobą wieńcową, napadowym trzepotaniem przedsionków, nadczynnością tarczycy i chorobą zwyrodnieniową stawów, został przyjęty w maju 2015 roku do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii WIM CSK MON z powodu utraty masy ciała (8 kg w ciągu miesiąca), osłabienia, nawracających stanów podgorączkowych i nawracającego płynu w prawej jamie opłucnowej.

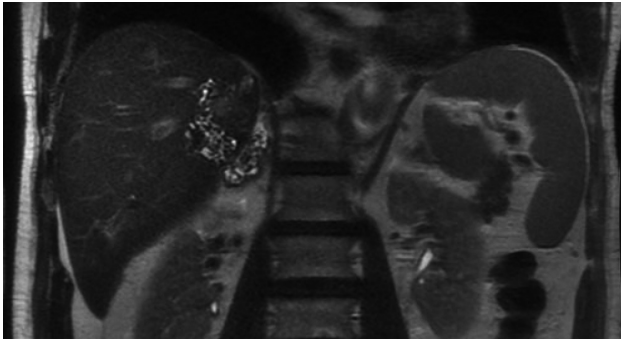
Poprzednio, we wrześniu 2014 roku, pacjent przebył hemikolektomię prawostronną z powodu nieuszypanego polipa jelita grubego stwierdzonego w profilaktycznie wykonanej kolonoskopii. W badaniu histopatologicznym tkanek usuniętych podczas zabiegu operacyjnego wykryto *adenocarcinoma intramucosum* ogniskowo naciekającego blaszkę właściwą błony śluzowej jelita grubego. W celu oceny zaawansowania choroby nowotworowej wykonano USG jamy brzusznej, w którym opisano hiperechogeniczny obszar o wymiarach

44 × 36 × 44 mm w okolicy wnęki wątroby. Ze względu na niejasny charakter zmiany wykonano pozytonową tomografię komputerową (PET-CT), w której stwierdzono ognisko z obwodowo wzmożoną aktywnością metaboliczną o wymiarach 42 × 57 × 46 mm w segmencie 7. wątroby oraz w guzku nadnercza prawego. W badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) jamy brzusznej stwierdzono zmianę naciekową o znikomym i częściowym wzmocnieniu w segmentach 7/8 wątroby, przechodzącą przez torebkę narządu i obejmującą prawe nadnercze. Zarówno w nadnerczu, jak i wątrobie opisywane zmiany były niejednorodne i składały się z licznych drobnych torbieli (ryc. 1.). W tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy wykonanej w lutym 2015 roku stwierdzono zmianę naciekową w segmencie 7. wątroby o wymiarze około 57 × 56 mm, obmurowującą żyłę główną dolną oraz prawą żyłę wątrobową i naciekającą prawe nadnercze (29 × 20 mm), obwodowe do nacieku poszerzenie dróg żółciowych w segmencie 7. wątroby oraz umiarkowane zwężenie światła żyły głównej dolnej przez guza (ryc. 2.), co świadczyło o progresji choroby i skłaniało do rozważenia charakteru rozrostowego zmiany.

W celu weryfikacji charakteru stwierdzonej uprzednio zmiany w marcu 2015 roku wykonano laparotomię z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego z guza wątroby oraz wykonano termoablację pozostałego fragmentu guza. Przeprowadzony zabieg polegał na ogniskowym podgrzaniu tkanek prądem do temperatury 45–50° C za pomocą elektrod wprowadzonych bezpośrednio do zmiany, co spowodowało denaturację białek. W badaniu histopatologicznym wycinka z biopsji chirurgicznej uwidoczniło fragmenty wątroby z ogniskami martwicy zawierającymi resztki kwasochłonnych poskręcanych tworów, mogące odpowiadać fragmentom ciał pasożytów otoczonych naciekiem fibroblastów, histiocytoz i eozynofili. Nie zaobserwowano komórek nowotworowych. Pacjent został skierowany do opieki w rejonie.

W marcu 2015 roku pacjent był hospitalizowany w szpitalu rejonowym, gdzie na podstawie badania przedmiotowego i badań dodatkowych rozpoznano prawostronne zapalenie płuc i włączono antybiotykoterapię empiryczną gentamycyną, amoksycyliną z kwasem klawulanowym oraz cyprofloksacyną. Ze względu na dużą objętość płynu w prawej jamie opłucnowej w trakcie ponad 2-tygodniowej hospitalizacji kilkakrotnie wykonywano zabiegi torakocentezy, podczas których łącznie uzyskano około 400 ml płynu wysiękowego. Wyniki posiewów pobranego płynu były negatywne. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano poprawę kliniczną. Mimo skutecznej antybiotykoterapii nawrót płynu w prawej jamie opłucnowej wymagający drenażu opłucnowego był przyczyną rehospitalizacji pacjenta w kwietniu 2015 roku.

Ze względu na pogarszający się stan ogólny w maju 2015 roku pacjent został przyjęty do Kliniki Chorób



Rycina 1. Zmiana ogniskowa w wątrobie w badaniu MRI jamy brzusznej. Zdjęcie z dokumentacji pacjenta (WIM CSK MON).

Figure 1. Magnetic resonance (MR) of abdomen – tumor in the liver. Photograph from patient medical records (Military Institute of Medicine).



Rycina 2. Zmiana ogniskowa w wątrobie w badaniu TK jamy brzusznej. Zdjęcie z dokumentacji pacjenta (WIM CSK MON).

Figure 2. Computed tomography (CT) of abdomen – tumor in the liver. Photograph from patient medical records (Military Institute of Medicine).

Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii WIM. W badaniach dodatkowych stwierdzono niedokrwistość, eozynofilię, podwyższone parametry stanu zapalnego, podwyższone parametry wątrobowe i zmniejszone stężenie TSH. Wyniki badań kału na obecność pasożytów oraz badań wirusologicznych w kierunku WZW typu B i C były ujemne (tab. 1.).

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych (maj 2015 r.)
Table 1. Results of laboratory tests (May 2015)

wskaźnik	wartość	norma
hemoglobina	11,2 g/dl	11,0–18,0 g/dl
hematokryt	33%	35–55%
eozynofile	9,00%	0,5–6,0%
OB	105 mm	0–20 mm
CRP	4,5 mg/dl	0–0,8 mg/dl
ALT	186 U/l	0–50 U/l
AST	114 U/l	0–50 U/l
ALP	269 U/l	40–129 U/l
GGTP	165 U/l	8–61 U/l
TSH	0,034 μ U/ml	0,27–4,2 μ U/ml
ft3	3,79 pmol/l	3,2–6,9 pmol/l
ft4	16,33 pmol/l	12–22 pmol/l

Badania ujawniły obecność płynu o charakterze wysięku w prawej jamie opłucnowej z cechami niewielkiej odmy oraz strefę zagęszczeń niedodmowych ponad płynem. Bakterioskopia i posiewy płynu uzyskanego podczas torakocentezy były ujemne. Mimo wykonanej poprzednio termoablacji w badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono nieregularną hiperechogeniczną zmianę ogniskową o wymiarach 33 × 44 × 58 mm i objętości około 45 ml w segmencie 7. wątroby, o niejasnym charakterze (sugerowany naczynek, krwiak po resekcji zmiany w okresie organizacji lub zmiana rozrostowa), nieznacznie poszerzone drogi żółciowe wewnątrzwątrobowe w obydwu płatach oraz hiperechogeniczną zmianę o wymiarach 16 × 38 mm w okolicy nadnercza prawego, bezpośrednio sąsiadującą ze zmianą w wątrobie. W TK jamy brzusznej stwierdzono ogniskową zmianę hipodensyjną z centralnymi bezpostaciowymi ogniskami hiperdensyjnymi, obejmującą segment 7. wątroby i wychodzącą poza jej zarys do pola nadnerczowego o wymiarach 51 × 60 × 64 mm. Na podstawie przebiegu klinicznego choroby i wyników badań obrazowych sugerujących proces rozrostowy, wobec wykluczających nowotworowy charakter zmiany badań histopatologicznych wskazujących raczej na rozpoznanie zakażenia pasożytniczego, biorąc dodatkowo pod uwagę charakter pracy pacjenta, wysunięto podejrzenie bławicy. Za pomocą testu ELISA stwierdzono obecność w surowicy swoistych przeciwciał w klasie IgG przeciwko antygenom *Echinococcus*. Rozpoznanie alweokokozy potwierdzono wynikiem badania Western-blot, w którym uzyskano rozkład prążków elektroforetycznych charakterystyczny dla infekcji *E. multilocularis*. W celu oceny stopnia zaawansowania choroby i wykluczenia zajęcia OUN u pacjenta wykonano TK głowy oraz przeprowadzono badanie okulistyczne,

Tabela 2. Klasyfikacja PNM błętkowicy wielojamowej [9]
Table 2. TNM Classification of alveolar hydatid disease [9]

P – lokalizacja wątrobowa pasożyta	Px – guz pierwotny nie został ustalony P0 – brak zlokalizowanego guza w wątrobie P1 – obwodowe zmiany bez wciągnięcia proksymalnych naczyń i dróg żółciowych P2 – zmiany położone centralnie, z zajęciem proksymalnych naczyń i dróg żółciowych jednego płata P3 – zmiany położone centralnie, z zajęciem naczyń i/lub dróg żółciowych wnęki obu płatów wątroby, i/lub z zajęciem 2 żył wątrobowych P4 – każda zmiana w wątrobie z propagacją zmiany przez naczynia (IVC, żyła wrotna, tętnice) i drzewo żółciowe
N – pozawątrobowe wciągnięcie narządów sąsiadujących	Nx – nie do oceny N0 – bez zajęcia narządów sąsiadujących N1 – zajęcie narządów sąsiadujących
M – obecność lub brak przerzutów odległych	Mx – nie do oceny M0 – brak przerzutów (RTG klatki piersiowej i TK głowy – bez przerzutów) M1 – przerzuty obecne

nie stwierdzając istotnych odchyień od normy. Zgłaszane objawy ogólne (m.in. utrata masy ciała i osłabienie) oraz nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych oceniających funkcję tarczycy były podstawą do modyfikacji schematu leczenia metizolem. Po ustaleniu rozpoznania pacjent w stanie stabilnym został skierowany do Poradni Chorób Zakaźnych, gdzie po zapoznaniu się z wynikami badań wdrożono terapię albendazolem. Aktualnie pacjent w stanie ogólnym dobrym pozostaje pod obserwacją w trybie ambulatoryjnym.

Omówienie

Bąblowica przebiega bezobjawowo do momentu, gdy torbiele zaczynają wywoływać objawy uciskowe. Brak patognomicznych objawów sprawia, że w rozpoznaniu podstawowe znaczenie mają radiologiczne badania obrazowe oraz badania serologiczne [4]. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdza się nieregularną, słabo unaczynioną zmianę ogniskową o niejednorodnej echogeniczności, z obszarami martwicy, zwapnieniami i naciekaniem sąsiednich struktur [9,10]. Obecność licznych hiperechogenicznych ognisk może świadczyć o wczesnym okresie alweokokozy. Na rozpoznanie bąblowicy wskazuje stwierdzenie w tomografii komputerowej torbieli z obecnością drobnych obwodowych zwapnień oraz brak wzmocnienia kontrastowego przegród wewnątrz torbieli. Cechą typową dla alweokokozy jest struktura wielopęcherzykowa widoczna w badaniu rezonansu magnetycznego, którą stwierdzono

Tabela 3. Stopnie zaawansowania alweokokozy [9]
Table 3. Stages of alveolar hydatid disease [9]

stopień I	P1 N0 M0
stopień II	P2 N0 M0
stopień IIIa	P3 N0 M0
stopień IIIb	P1–3 N1 M0 P4 N0 M0
stopień IV	P4 N1 M0 każde P każde N M1

w omawianym przypadku (ryc. 1.) [6,7,10]. Zgodnie z zaleceniami ekspertów WHO podstawowym badaniem obrazowym wykorzystywanym w diagnostyce bąblowicy powinno być badanie ultrasonograficzne. Tomografię komputerową oraz rezonans magnetyczny wykonuje się w przypadku zmian o nietypowym charakterze oraz u pacjentów kwalifikowanych do leczenia operacyjnego [3]. W opisywanym przypadku wyjściowe badanie USG nie pozwoliło na ustalenie jednoznacznego rozpoznania, dlatego konieczne było wykorzystanie bardziej zaawansowanych narzędzi diagnostycznych.

W celu oceny zaawansowania choroby opracowano klasyfikację PNM, opartą na wynikach badań obrazowych. Kategoria P dotyczy lokalizacji zmiany pierwotnej w wątrobie, litera N określa naciekanie narządów sąsiadujących, litera M ocenia obecność przerzutów odległych bąblowicy (tab. 2.–3.). U opisanego pacjenta należy rozpoznać stopień IIIb zaawansowania alweokokozy ze względu na objęcie procesem chorobowym nadnercza.

W diagnostyce alweokokozy wykorzystuje się również badania laboratoryjne, w których najczęściej obserwuje się zwiększoną aktywność aminotransferaz i enzymów cholestatycznych, co stwierdzono w omawianym przypadku. Duże znaczenie diagnostyczne ma oznaczenie swoistych przeciwciał przeciwko antygenom Em-2 plus i Em-18 metodą ELISA (czułość >90%, specyficzność 95%), a następnie w teście potwierdzającym Western-blot [4]. W celu weryfikacji rozpoznania alweokokozy wykorzystuje się badania histopatologiczne i molekularne (wykrycie materiału molekularnego pasożyta metodą PCR) fragmentu guza. W opisywanym przypadku rozpoznanie choroby ustalono na podstawie wyników badań serologicznych.

Leczenie bąblowicy wielojamowej, pomimo postępu, jaki nastąpił w ostatnich latach, jest trudne. Leczeniem z wyboru w przypadku zmian resekcyjnych jest usunięcie zmiany ogniskowej z marginesem zdrowych tkanek. Pacjenci z bardzo zaawansowanymi zmianami naciekającymi wnękę wątroby lub żyłę główną dolną, ale bez ognisk w innych narządach, mogą być kwalifikowani do transplantacji wątroby. W przypadku zmian

nieoperacyjnych lub rozsianych stosuje się farmakoterapię albendazolem [1,11].

Zaprezentowany przypadek prezentuje trudności diagnostyczne u pacjenta ze zmianą ogniskową w wątrobie. Zgłaszane przez chorego objawy ogólne wskazywały na występowanie zaawansowanej uogólnionej choroby nowotworowej, ale prawdopodobieństwo występowania przerzutów odległych u pacjenta z rakiem jelita grubego nienaciekającym błony postawnej (*carcinoma in situ*) jest nieznaczące. Ryzyko wystąpienia pierwotnego nowotworu wątroby u pacjenta bez przewlekłego uszkodzenia miększu wątroby jest również niewielkie, mimo to wyniki wykonanych badań obrazowych wskazywały właśnie na rozpoznanie choroby rozrostowej. Ze względu na lokalizację zmiany ogniskowej i duże ryzyko powikłań biopsji gruboigłowej w celu weryfikacji charakteru guza zdecydowano się na wykonanie biopsji chirurgicznej. Przebieg kliniczny choroby oraz wieloletni kontakt pacjenta z leśnictwem wskazujący na możliwość spożywania niemytych owoców leśnych i kontakt z dzikimi zwierzętami, co uznawane jest za jeden z głównych czynników ryzyka choroby, ukierunkowały dalszą diagnostykę i pozwoliły na rozpoznanie bąblowicy oraz wdrożenie leczenia. Stopniowe zmniejszanie się objętości płynu w jamach opłucnowych mogło świadczyć o skuteczności wdrożonego postępowania. Stwierdzone przy przyjęciu do kliniki objawy ogólne (m.in. utrata masy ciała i osłabienie) mogły wynikać również z nadczynności tarczycy, zwłaszcza że modyfikacja schematu leczenia tiamazolem pozwoliła na zmniejszenie nasilenia zgłaszanych dolegliwości i stabilizację stanu pacjenta.

Podsumowanie

Naciekowy charakter zmiany bąblowcowej oraz zdolność do rozprzestrzeniania się larw do narządów odległych i tworzenia ognisk wtórnych choroby upodabnia bąblowicę do choroby nowotworowej. W trakcie diagnostyki zmiany ogniskowej o niepewnym charakterze w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić choroby rzadkie, wśród których znajdują się również choroby odzwierzęce. Staranna diagnostyka, w tym dokładnie zebrany wywiad, pozwala na właściwe rozpoznanie choroby oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia.

Piśmiennictwo

- Gawor J, Malczewski A, Stefaniak J, et al. Zagrożenie bąblowicą wielojamową (alweokokozą) dla ludzi w Polsce. *Przegl Epidemiol.* 2004; 58: 459–465
- Buczek A. Choroby pasożytnicze. *Epidemiologia, diagnostyka, objawy.* Koliber, Lublin 2005: 189–192
- Gawor J. Alweolarna echinokokoza w Europie i Polsce – zagrożenia dla ludzi. Aktualny stan badań. *Przegl Epidemiol.* 2016; 70 (2): 281–288
- Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.* 2010; 114: 1–16
- Nahorski WL, Knap JP, Pawłowski ZS, et al. Human alveolar echinococcosis in Poland: 1990–2011. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7 (1): e1986
- Mueller J, Stojkovic M, Berger AK, et al. How to not miss alveolar echinococcosis in hepatic lesions suspicious for cholangiocellular carcinoma. *Abdom Radiol.* 2016; 41 (2): 221–230
- Belhassen-Garcia M, Romero-Alegria A, Velasco-Tirado V, et al. Study of hydatidosis-attributed mortality in endemic area. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e91342
- Przybyła A, Nowak M, Krzowska-Firyh J. Wybrane choroby pasożytnicze wątroby. *Hepatologia* 2014; 14: 115–122
- Polańska-Plachta MK, Wasiaś D, Małkowski P, et al. Leczenie echinokokozy wątroby – doświadczenia własne. *Hepatologia* 2016; 16: 44–49
- Bulakçı M, Kartal MG, Yılmaz S, et al. Multimodality imaging in diagnosis and management of alveolar echinococcosis: an update. *Diagn Interv Radiol.* 2016; 22: 247–256
- Patkowski W, Krawczyk M. Chirurgia wątroby. Wybrane zagadnienia – postępy 2011. www.mp.pl/artykuly/71917 (dostęp: 11.09.2016)