MED. DOŚW. MIKROBIOL., 2017, 69: 35 - 41

Trudności w diagnostyce pełzakowatego ropnia wątrobowego

Diagnostic difficulties in amebic liver abscess

Jacek Czepiel[1,2], Martyna Gomulska[3], Grażyna Biesiada[1,2], Iwona Sobczyk-Krupiarz[1,2], Roksana Kisiel[4], Aleksander Garlicki[1,2]

[1]Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
[2]Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych Szpital Uniwersytecki w Krakowie
[3]Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chorób Zakaźnych i Tropikalnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
[4] Oddział Kliniczny Kliniki Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Uniwersytecki w Krakowie.

Pełzakowica jest chorobą pasożytniczą, wywołaną przez infekcję specyficznym dla człowieka pierwotniakiem *Entamoeba histolytica (E. histolytica)*. W niniejszej pracy przedstawiono trudności diagnostyczne u pacjentów wracających z rejonów endemicznych pełzakowicy, diagnozowanych w kierunku amebowego ropnia wątroby.

Słowa kluczowe: *ALA, diagnostyka, pełzakowica, pełzakowy ropień wątrobowy*

ABSTRACT

Amebiasis is a widespread parasitic infection caused by the human-specific protozoan *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*). Tropical and subtropical regions with poor socioeconomic and sanitary conditions belong to endemic areas. The highest rates of *E. histolytica* infection are observed in India, Mexico, Africa, some parts of Central and South America. Up to 90% of infections remain asymptomatic, about 10% of patients develop amebic colitis. About 10% of symptomatic individuals may present with an extraintestinal manifestation, mostly amebic liver abscess (ALA). Clinical symptoms of ALA appear within 5 months after an exposition to *E. histolytica* cysts. Anamnesis revealing a travel to endemic area plays a crucial role in a diagnostic process, which is further supported by an physical examination, radiological findings, serology and parasitology test. The following article presents the difficulties which may occur when the ALA is suspected in a patient traveling from endemic areas.

Key words: ALA, diagnostics, amebiasis, amebic liver abscess

WSTĘP

Pełzakowica jest chorobą pasożytniczą, wywołaną przez infekcję specyficznym dla człowieka pierwotniakiem *Entamoeba histolytica (E. histolytica)*. Zarażenie to występuje na całym świecie, ze szczególnym nasileniem częstości w krajach strefy tropikalnej i subtropikalnej. Do zarażenia dochodzi na drodze transmisji fekalno-oralnej, poprzez zanieczyszczoną cystami *E. histolytica* wodę lub żywność. Do zarażeń dochodzi głównie w krajach rozwijających się, o niskich socjalno-ekonomicznych i sanitarnych warunkach. Regionami szczególnie niebezpiecznymi dla podróżnych są Indie, Afryka, Meksyk i niektóre regiony Środkowej i Południowej Ameryki. W krajach Europy i Ameryki Północnej chorują głównie pacjenci wracający z rejonów endemicznych (3,9,16,17). Do zakażenia może też dojść na drodze seksualnych kontaktów, zwłaszcza w grupie homoseksualnych mężczyzn. Podczas gdy homoseksualiści w USA i Europie bywają skolonizowani głównie *Entamoeba dispar (E. dispar)*, to przykładowo w Japonii i Tajwanie przeważa w tej grupie kolonizacja *E. histolytica* (5,14).

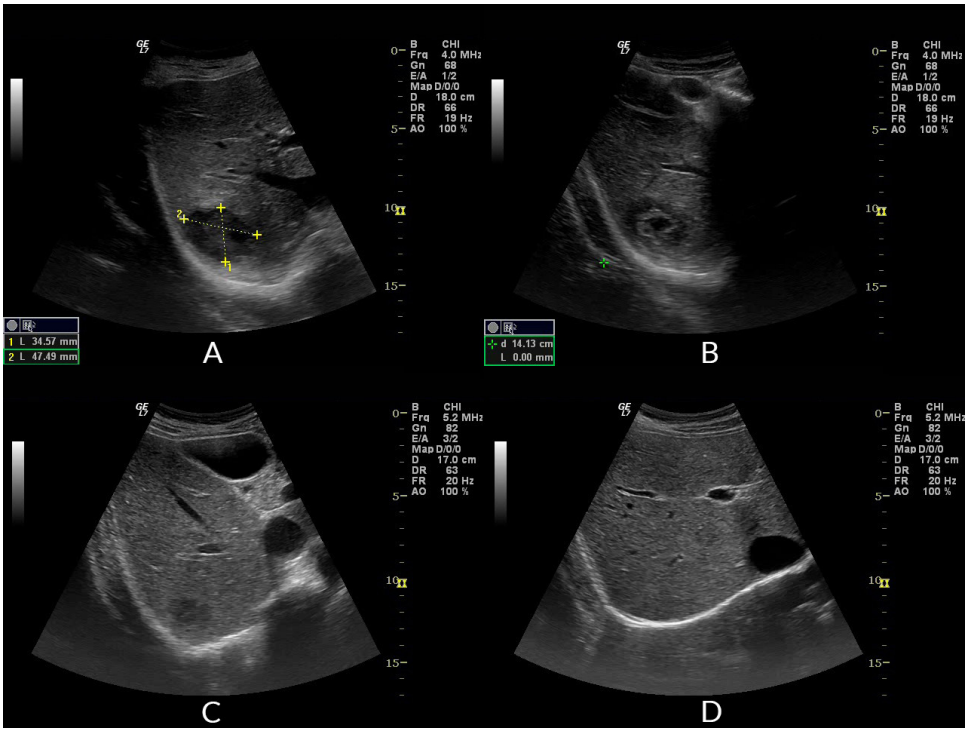
Około 500 milionów ludzi na świecie jest bezobjawowymi nosicielami *E. histolytica* i *E. dispar*. Około 80-90% zarażeń przebiega w postaci bezobjawowej kolonizacji (9), w pozostałych przypadkach *E. histolytica* powoduje zapalenie jelita grubego, rzadziej dochodzi do manifestacji pozajelitowej (3,16). Zarażenie to jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów z powodu chorób pasożytniczych na świecie, szacuje się, iż około 40.000–100.000 ludzi umiera rocznie z powodu pełzakowicy, a postać wątrobowa pełzakowicy jest jedną z istotnych przyczyn tych zgonów (2,9,17). Pełzakowy ropień wątrobowy (ALA, *amebic liver abscess*) jest znany od czasów antycznych, kiedy to opisywał go Hipokrates (460-377 B.C.), jako pierwszy powiązał *E. histolytica* i ALA *Losch* w 1912 roku [1,2,11].

OPIS PRZYPADKÓW

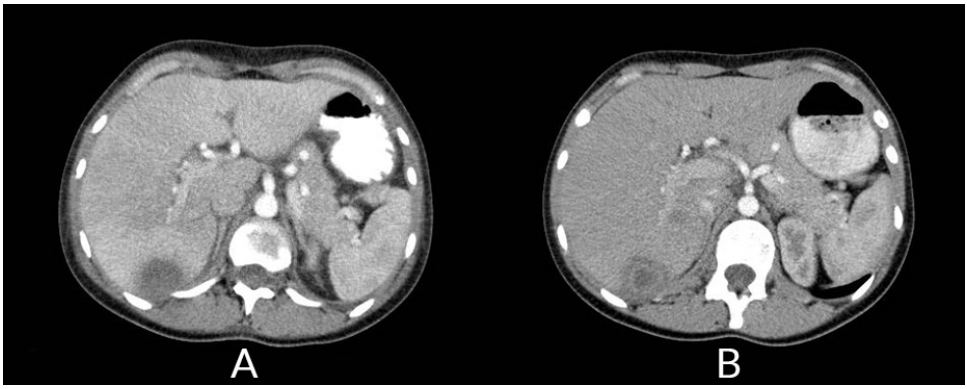
Przypadek nr 1.

30-letnia pacjentka przebywała turystycznie przez 1 miesiąc w Ameryce Środkowej (Meksyk, Belize, Honduras), w trakcie pobytu nie zgłaszała żadnych dolegliwości. Warunki pobytu były dobre, jednakże spożywała lokalne produkty z ulicznych stanowisk sprzedaży. Początek dolegliwości wystąpił po 3 miesiącach od powrotu do kraju, w postaci silnego, tępego bólu pod prawym łukiem żebrowym, z towarzyszącym nieznacznym bólem opłucnowym i suchym kaszlem. Z tego powodu po 2 dniach została przyjęta do szpitala, gdzie w kolejnym dniu wystąpiła gorączka 39^{o}C z dreszczami. Pacjentka nie pamiętała epizodu biegunki w przeszłości, z chorób dodatkowych zgłaszała jedynie nietolerancję laktozy. W badaniach laboratoryjnych obserwowano nieznaczną anemię, monocytozę, podwyższone stężenie białka C reaktywnego (CRP) (110 mg/l), natomiast wartości leukocytów, neutrofilów, transaminazy alaninowej (ALT), transaminazy asparaginianowej (AST), fosfatazy alkalicznej i bilirubiny były w normie. W dwóch z trzech koproskopowych badań wykonanych w 2-dniowych odstępach stwierdzono obecność *E. histolytica* sensu lato, w jednym badaniu cysty i trofozoity, w drugim jedynie trofozoity. W teście serologicznym (ELISA) wykazano obecność przeciwciał klasy IgG anty-*E. histolytica* (czułość i swoistość diagnostyczna testu >95%). W badaniu ultrasonograficznym oraz TK wątroby uwidoczniono niejednorodny obszar o wymiarach 49x39 mm w segmencie VII wątroby oraz płyn w prawej jamie opłucnowej o szerokości 25 mm (rycina 1 i 2). Do leczenia włączono metronidazol (750 mg 3x dziennie, dożylnie), w 13. dniu hospitalizacji dołączoną paromomycynę (500 mg

3x dziennie, doustnie) i amoksycylinę z kwasem klawulanowym (1,2 g 3x dziennie, dożylnie). W ciągu 14. dni leczenia nie uzyskano poprawy klinicznej, nadal utrzymywała się gorączka, a regresja zmian w wątrobie była niezadowalająca, wymiary ropnia wynosiły 50x30 mm. Podjęto decyzję o przezskórnym drenażu ropnia w 16. dniu hospitalizacji. Badania molekularne zdrenowanej treści nie potwierdziły obecności *E. histolytica* ani *E. dispar*. W kolejnych dniach kontynuowano leczenie, obserwowano stopniowe ustępowanie ropnia oraz całkowitą regresję zmian odczynowych w klatce piersiowej i poprawę stanu klinicznego.



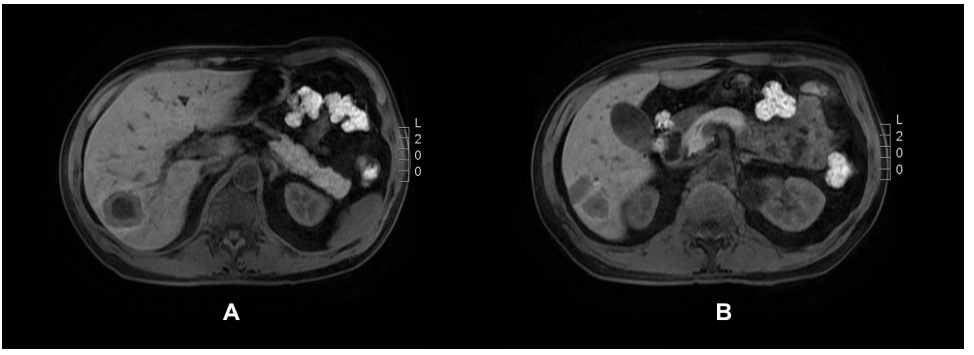
Rycina 1. Pełzakowy ropień wątroby w trakcie leczenia w obrazie USG
(A: dzień 6 po pierwszych objawach, B: dzień 18, C: dzień, 35 D: dzień 92)



Rycina 2. Pełzakowy ropień wątroby w obrazie tomografii komputerowej

Przypadek nr 2.

Pacjent lat 52 przebywał turystycznie w Beninie i Togo przez 2 miesiące. W trakcie pobytu czuł się dobrze, tuż po powrocie obserwowano krótką, przejściową biegunkę o małym nasileniu. Po około miesiącu po powrocie pojawiły się objawy w postaci gorączki do 39^{o}C z dreszczami oraz tępe dolegliwości bólowe brzucha pod prawym łukiem żebrowym. Pacjent był hospitalizowany w Szpitalu Rejonowym w miejscu zamieszkania, gdzie na podstawie TK jamy brzusznej postawiono podejrzenie ALA, włączono leczenie dożylne, a następnie doustne metronidazolem, uzyskując zmniejszanie się zmiany oraz normalizację parametrów zapalnych. Pacjenta przekazano do dalszego leczenia do naszego oddziału, wykonano kontrolne badanie MRI jamy brzusznej, stwierdzając na pograniczu segmentów VII/VI oraz w segmencie VI wątroby zmianę trzykomorową, o wymiarach 45x37x33 mm o płynowym sygnale wnętrza (dwie z trzech komór) (Rycina 3). Wykonano badania w kierunku obecności przeciwciał klasy IgG dla *E. histolytica* - uzyskano wynik ujemny. W badaniach krwi stwierdzono nieznacznie zmniejszenie wartości leukocytozy (3,62 x10^{3}/µl) i neutrofilów (1,6 x10^{3}/µl), wzrost ALT (47 U/l), AST (43 U/l), prawidłowe wartości fosfatazy alkalicznej, bilirubiny i CRP. U pacjenta kontynuowano terapię metronidazolem dożylnie w dawce 3x500 mg, włączono również dożylne leczenie piperacyliną z tazobaktamem 3x4,5 g. W kontrolnych badaniach obrazowych obserwowano zmniejszanie się ropnia. Wykonano badania w kierunku przeciwciał klasy IgG dla *Echinococcus sp.*, uzyskując wynik ujemny. W trzykrotnym badaniu kału nie stwierdzono pasożytów.



Rycina 3. Zmiana w wątrobie podejrzana o etiologię pełzakową w obrazie rezonansu magnetycznego

DYSKUSJA

Zgodnie z zaleceniami WHO terminu pełzakowica używamy kiedy dochodzi do zarażenia *E. histolityca (sensu lato)*, niezależnie od objawów klinicznych. W około 90% przypadków zarażenie jest bezobjawowe, w 10% dochodzi do rozwoju zapalenia jelita grubego. Wśród osób, u których doszło do objawów zapalenia jelita w około 10% dochodzi do manifestacji pozajelitowej, głównie wystąpienia ALA, natomiast inne lokalizacje pozajelitowe, jak serce, płuca, mózg, są bardzo rzadkie (8,19). Po dostaniu się cyst do przewodu pokarmowego dochodzi do przekształcenia ich w trofozoity, które następnie wraz z treścią jelitową dostają się do kątnicy, w której najczęściej dochodzi

do inwazji nabłonka jelitowego (17). Jeżeli na tym etapie inwazja pasożyta nie zostanie powstrzymana, trofozoity mogą dostać się do wątroby drogą krwi przez naczynia krążenia wrotnego i tworzą ognisko, najczęściej w prawym płacie wątroby (8). Do rozwoju ALA dochodzi z reguły w ciągu 5 miesięcy od narażenia na cysty *E. histolytica,* możliwe są jednak zachorowania po dłuższym okresie, nawet do 32 lat (4,20). W przypadku naszych pacjentów było to od 3-4 miesięcy od początku pobytu w strefie endemicznej.

W procesie diagnostycznym ALA istotny jest wywiad wskazujący na podróż do terenu endemicznego, objawy kliniczne, typowy obraz radiologiczny, badania serologiczne i parazytologiczne. Pobyt w regionie endemicznym jest szczególnie istotnym elementem wywiadu. Jakkolwiek teoretycznie istnieje możliwość zachorowania bez uprzedniej podróży w taki rejon, w praktyce zdarza się to bardzo rzadko. Pacjent nie zawsze uznaje za istotne poinformować lekarza o podróży, stąd to lekarz zawsze musi uwzględnić to pytanie w wywiadzie. W przypadku naszych pacjentów podróże dotyczyły regionów o niskim standardzie sanitarnym, ponadto pacjentka z przypadku nr 1 spożywała produkty z ulicznych punktów sprzedaży, co jest obarczone wysokim ryzykiem nabycia choroby zakaźnej. *E. histolytica* nie jest częstą przyczyną biegunek podróżnych, jeżeli pobyt trwa krócej niż 30 dni, jednakże na podstawie długości pobytu nie można wykluczać pełzakowicy, gdyż może do niej dojść nawet przy krótkich wyjazdach (16). U obu naszych pacjentów pobyty były co najmniej miesięczne. Typowe objawy pełzakowicy obejmują przede wszystkim tępy ból w prawym podżebrzu mogący promieniować do prawego ramienia, gorączkę, spadek masy ciała, powiększenie wątroby, natomiast żółtaczka występuje rzadko (6-10 %) (8,13). Jakkolwiek do wystąpienia ALA może dojść u obu płci w każdym wieku, to częściej dochodzi do tego u dorosłych mężczyzn w wieku pomiędzy 20-tym a 50-tym rokiem życia (21). Oboje nasi pacjenci mieli typowe objawy kliniczne, jakkolwiek nie są one swoiste tylko dla pełzakowicy. W części przypadków, kilka tygodni przed zasadniczymi objawami ALA, dochodzi do typowego obrazu czerwonki jelitowej w postaci bólu brzucha, krwistej lub śluzowo-krwistej biegunki. Może wystąpić nieczerwonkowe pełzakowe zapalenie jelita grubego, które od czerwonki odróżnia łagodniejszy przebieg, z przewagą śluzowej biegunki lub zupełny brak objawów jelitowych. U naszego pacjenta z przypadku nr 2 tuż po powrocie obserwowano krótką, przejściową biegunkę o małym nasileniu, mogła to być właśnie pierwsza manifestacja pełzakowicy. U pacjentki nr 1 natomiast ocena obecności fazy jelitowej nastręczała problemów. Z powodu obecnej u pacjentki nietolerancji laktozy, można przypuszczać, iż niewielkie dolegliwości jelitowe zostałyby przez pacjentkę potraktowane jako typowe, okresowe dolegliwości wynikające z tej nietolerancji. Dolegliwości do których dochodzi w wyniku ALA, mogą występować w wielu różnych schorzeniach, w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić ropień o innej etiologii, proces nowotworowy wątroby lub jej okolicy, bąblowicę, zapalenie dróg żółciowych. Różnicowanie z ropniem bakteryjnym jest szczególnie istotne, gdyż jego śmiertelność wynosi 20-60% i jest tym wyższa, im później włączane jest adekwatne leczenie (10,12). Badania podstawowe w przypadku pełzakowicy nie są w stanie potwierdzić zarażenia, pomagają natomiast w diagnostyce różnicowej, np. bardzo wysokie wartości CRP mogą sugerować ropień bakteryjny wątroby. W badaniach laboratoryjnych, zwłaszcza u pacjentów z dłużej obecnym ALA, obserwuje się leukocytozę bez eozynofilii, anemię i podwyższony poziom fosfatazy zasadowej, rzadziej transaminaz (3,17). Najgroźniejszym powikłaniem jest pęknięcie ropnia i rozsiew jego zawartości do jam ciała: otrzewnowej, opłucnowej i do osierdzia (8,13).

Diagnostyka parazytologiczna jest istotna, ale napotyka kilka trudności. Pełzakowica jest wynikiem zarażenia *E. histolytica, E. dispar* uznaje się za niepatogenny, natomiast patogenność *E. moshkovskii* nie została ustalona, być może mogą powodować rzadko objawowe zakażenia. Badanie parazytologiczne kału jest z reguły ujemne w momencie wystąpienia ALA i tak było u naszego pacjenta nr 2. Jeśli *E. histolytica* jest obecna w jelicie, to klasyczna metoda oceny mikroskopowej stolca pozwala w świeżej próbce dostrzec cysty *Entamoeba*, ale nie pozwala na rozróżnienie *E. histolytica* od *E. dispar* i *E. moshkovskii*, które nie są patogenne. Reakcja PCR i różne jej modyfikacje odznaczają się wysoką czułością (>70%) i swoistością (>90%) (18). Badania serologiczne są nieprzydatne w diagnostyce zarażenia u osób zamieszkujących regiony endemiczne, gdyż w tej grupie pacjentów odsetek dodatnich wyników przy poszukiwaniu przeciwciał klasy IgG jest wysoki i to niezależnie od obecności lub braku cech amebiazy. Badania serologiczne cechują się natomiast wysoką czułością, jak i swoistością u osób niedawno podróżujących do terenów endemicznych (7,15,18). Trzeba mieć jednakże na uwadze, że w niewielkim jednak odsetku przypadków, odpowiedź humoralna może być opóźniona lub nawet nieobecna (6,12).

Badania obrazowe, USG, TK lub MR choć są szczególnie ważne w diagnostyce ALA, jednakże nie dają patognomicznego obrazu (13). Rycina 1 pokazuje stopniowe wycofywanie się ropnia, aż do pełnej odbudowy makroskopowej struktury wątroby. Czas regeneracji wątroby jest długi i przekracza całkowity czas leczenia, w naszym przypadku ostatnie zdjęcie USG zostało wykonane w 92 dniu od początku objawów klinicznych. Zdjęcie wykonane w 35 dniu wykazuje jeszcze wyraźne zmiany w wątrobie.

Przypadek nr 1 nie budzi wątpliwości diagnostycznych, warto jednak zwrócić uwagę na ujemny wynik badania PCR próbki materiału pobranego z treści ropnia. Mimo, że PCR cechuje się wysoką czułością i swoistością, to jednak na końcowy wynik badania ma wpływ wiele czynników, niezależnych czasami od laboratorium wykonującego badanie. W drugim opisanym przypadku wywiad epidemiologiczny i obraz kliniczny odpowiadają pełzakowicy. Na uwagę zasługuje fakt, że przy ujemnym wyniku badań serologicznych w kierunku bąblowicy, badaniem jednoznacznie wskazującym na etiologię pełzakowicy był wykonany przed hospitalizacją w naszym oddziale MRI jamy brzusznej. W związku z niejasnym obrazem prowadzono leczenie jak w pełzakowicy, jednakże poszerzono zakres spektrum antybiotykowego.

PODSUMOWANIE

W diagnostyce zmian w wątrobie u osób powracających z regionów tropikalnych należy uwzględnić schorzenia pasożytnicze, w tym pełzakowicę. W badaniach obrazowych zmiana tkanki wątrobowej w miejscu ALA widoczna jest wiele tygodni po zakończonym leczeniu. W sytuacjach niejednoznacznych, ale wskazujących na ALA, należy przeprowadzić kurs leczenia specyficznego. W profilaktyce pełzakowicy istotne jest, aby turyści udającym się do krajów o niskim standardzie sanitarnym nie spożywali lokalnych produktów z ulicznych stanowisk sprzedaży.

PIŚMIENNICTWO

1. *Adams F*. The Genuine Works of Hippocrates. Vol. 1. New York: W Wood and Sydenham Company, London, UK; 1886.
2. *Alam F, Salam MA, Hassan P* i inni. Amebic liver abscess in northern region of Bangladesh: sociodemographic determinants and clinical outcomes. BMC Res Notes 2014; 7: 625.
3. *Haque R, Huston CD, Hughes M* i inni. Amebiasis. New Engl J Med 2003; 348: 1565-73.
4. *Hoffbrand BI.* Amoebic liver abscess presenting thirty two years after acute amoebic dysentery. Proc R Soc Medicine 1975; 68: 593–4.
5. *Hung CC, Deng HY, Hsiao WH* i inni. Invasive amebiasis as an emerging parasitic disease in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection in Taiwan. Arch Intern Med 2005; 165: 409.
6. *Knobloch J, Mannweiler E*. Development and persistence of antibodies to Entamoeba histolytica in patients with amebic liver abscess. Analysis of 216 cases. Am J Trop Med Hyg 1983; 32: 727–32.
7. *Kraoul L, Adjmi H, Lavarde V* i inni. Evaluation of a rapid enzyme immunoassay for diagnosis of hepatic amoebiasis. J Clin Microbiol 1997; 35: 1530–2.
8. *Lachish T, Wieder-Finesod A, Schwartz E*. Amebic liver abscess in Israeli travelers: A retrospective study. Am J Trop Med Hyg 2016; 94: 1015-9.
9. *Lee K-C, Lu C-C, Hu W-H* i inni. Colonoscopic diagnosis of amebiasis: A case series and systematis review. Int J Colorectal Dis 2015; 30: 31-41.
10. *Lodhi S, Sarwari AR, Muzammil M* i inni. Features distinguishing amoebic from pyogenic liver abscess: a review of 577 adult cases. Trop Med Int Health 2004; 9: 718–23.
11. *Losch F*. Massentafle Entwickenlong von amebon in dickdarm. Arch F Path Anat 1875; 65: 196–211.
12. *Marn H, Ignatius R, Tannich E* i inni. Amoebic liver abscess with negative serologic markers for Entamoeba histolytica: mind the gap! Infection 2012; 40: 87–91.
13. *Nespola B, Betz V, Brunet J* i inni. First case of amebic liver abscess 22 years after the first occurrence. Parasite 2015; 22: 20.
14. *Peterson KM, Singh U, Petri WA Jr*. Enteric Amebiasis. In: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 3rd/ ed, Guerrant R, Walker DH, Weller PF (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2011. p.614.
15. *Robert R, Mahaza C, Bernard C* i inni. Evaluation of a new bicolored latex agglutination test for immunological diagnosis of hepatic amoebiasis. J Clin Microbiol 1990; 28: 1422–4.
16. *Skappak C, Akierman S, Belga S* i inni. Invasive amoebiasis: A review of *Entamoeba* infections highlighted with case reports. Can J Gastroenterol Hepatol 2014; 28: 355-9.
17. *Stanley SL*. Amoebiasis. Lancet 2003; 361: 1025-34.
18. *Tanyuksel M, Petri WA Jr*. Laboratory diagnosis of amebiasis. Clin Microbiol Rev 2003; 16: 713–29.
19. WHO/PAHO/UNESCO report. A consultation with experts on amoebiasis. Mexico City, Mexico 28–29 January, 1997. Epidemiol Bull 18: 13–4.
20. *Wuerz T, Kane JB, Boggild AK* i inni. 2001. A review of amoebic liver abscess for clinicians in a nonendemic setting. Can J Gastroenterol 2001; 26: 729–33.
21. *Ximenez C, Moran P, Rojas L* i inni. Reassessment of the epidemiology of amebiasis: state of the art. Infect Genet Evol 2009; 9: 1023–32.

Otrzymano: 7 XI 2016 r.
Adres Autora: 31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 5, Klinika Chorób Zakaźnych Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
e-mail: jacek.czepiel@uj.edu.pl