RETŲ PARAZITOZIŲ KLINIKINIAI ATVEJAI

Robertas Kvaščevičius[1,2], Ona Lapteva[2], Kęstutis Strupas[3,4,5], Omaras Al Awaras[1,2], Eglė Audronytė[2,6], Laura Neverauskienė[7], Eleonora Kvaščevičienė[8], Vitalijus Sokolovas[3,4], Vilma Brimienė[3,4], Audronė Marcinkutė[5,9,10], Peteris Deplazesas[11]

[1]*Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės Neurochirurgijos skyrius*
[2]*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika*
[3]*Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centras*
[4]*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika*
[5]*Privati ligoninė ir poliklinika UAB „Kardiolita“*
[6]*Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centras*
[7]*Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė*
[8]*Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės Radiologijos skyrius*
[9]*Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Infekcinių ligų ir tuberkuliozės ligoninė*
[10]*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika*
[11]*Parazitologijos institutas, Ciurichas, Šveicarija*

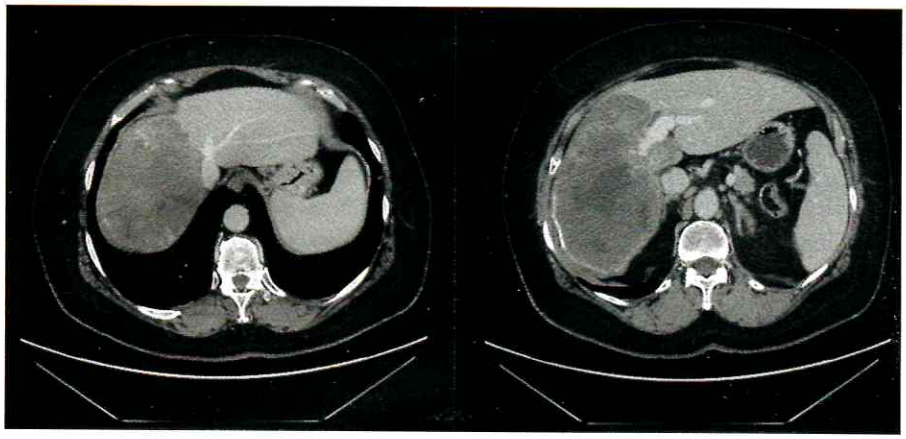
Įvadas

Straipsnyje aprašyti 2 reti echinokokozės klinikiniai atvejai: pirmasis – išplitusi kepenų ir plaučių alveokokozė su metastaze į galvos smegenis, antrasis – šlaunies, klubo ir sėdmenų raumenų echinokokozė.

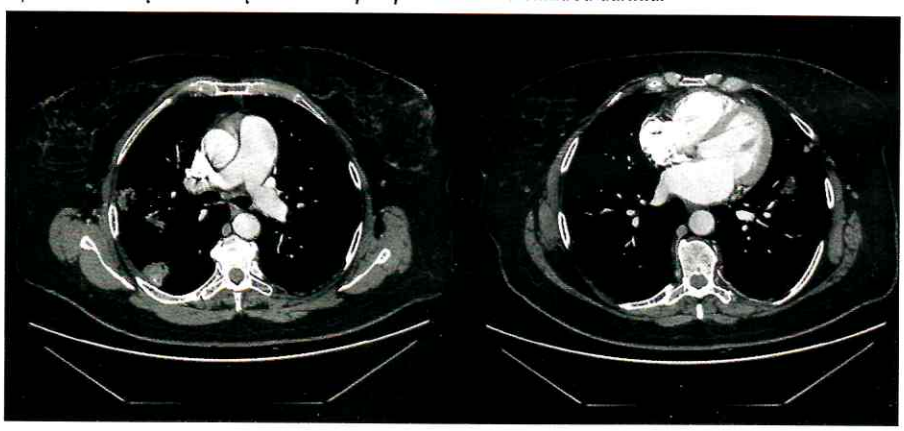
1 KLINIKINIS ATVEJIS

63 metų moteris Z. J., Rokiškio gyventoja, 2005 metais atsiųsta į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Infekcinių ligų ir tuberkuliozės ligoninę (VUL SK ILTL) su diagnoze: kepenų echinokokozė. Įtariama plaučių echinokokozė. Pacientė skundėsi skausmais po dešiniuoju šonkaulių lanku. Iš anamnezės buvo žinoma, kad sirgo pirmine arterine hipertenzija ir dislipidemija, vartojo vaistus nuo šių ligų. Atlikus pilvo organų ir krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT), rastas masyvus, kalcifikuotas heterogeninis, peraugantis vartų sistemos venas darinys dešinėje kepenų skiltyje ir daugybiniai kalcifikuoti dariniai plaučiuose (*1, 2 pav.*). Remiantis atliktais tyrimais, nustatyta diagnozė: S4–8 kepenų alveolinė echinokokozė su transdiafragmine abipuse diseminacija į plaučius (P4N1M1, IV st. pagal PNM). Pacientė konsultuota pilvo chirurgų, patvirtintas neoperabilus atvejis. Pradėtas gydymas mebendazoliu po 200 mg 3 k./p. (nuo 2005 metų

1 pav. ***2005 metų pilvo organų KT: dešinėje kepenų skiltyje heterogeniškas kalcifikuotas darinys, peraugantis v. portae sistemą***



2 pav. ***2005 metų krūtinės ląstos KT: abipus plaučiuose kalcifikuoti dariniai***

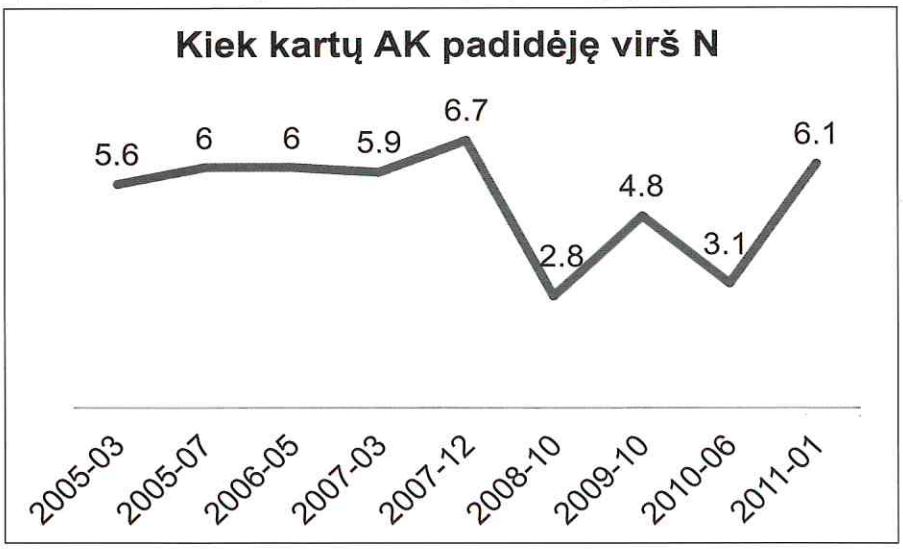


kovo iki 2005-ųjų rugpjūčio), kurį toleravo gerai. 2005 metų rugpjūtį paskirtas albendazolis po 400 mg 2 k./p. 28 dienų kursais su prazikvanteliu po 500 mg 3 k./p. pirmas 7 dienas. Metocestodo tolesnis plitimas buvo sustabdytas, gautas serologinis ir klinikinis atsakas: sumažėjo antikūnų titras, padidėjo kūno svoris, pagerėjo savijauta. 2006 metais Ciuricho Parazitologijos institute atlikta metacestodo aktyvumo žymens Em11/3–10 Ak nustatymas (ELISA),

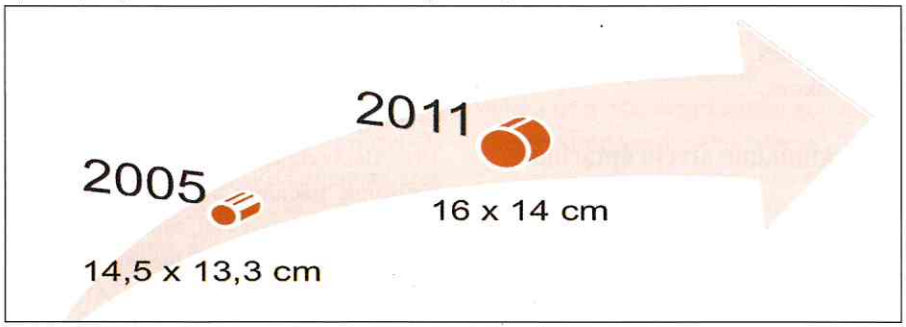
kurio aukšti titrai parodė nepalankią ligos prognozę ir sunkiai medikamentais kontroliuojamą procesą. 2009 metais pacientė toliau gydyta albendazoliu. Dėl kepenų fermentų svyravimo dozė buvo mažinta ir gydyta puse paros dozės, tačiau gydymo netoleravo: atsirado niežulys, galvos, skrandžio, širdies skausmai. Pacientė gydyta rajono ligoninėje lašinėmis infuzijomis, hepatoprotektoriais. 2010 metų kovą vėl grąžintas gydymas albendazoliu po 400 mg 2 k./p. (*3 pav.*). Sekimo laikotarpiu pacientė kelis kartus sirgo pneumonijomis. Echinoregistre reguliari stebėsena nebuvo atliekama. Būklė blogėjo, progresavo cholestazė, kartojosi mechaninės geltos epizodai. 2005–2011 metais stebėtas ligos progresavimas: pilvo organų KT fiksuotas metacestodo kepenyse didėjimas (*4 pav.*). 2011 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centre pacientei stentuoti tulžies latakai dėl mechaninės geltos. Tais pačiais metais KT pirmą kartą stebėti 0,4 cm dydžio hipodensiniai židiniai dešiniajame inkste.

2011 metų lapkritį pacientė nukreipta dėl stiprių galvos skausmų, progresuojančio kairiųjų galūnių silpnumo ir epilepsijos priepuolių į Respublikinę Vilniaus universitetinę ligoninę. Konsultuota neurochirurgo. Buvo stebėta kairės pusės *N. facialis* paralyžius ir ataksija. Simptomai truko 2 savaites ir pamažu progresavo. Galvos magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) parodė netaisyklingą, kaupiantį kontrastą, su masyvia perifokaline edema, 40 x 34 x 25 mm dydžio darinį *gyrus postcentralis* (*5 pav.*). Žinant pacientės anamnezę, buvo įtarta smegenų echinokokozė. Operacijos metu stebėtas pilkšvai baltas, aiškiai ribotas, lengvai šalinamas, *E. multilocularis* metacestodas (*6 pav.*). Operacinės medžiagos histopatologinis tyrimas parodė diagnozę patvirtinančias daugines, turinčias PAS (angl. *periodic acid–Schiff*) – teigiamą laminuotą membraną, cistas, supamas nekrozės, uždegiminės infiltracijos ir granulomatozinės reakcijos (*7 pav.*). Po operacijos atliktoje kontrolinėje galvos KT buvo stebėtas makroskopiškai radikalus darinio pašalinimas (*8 pav.*). Pacientės neurologinė būklė gerėjo. 2-ąją pooperacinę dieną atsirado pilvo skausmai. Tiriant kliniškai, atlikus apžvalginę pilvo rentgenogramą

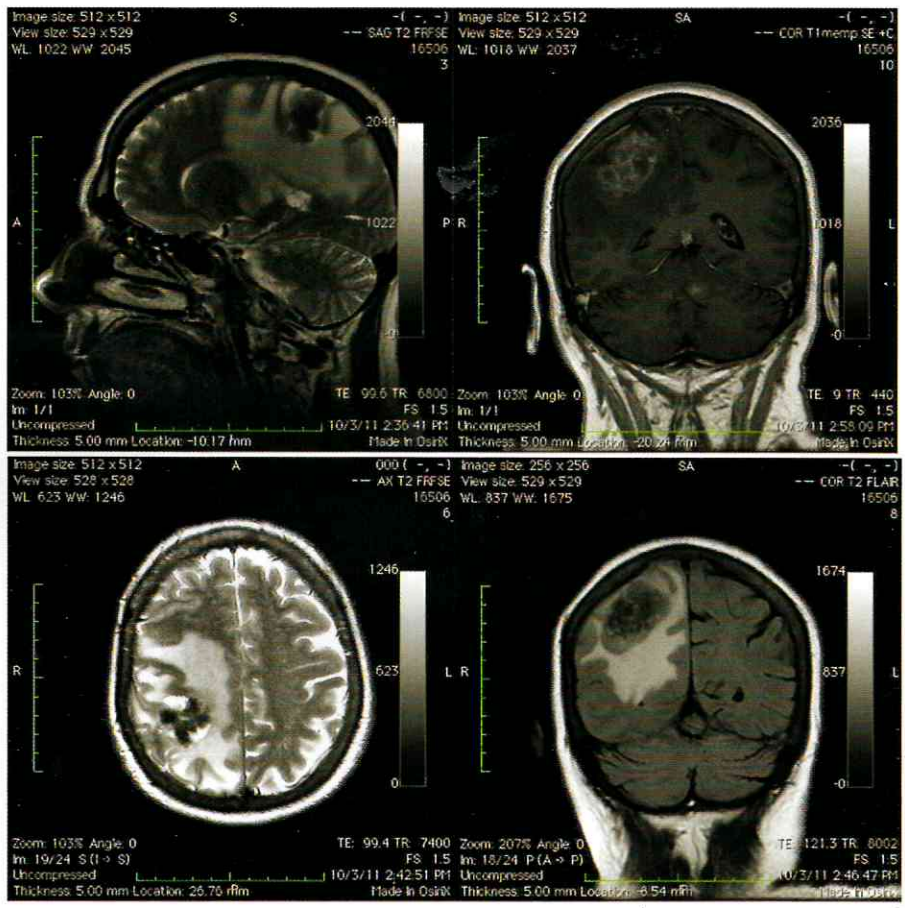
3 pav. **Anti-E. multilocularis** *IgG serologinis atsakas į antiparazitinį gydymą. N – norma*



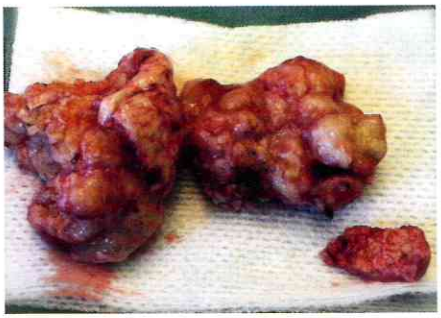
4 pav. **Kepenų E. multilocularis metacestodo** *augimo tempai 2005–2011 metais*



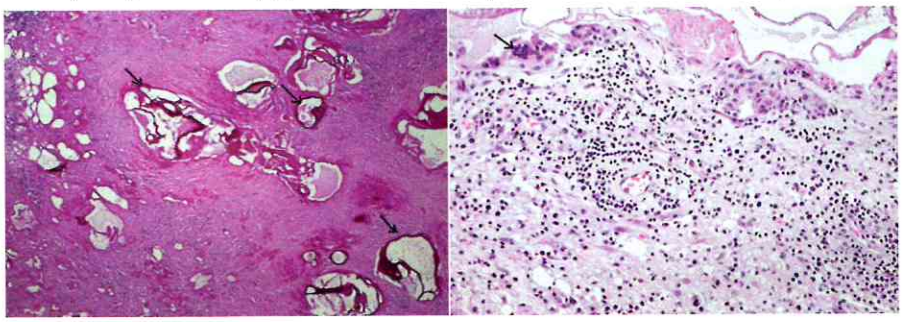
5 pav. ***2011 metų galvos MRT: netaisyklingas, kontrastą kaupiantis darinys*** **gyrus postcentralis,** ***masyvi perifokalinė edema. Įtariama*** **E. multilocularis metacestodo** ***hematogeninė diseminacija į smegenis***



6 pav. ***Operacijos metu pašalintas E. multilocularis smegenų metacestodas***



7 pav. ***Pašalinto E. multilocularis metacestodo morfologinis tyrimas: PAS teigiamos cistų membranos, nekrozė, uždegiminė infiltracija, granulomatozinė reakcija („šveicariško sūrio" fenomenas)***



ir pilvo organų echoskopiją, peritonitas ir žarnų nepraeinamumas nepasitvirtino, tačiau stebėtas progresuojantis ascitas. Praėjus 5 paroms po operacijos, pacientė mirė išsivysčius kardiopulmoniniam nepakankamumui. Autopsijos metu rasta kepenų tuščiosios venos trombozė, hidroperitoneumas, išplitusi kepenų ir plaučių alveokokozė.

1 klinikinio atvejo aptarimas

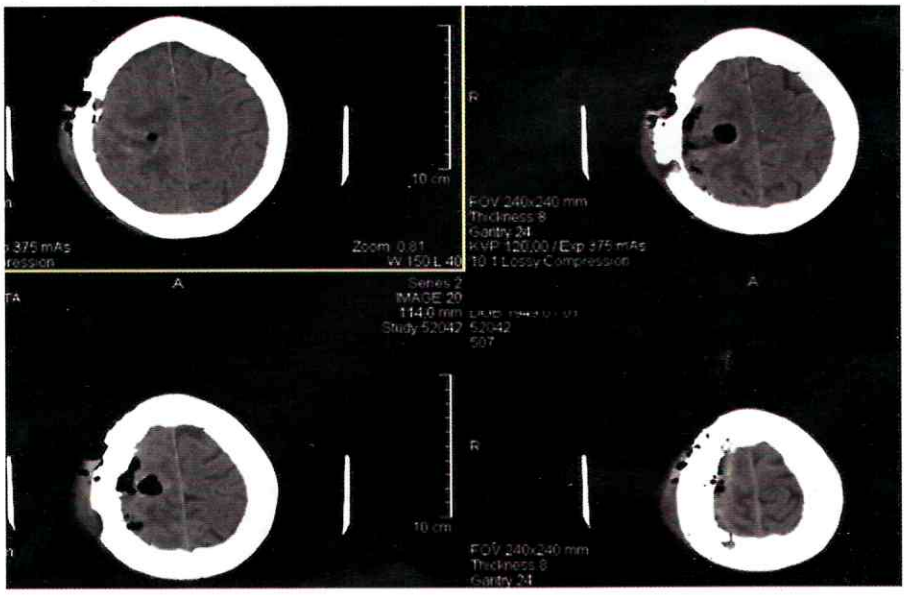
Pristatytas atvejis, autorių žiniomis, yra pirmas alveokokozės su metastaze į galvos smegenis klinikinis pasireiškimas Lietuvoje. Remiantis užsienio autorių patirtimi, tokios metastazės diagnozuojamos iki 1 proc. visų alveokokozės atvejų (1), kai kurie nurodo didesnį dažnį – 3–5 proc. (2). Metastazės gali būti solitarinės ir daugybinės. Paprastai jos lokalizuojasi supratentoraliai, vidurinės smegenų arterijos baseine. Dažniausiai kliniškai pasireiškia padidėjusio intrakranijinio spaudimo simptomais – galvos skausmu, pykinimu, vėmimu. Tačiau gali būti ir kitų simptomų: afazija, dizartrija, epilepsija, hemiparezė, regėjimo sutrikimai, galvinių nervų paralyžiai (3). MRT stebimi solidiniai ar multilokuliariniai cistiniai dariniai, primenantys vynuogių kekę. Dažnai matomi kalcifikatai, būna perifokalinė edema. Kaupia kontrastą: aprašomas žiediškas, mazginis, heterogeniškas, žiedinio kopūsto vaizdą primenantis kontrasto kaupimas. Cistų sienelės dažniausiai netolygiai sustorėjusios ir iš dalies kalcifikuotos. Histologiškai – iš daugybinių cistų sudarytas darinys su PAS teigiama laminuota membrana, uždegimas, nekrozė, kartais – kalcifikuotas parazitas (4). Nėra oficialaus sutarimo dėl metastazių gydymo. Pirmo pasirinkimo gydymo metodas – radikali rezekcija operabiliu atveju. Po radikalios operacijos gydoma 2 metus benzimidazoliais. Pacientas sekamas ambulatoriškai mažiausiai 10 metų dėl galimo recidyvo. Jeigu rezekcija neradikali arba pacientas neoperuotinas, skiriamas ilgalaikis, net visą gyvenimą trunkantis gydymas albendazoliu.

Pacientei, esant ilgam besimptomiam ligos periodui, 2005 metais buvo nustatyta terminalinė ligos stadija pagal PNM (5). Atsižvelgiant į ekstrahepatinį ligos išplitimą, pacientė buvo neoperabili. Ji gydyta konservatyviai, taikant tik paliatyviąją chirurgiją – dėl mechaninės geltos stentuoti tulžies latakai. Atsiradus ūmiam ir sunkiam neurologiniam deficitui, buvo suteikta skubi neurochirurginė pagalba. Po operacijos stebėta teigiama neurologinė dinamika. Tačiau dėl lėtai progresuojančios ligos eigos, esant lydinčioms lėtinėms terapinėms ligoms (KŠL, PAH, steatohepatozė) ir sunkiai kontroliuojamoms šios grėsmingiausios helmintozės komplikacijoms, pacientė mirė. Nuoseklus klinikinis, instrumentinis ir serologinis pacientės sekimas, paliatyviosios chirurginės intervencijos, įmanomas chemoterapinis gydymas mebendazoliu ir albendazoliu, jo šalutinio efekto vertinimas, sekant kepenų, inkstų funkciją ir periferinio kraujo rodiklius, leido pacientei išgyventi su šia letališkiausia parazitoze dar 7 metus. Literatūros duomenimis, negydomi pacientai, susirgę alveokoze, miršta per 15 metų. Mūsų konkrečiu atveju pacientei, kuriai 2005 metais buvo diagnozuotas transdiafragminis ekstrahepatinis proceso išplitimas į abu plaučius bei peraugimas *v. portae* sistemą su metastazavimo rizika į atokius organus (CNS), besimptomis klinikinis periodas galėjo tęstis jau apie 10 metų.

2 KLINIKINIS ATVEJIS

47 metų vyras R. A., gyvenantis kalnų vietovėje Azerbaidžane, užsiiminantis avininkyste, laikantis šunį, 2012 metų gruodžio 10 dieną kreipėsi į UAB „Kardiolita", kur buvo atliktos kviestinių specialistų konsultacijos ir ištyrimas.

8 pav. ***Pooperacinė kontrolinė galvos KT: makroskopiškai radikali rezekcija***



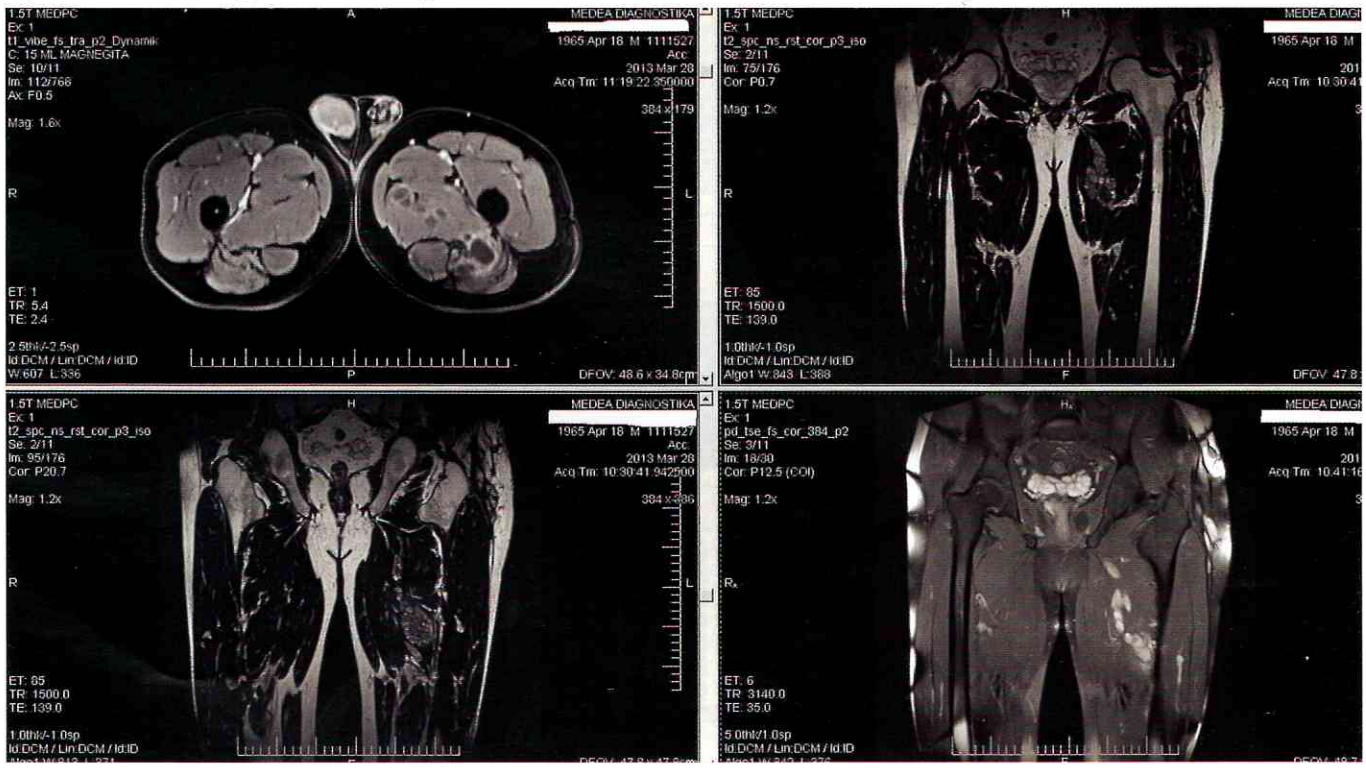
Skundėsi kojos skausmais, besitęsiančiais 12 metų, čiuopė minkštus guzus kairiajame sėdmenyje ir kietą skausmingą guzą klubo sąnario srityje. Pabrėžė praeityje buvusius alerginius dilgėlinius bėrimus kūne. Tiriant objektyviai, kairiojo sėdmens šlaunies srityje stebėti daugybiniai pooperaciniai pjūviai. Klubo sąnario srityje poodyje apčiuoptas paslankus kietas cistinis darinys, kiek skausmingas. Aplinkinių audinių reakcijos nestebėta. Šlaunyje apčiuopti keli apvalūs, apie 3–5 cm diametro, neskausmingi dariniai (*9 pav. A, B*). Kepenų kraštas – ties dešiniuoju šonkaulių lanku. Iš anamnezės sužinota, kad pacientas buvo tirtas ir gydytas 2004, 2007 ir 2010 metais Baku, Azerbaidžane, įtarti minkštųjų audinių pūliniai, chirurginiu būdu šalintos daugybinės cistos. Diagnozuota echinokokozė, atlikti cistinių ertmių praplovimai formalinu, perioperacinio medikamentinio gydymo negavęs. Pacientas pažymėjo, kad albendazolį vartojo prieš 6 metus kelis kursus po 1 tab./p. Vidaus organuose cistinių darinių nebuvo rasta. 2010 metais tirtas Vokietijoje: *E. granulosus* IgG (WB) teigiamas. Buvo atliktas MRT: lateraliniame kairės šlaunies paviršiuje stebėtos daugybinės įvairaus dydžio cistos, didžiausia 5,0 x 4,6 x 3 cm (*10 pav.*).

Pacientas buvo išsamiai ištirtas Santariškių klinikų Pilvo chirurgijos centre

9 pav. ***Daugybiniai pooperaciniai randai kairėje šlaunyje ir sėdmenų srityje: A, B – paslankus, kietas, skausmingas cistinis darinys iki gydymo; C – po PAIR ir 3 mėnesių chemoterapijos kurso***

prof. K. Strupo, doc. V. Sokolovo ir dr. V. Brimienės. Atlikta sonoskopija (dr. V. Brimienė, prof. J. Valantinas): cistiniai dariniai – parazitiniai, gyvybingi, CE1/CE2 (*11, 12 pav.*). Kadangi sonoskopuoti dariniai vertinti kaip aktyvūs, konsiliumo buvo nuspręsta gydymui taikyti PAIR (punkcija, aspiracija, skolicidinių tirpalų injekcija, reaspiracija). Kraujyje nustatyta *E. multilocularis* IgG WB teigiamas, specifiniai AK *E. granulosus* ir *E. multilocularis* – teigiami, aukšti titrai (dr. A. Griškevičius, R. Virbalienė). Bendrame kraujo tyrime kepenų ir inkstų funkcija be patologijos. Konsiliumo (prof. K. Strupas, doc. V. Sokolovas, A. Marcinkutė) paskirtas gydymas albendazoliu po 400 mg 2 k./p. 2 paras iki punkcijos tam, kad būtų užtikrinta saugi vaisto koncetracija antrinės echinokokozės profilaktikai. Paskirti tyrimai: cistos turinio citologinis tyrimas dėl skoleksų, PGR *E. granulosus* ir *E. multilocularis* diferencijuoti, echinokoko kamieno nustatymas dėl gydymo taktikos ir prognozės (Parazitologijos institute Ciuriche). Pacientas apžiūrėtas po PAIR: stebėti nežymūs respiraciniai simptomai viršutiniuose kvėpavimo takuose, T 38,1 C. Kairės šlaunies punktuotos cistos srityje paraudimas, cista subliuškusi, karšta, aplinkinių audinių reakcinis paraudimas. Pakartotinai konsultuota doc. V. Sokolovo, buvo paskirta ciprofloksacino 0,5 g x 2 *per os* tabletėmis 10 dienų. Ištyrus cistos turinį, protoskoleksų nebuvo rasta, bakterijų augimo negauta. *E. granulosus* PGR teigiama. Nustatyta galutinė klinikinė diagnozė: kairiojo sėdmens ir šlaunies

10 pav. ***MRT matomos daugybinės cistos šlaunyje***



echinokokozė (*E. granulosus*). Būklė po PAIR. ŪVRI. Rekomenduota tęsti gydymą albendazoliu 400 mg 2 k./p. 3 mėnesius, Baku šeimos gydytojo sekimas ir kepenų, inkstų funkciją įvertinančių kraujo tyrimų kartojimas 1 k./mėn., kontrolė po 3 mėnesių dėl tolesnės gydymo ir stebėjimo taktikos, įvertinant klinikinį ir laboratorinį atsaką, cistų stadijų pagal PSO dinamiką, chirurginio gydymo galimybes.

2 klinikinio atvejo aptarimas

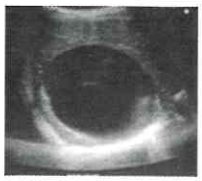
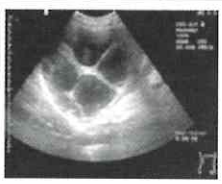
E. granulosus pirminė lokalizacija raumenyse ir minkštuosiuose audiniuose pasitaiko 0,5–4,7 proc. visų echinokokozės atvejų. Dažniausiai lokalizuojasi sėdmenyse, šlaunyse, dažniau apatinėse galūnėse. Jei viršutinėse – pečių juosta, žastai, perivertebralinė sritis. Manoma, kad raumenų echinokokozė reta, nes augimui būtinas deguonis, o raumenyse daug laktato, taip pat parazitui augti trukdo raumenų kontrakcijos. Kliniškai pasireiškia skausmingu lokaliu galūnės apimties padidėjimu, gali būti kompresijos reiškiniai, neuropatija, jei apima ir kaulą – patologiniai lūžiai. Būtina atkreipti dėmesį į epidemiologinę anamnezę (gyvulininkystė, kontaktas su šunimis, endeminė zona), atlikti instrumentinius, serologinius tyrimus. Sonoskopiškai matomas hidatinis smėlis atrodo kaip daugybiniai echogeniški židiniai – „sniego pūgos“ ženklas. Paprastos cistos neturi echinokokui būdingų vidinių „struktūrų“ (septų ir kt.). MRT matomi cistiniai dariniai su dukterinėmis cistomis, septomis, griuvimu (*13 pav.*). Paprastai kontrasto nekaupia, nebent cista infekuojasi. Neigiama serologija neleidžia paneigti raumenų hidatidozės: kai kurių autorių duomenimis, serokonversija siekia iki 30 proc. Tuo tarpu kepenų echinokokozės seropozityvumas siekia 90 proc., o plaučių – tik 50 proc. Patologiją reikia diferencijuoti su tumoru, cista, abscesu, hematoma (*14 pav.*). Atliekant biopsiją ar punkciją yra anafilaksijos ir diseminacijos pavojus. Todėl atliekant bet kokią chirurginę intervenciją, antrinės echinokokozės profilaktikai būtina skirti antihelmintinį gydymą. Radikalus cistos pašalinimas irgi atliekamas antihelmintinių vaistų fone. Esant masyviam pažeidimui arba neoperuotinais atvejais, taikoma PAIR, vadovaujantis PSO nustatytais reikalavimais (6–11).

11 pav. **Sonoskopiškai matomi E. granulosus cistiniai dariniai šlaunyje**

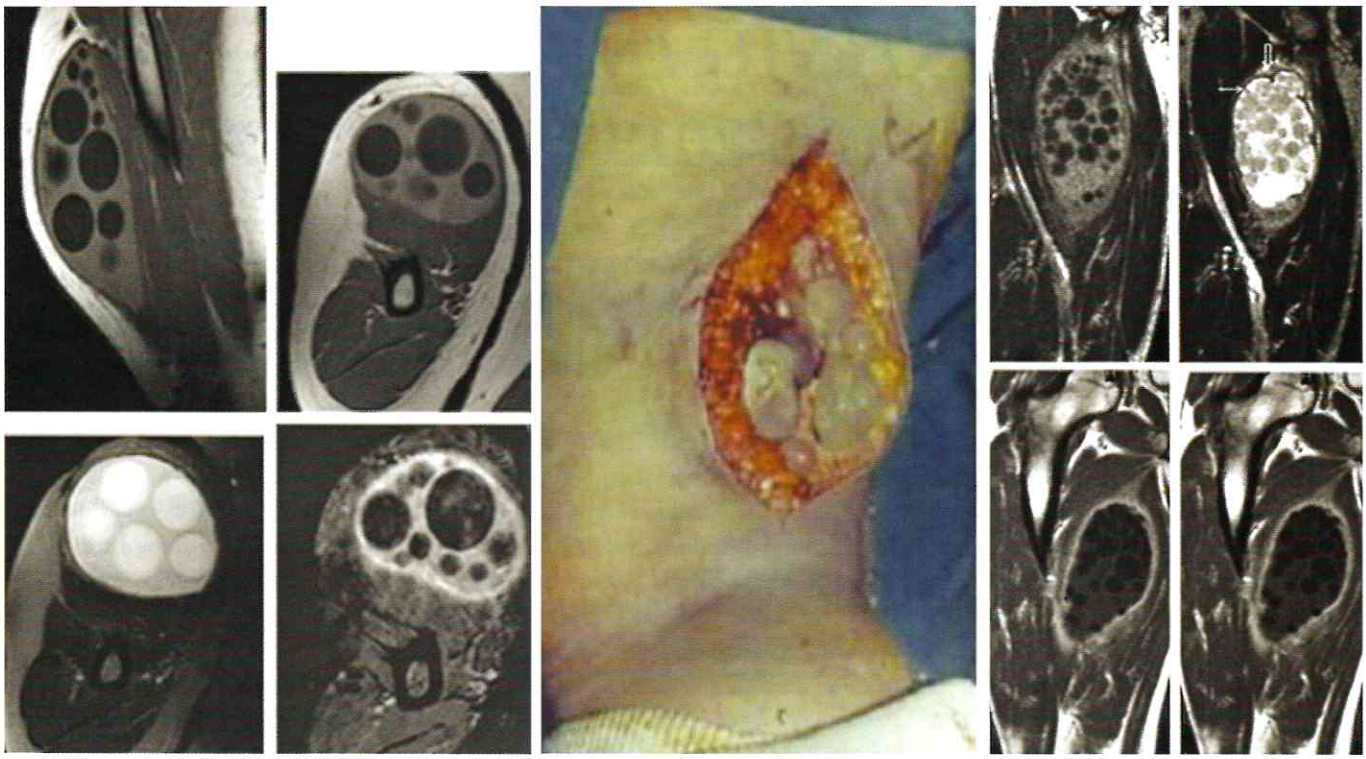
Apibendrinimas

Pristatyti retų komplikuotų parazitozių klinikiniai atvejai parodė, kad būtina nuosekli patvirtinanti laboratorinė-instrumentinė diagnostika ir tarpspecialybinis specializuotas gydymas, ilgalaikė paciento kasmetė stebėsena. Labai svarbu pradiniame ligos etape tinkamai

12 pav. ***Gharbi ir WHO–IWGE klasifikacijos, naudojamos sonoskopiškai matomų parazitinių cistų aktyvumui įvertinti, PAIR ir chirurginei diagnostikai bei gydymui apibrėžti. CE4–CE5 – neaktyvios kalcifikuotos cistos, kurioms taikoma, pagal PSO rekomendacijas, stebėjimo ir laukimo diagnostikos ir gydymo taktika (angl.* Watch and wait*). Paimta iš Brunetti E., Kern P., Vuitton D.A., Writing Panel for the WHO–IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans.* Acta Tropica *2010, 114 (1), 1–16***

Gharbi	I	II	III	IV	V
					
WHO	CE1	CE3a	CE2	CE4	CE5
CL			CE3b		

13 pav. ***Reta raumenų echinokokozė – daugybinės cistos MRT vaizduose ir makropreparate. Paimta iš Arkun R., Mete B.D. Musculoskeletal hydatid disease.*** Seminars in Musculoskeletal Radiology *2011, 15 (5), 527–540*



įvertinti klinikinę ligos eigą ir epidemiologinius duomenis, kad laiku būtų nustatyta diagnozė ir paskirtas saugus ištyrimas bei gydymas, norint sustabdyti ligos progresavimą ir antrinės echinokokozės išsivystymą.

Praktiniame darbe minkštųjų audinių echinokokozė dažniausiai painiojama su abscesu, ir drenuojant be antiparazitinio gydymo išsivysto daugybinės antrinės echinokokinės cistos, kas ir buvo pademonstruota Lietuvos medikų praktikoje šimtmečio retumo 2-uoju klinikiniu atveju. Tuo tarpu 1-asis klinikinis atvejis parodė, kad pacientų, sergančių išplitusia kepenų alveokokoze, nuolatinėje priežiūroje ir diagnostikoje turi būti taikomas klinikinis neurologinis ir instrumentinis ištyrimas, siekiant kontroliuoti atokias metastazes į CNS.

14 pav. ***Hidatinė cista sėdmenų srityje. Dažniausiai klaidingai diagnozuojamas abscesas. Paimta iš Sreeramulu P.N., Krishnaprasad, Girish Gowda S.L. Gluteal region musculoskeletal hydatid cyst: case report and review of literature.*** The Indian Journal of Surgery *2010, 72 (1), 302–305*

Literatūra:

1. Algros M.P., Majo F., Bresson-Hadni S., Koch S., Godard J., Cattin F., Delbosc B., Kantelip B. Intracerebral alveolar echinococcosis. *Infection* 2003, 31 (1), 63–65.
2. Tappe D., Weise D., Ziegler U., Müller A., Müllges W., Stich A. Brain and lung metastasis of alveolar echinococcosis in a refugee from a hyperendemic area. *Journal of Medical Microbiology* 2008, 57 (11), 1420–1423.
3. Aydinli B., Aydin U., Yazici P., Oztürk G., Onbas O., Polat K.Y. Alveolar echinococcosis of liver presenting with neurological symptoms due to brain metastases with simultaneous lung metastasis: a case report. *Turkiye Parazitol Derg* 2008, 32 (4), 371–374.
4. Senturk S., Oguz K.K., Soylemezoglu F., Inci S. Cerebral alveolar echinococcosis mimicking primary brain tumor. *American Journal of Neuroradiology* 2006, 27 (2), 420–422.
5. Kern P., Wen H., Sato N., Vuitton D.A. et al. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application. *Parasitology International* 2006, 55, S283–287.
6. Kerimoglu U., Kapicioglu S., Emlik D., Arazi M., Ural O. Case 161: hydatid disease with water lily sign manifesting as soft-tissue mass in the calf of a child. *Radiology* 2010, 256, 1007–1010.
7. Haque F., Harris S.H., Khan R., Abbas S.Z. Primary hydatidosis of gluteus maximus. *The Journal of Postgraduate Medicine* 2006, 52, 300–301.
8. Alimehmeti R., Seferi A., Rroji A., Alimehmeti M. Saphenous neuropathy due to large hydatid cyst within long adductor muscle: case report and literature review. *The Journal of Infection in Developing Countries* 2012, 6 (6), 531–535.
9. Arkun R., Mete B.D. Musculoskeletal hydatid disease. *Seminars in Musculoskeletal Radiology* 2011, 15, 527–540.
10. Brunetti E., Kern P., Vuitton D.A., Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica* 2010, 114 (1), 1–16.
11. Sreeramulu P.N., Krishnaprasad, Girish Gowda S.L. Gluteal region musculoskeletal hydatid cyst: case report and review of literature. *The Indian Journal of Surgery* 2010, 72 (1), 302–305.