Alveolární echinokokóza – život ohrožující onemocnění

Petr Husa ml.^{1,2}, Matuš Mihalčin^{1,2}, Petr Husa^{1,2}

¹Klinika infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Alveolární echinokokóza (AE) je závažné parazitární onemocnění, které se svými projevy podobá maligním nádorům. Původcem je *Echinococcus multilocularis* (EM), drobná tasemnice žijící v trávicím traktu masožravých šelem. Včasná diagnostika a radikální resekce v kombinaci s dlouhodobým užíváním antiparazitik má potenciál onemocnění plně vyléčit. Neléčené onemocnění vede k úmrtí více než 90 % nakažených v horizontu 10–15 let.

V České republice se jedná o raritní onemocnění. Ročně se lze setkat pouze s jednotkami případů. Vzhledem ke stoupající prevalenci EM v evropské populaci lišek můžeme očekávat nárůst incidence AE u lidí.

Klíčová slova: alveolární echinokokóza, *Echinococcus multilocularis*, alveokokóza, albendazol, mebendazol.

Alveolar echinococcosis – life-threatening disease

Alveolar echinococcosis (AE) is serious parasitic disease imitating malignant tumors with its appearance and growth. AE is caused by small tapeworm called *Echinococcus multilocularis* (EM) with is living in gastrointestinal tract of carnivores. Early diagnostic and radical surgical excision in combination with long-term chemotherapy may completely eradicate the parasites and cure the patient. Untreated disease has mortality rate more than 90 % within 10–15 years.

Echinococcosis is very rare disease in the Czech Republic. Only few cases are diagnosed each year. However with increasing distribution and prevalence of EM in European population of foxes, the number of human cases will probably rise in the coming years.

Key words: alveolar echinococcosis, *Echinococcus multilocularis*, alveococcosis, albendazol, mebendazol.

Úvod

Alveolární echinokokóza (AE) je raritní parazitární onemocnění způsobené drobnou tasemnicí *Echinococcus multilocularis* (EM). Český název parazita měchožil zhoubný odkazuje na jeho podobnost s maligními nádory, s nimiž sdílí schopnost invazivního růstu a metastazování do většiny vnitřních orgánů v čele s játry. V napadených orgánech vytváří ložiska s rosolovitým obsahem – hydatidy, a proto se onemocnění označuje i jako hydatidóza (1, 2). Neléčená AE vede k úmrtí více než 90 % nakažených v časovém horizontu 10–15 let (3).

Onemocnění se vyskytuje celosvětově s převahou na severní polokouli (4, 5). Incidence one-

mocnění v endemických oblastech je 0,3–1,2 případů na 100 000 obyvatel (3). Přes 90 % případů pochází z Číny, kde prevalence v některých regionech dosahuje až 6,2 % (6, 7).

V posledních 3 dekadách je hlášeno stále více případů z celé Evropy, což souvisí s nárůstem prevalence u lišek (4, 8). V České republice (ČR) bylo mezi lety 2006–2015 evidováno 24 případů onemocnění parazity rodu *Echinococcus*. Většinou se však jednalo o cystickou formu echinokokózy způsobené *Echinococcus granulosus* (9). Na Klinice infekčních chorob FN Brno byl za posledních 10 let zachycen jen jediný případ AE.

Echinococcus multilocularis je parazit velikosti 1–4 mm žijící v trávicím traktu masožravých še-

lem, zejména psů, vlků, lišek a koček (1, 2). V ČR je nejvýznamnějším hostitelem liška obecná (*Vulpes vulpes*). Prevalence EM v liščí populaci se v ČR pohybuje mezi 12–62 % (10). Člověk pro echinokoka představuje příležitostného mezihostitele (1, 2). Vehikulem pro přenos nákazy jsou v Evropě lesní plody či houby kontaminované stolicí lišek obsahující vajíčka parazita (2, 11).

V trávicím traktu člověka se vajíčka mění v larvy (onkosféry), které migrují skrze krevní a lymfatické cévy do parenchymových orgánů, zejména do jater. Méně často jsou postiženy plíce, ledviny, slezina, mozek, srdce a kosti (12, 13). Výskyt ložisek v jiných orgánech bez současné přítomnosti v játrech je velmi vzácný. V cílových

orgánech se EM dále mění na metacestody, které vytvářejí reprodukční cysty (3). V samotných cystách se tvoří hlavičky tasemnic (protoskolexy), které se dále vyvíjejí jen v trávicím traktu konečných hostitelů (12).

Orgánová ložiska jsou tvořena malými cystami velikosti < 1 mm až 3 cm v průměru (14). S postupem infekce obsahují i nekrotickou tkáň a kalcifikace (1). Rychlost růstu ložisek závisí na imunitní odpovědi hostitele a pohybuje se kolem 1–5 cm za rok (14). Ložiska dosahují velikosti mezi 5–90 cm (1). Růst je podobně jako u maligních nádorů invazivní a časem může dojít k vytvoření vzdálených metastáz (14). S neznámou četností je schopen imunitní systém parazita eliminovat. Ložiska se poté zmenšují a kalcifikují (3).

Po úvodní asymptomatické fázi, která trvá 5–15 let, se dostávají příznaky z útlu okolo tkání jaterním ložiskem (3). U třetiny nemocných se onemocnění projeví obstrukčním ikterem, u další třetiny se vyskytuje bolest v epigastriu, poslední třetinu případů představuje onemocnění rozpoznané náhodně na základě sonografického nálezu či computerové tomografie (CT). Mezi méně časté příznaky patří nevolnost, únava, váhový úbytek, hepatomegalie či trombóza jaterních žil (2, 3). Bez léčby umírá 70 % nakažených do 5 let a 90 % do 10 let (1).

Diagnostika je založena na kombinaci epidemiologické anamnézy, klinických příznaků, laboratorních testů a výsledků zobrazovacích metod (1). Eosinofilie je přítomná jen asi v 10 % případů (2). Dobře použitelné jsou všechny základní zobrazovací metody, na kterých bývá patrné nepřesně ohraničené nehomogenní ložisko (1). Pozitronová emisní tomografie (PET) zobrazuje periferní akumulaci značené glukózy a je dobře použitelná pro sledování efektu terapie (15). Specifická sérologická vyšetření metodami enzymové imunoeseje (ELISA) a western blot (WB) zajišťuje v ČR Národní referenční laboratoř pro tkáňové helmintózy v Praze. Definitivní diagnostiku a odlišení druhu echinokoka potvrdí biotické vyšetření s nálezem parazitárních hmot (1).

Základem terapie je radikální resekce ložiska (3). Transplantace jater představuje alternativu v případech, kdy je resekční výkon kontraindikovaný, nejčastěji při invazi ložiska do jaterního hilu (16). Obě chirurgické metody mohou AE úplně vyléčit, pokud se podaří odstranit celé ložisko, což však často není možné pro jeho neohraničené okraje, a proto se obě metody doplňují

dlouhodobou chemoterapií, která brání relapsu onemocnění (14). Samotná chemoterapie je užívána pouze u inoperabilních případů, kde byla kontraindikována transplantace (3).

Chemoterapie AE je založena na použití širokospektrálních antiparazitik ze skupiny benzimidazolů. Dříve užívaný praziquantel se dnes již nedoporučuje pro nižší účinnost. V praxi se používají mebendazol a albendazol. Jejich účinnost je srovnatelná. U neresekabilních případů zvyšuje použití benzimidazolů výrazně desetileté přežití z méně než 10 % na 85–90 % a patnáctileté přežití z 0 % na 70 %. Tato léčba je velmi dobře tolerovaná. Mezi významné nežádoucí účinky patří neutropenie, alopecie a teratogenita, a proto je nelze užívat v těhotenství (3, 14).

Mebendazol je v ČR registrován pod názvem Vermox 100 mg. Běžně se užívá v terapii oxyuriázy. Doporučené dávkování u AE je 40–50 mg na kg tělesné hmotnosti rozložené do 3 dávek za den, což by u jedince vážícího 70 kg znamenalo použití 28–35 tablet denně (3). Vermox s obsahem 500 mg mebendazolu v jedné tabletě není v ČR registrován. Albendazol není v ČR registrován vůbec. Dá se zajistit jeho dovoz ve formě tablet či perorální suspenze v gramážích 200 a 400 mg pod obchodním názvem Zentel, nejčastěji z německé či portugalské distribuce. Denní dávka je 10–15 mg na kg hmotnosti rozdělená do 2 dávek. Používají se kontinuální protokoly léčby i cyklické režimy s užíváním po 28 dní s následnou čtrnáctidenní pauzou. V praxi se preferuje právě albendazol pro jednodušší dávkovací schéma a zhruba poloviční cenu (3, 14). V případech selhání terapie jedním z benzimidazolů byl popsán dobrý efekt jeho výměny za druhého zástupce stejné skupiny (17).

Minimální doba užívání antiparazitik po resekci je dle doporučení WHO dva roky (3). Při nedokonalé resekci ložiska a po transplantaci, kdy užívání imunosuprese může vyvolat relaps AE, se používají individuální delší protokoly i celoživotní užívání chemoterapeutik (14). Užívání antiparazitik před plánovanou operací se rutinně nedoporučuje (3). Sledování pacienta pomocí pravidelných laboratorních testů a ultrazvuku jater se doporučuje po dobu minimálně 10 let (3). Nejlepších výsledků se však dosahuje pomocí PET v kombinaci s CT či magnetickou rezonancí (MR) (1).

Kazuistika

V srpnu 2016 přichází do ambulance Kliniky infekčních chorob FN Brno 40letý muž bez významné cestovatelské anamnézy pro náhle vzniklý nebolestivý ikterus. V posledním roce byl vyšetřován praktickým lékařem pro ataky dyspeptických potíží. Opakovaně byly provedeny základní odběry bez nálezu příčiny potíží. V dubnu 2016 navíc absolvoval i gastrofibroskopii a kolonoskopii s negativním výsledkem. Ultrazvukové vyšetření (UZ) nebylo provedeno. Sérologicky byly vyloučeny infekční hepatitidy A, B, C i E. V laboratorních výsledcích dominovala výrazná hyperbilirubinémie a elevace obstrukčních enzymů. Následně bylo provedeno UZ vyšetření jater s nálezem velkého ložiska v levém laloku a dilatace žlučových cest.

Pacient byl následně odeslán k došetření na spádové interní oddělení, kde bylo provedeno CT břicha s patrným nehomogenním útvarem velikosti 10 × 11 cm zabírající celý dolní pól levého jaterního laloku a zasahující až do bifurkace jaterních žlučvodů. Vzhledem k předpokládanému nádoru byl pacient předán do péče Masarykova onkologického ústavu (MOÚ) v Brně k určení etiologie procesu a naplánování terapie. Během podzimu 2016 byly na onkologii provedeny 2 nevytěžné punkční biopsie pod UZ kontrolou. Teprve až třetí biopsie, provedená peroperačně, prokázala pseudotumor s parazitárními hmotami. Pozitronová emisní tomografie (PET) zachytila výraznou akumulaci značené glukózy v okrajové zóně ložiska. Střed ložiska nevykazoval metabolickou aktivitu. Chirurgická komise MOÚ označila ložisko za neresekabilní pro velký rozsah a invazi do bifurkace jaterních žlučvodů.

K dalšímu řešení byl v listopadu 2016 pacient předán zpět do péče Kliniky infekčních chorob FN Brno. Při příjmu trval stále obstrukční ikterus. Laboratorně progredovala hyperbilirubinémie a trvala elevace obstrukčních enzymů. Za hospitalizace byla zahájena terapie albendazolem pro suspektní alveolární echinokokózu. Sérologie a podrobné histologické vyšetření v Národní referenční laboratoři pro tkáňové helmintózy potvrdily přítomnost infekce *Echinococcus multilocularis*. Metastatický rozsev byl vyloučen po provedení celotělové MR v kombinaci s PET. Nálezy byly prezentovány onkochirurgické komisi FN Brno, která opět označila ložisko za neresekabilní, a proto byl pacient odeslán do brněnského

Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie (CKTCH), které indikovalo transplantaci jater. Souběžně s tímto postupem byl případ díky iniciativě lékařky, která je příbuznou pacienta, konzultován Institut experimentální medicíny v Praze (IKEM), kde byla stanovena možnost radikálního resekcího výkonu, pro který se pacient nakonec rozhodl, a který byl koncem roku 2016 s úspěchem proveden. Pacient pokračuje v terapii albendazolem v prozatím plánované délce 2 let.

Diskuze

Základní nevyřešenou otázkou v epidemiologii AE zůstává, proč se při tak vysoké prevalenci infekce u lišek a jiných šelem v ende-

mických oblastech setkáváme s onemocněním lidí relativně vzácně. Na vině je zřejmě individuální predispozice na základě rozdílné odpovědi imunitního systému, která nebyla ještě přesně popsána (14).

V popisovaném případě bylo největší obavou, zda nedošlo k vytvoření vzdálených metastáz. Jejich přítomnost by byla kontraindikací transplantace pro vysoké riziko rozsevu onemocnění vlivem imunosupresivní terapie a možnost radikální resekce by byla rovněž výrazně limitována. V případě neresekabilního nálezu a kontraindikace transplantace by byla jedinou možností léčby dlouhodobá chemoterapie v kombinaci s výkonem zajišťujícím de-rivaci žluče, aby nedošlo k selhání jater vlivem

protrahované cholestázy (3). Antiparazitika sice významně snižují mortalitu, ale mají jen parazitostatický efekt a i přes jejich užívání může dojít k progresi onemocnění (18). Pouze v jednotlivých případech byl popsán i parazitocidní efekt dlouhodobé terapie benzimidazoly, kdy došlo ke zmenšení a kalcifikaci ložisek (18, 19).

Závěr

AE je stále velmi vzácné onemocnění, ale s nárůstem prevalence infekce EM u lišek a s jejich přesunem blíže k lidským obydlím za potravou lze očekávat nárůst počtu případů. Čím dříve je onemocnění diagnostikováno, tím menší lze očekávat rozsah resekcího výkonu a snižuje se i pravděpodobnost nutnosti transplantace jater.

LITERATURA

- Kolářová L, Stejskal F. Hydatóza cystická a alveolární (multilokulární). In: Echinokokové infekce. Praha 3.4 2014: sborník příspěvků konference, [online], [cit. 2017-03-08], Dostupné z http://www.parazitologie.cz/akce/doc/sbornik/2014%20seminar%20v%20LD_Hydatidoza.pdf.
- Beneš J, et al. Echinokokóza (hydatóza) multilokulární, alveokokóza. In: Infekční lékařství. Praha, Galén 2008: 360–361.
- Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Bull World Health Organ 1996; 74(3): 231–242.
- Sréter, et al. Echinococcus multilocularis: An Emerging Pathogen in Hungary and Central Eastern Europe – Volume 9, Number 3—March 2003 – Emerging Infectious Disease journal – CDC.
- Prevention C-C for DC and. CDC – Echinococcosis – Epidemiology & Risk Factors, [online], [cit. 2017-03-08], Dostupné z <http://www.cdc.gov/parasites/echinococcosis/epi.html>.
- Torgerson PR, Keller K, Magnotta M, Ragland N. The Global Burden of Alveolar Echinococcosis. PLoS Negl Trop Dis 2010; 4(6).
- Wang Z, Wang X, Liu X. Echinococcosis in China, a review of the epidemiology of Echinococcus spp. EcoHealth 2008; 5(2): 115–126.
- Umhang G, Comte S, Hormaz V, Boucher J-M, Raton V, Favier S, et al. Retrospective analyses of fox feces by real-time PCR to identify new endemic areas of Echinococcus multilocularis in France. Parasitol Res 2016; 115(11): 4437–4441.
- Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2006–2015 – absolutně, SZÚ, [online], [cit. 2017-03-08], Dostupné z <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2006-2015-absolutne>.
- Svobodová V. Výskyt tasemnic rodu Echinococcus u zvířat v České republice. In: Echinokokové infekce. Praha: 2014.
- Lass A, Szostakowska B, Myjak P, Korzeniewski K. Fresh fruits, vegetables and mushrooms as transmission vehicles for Echinococcus multilocularis in highly endemic areas of Poland: reply to concerns. Parasitol Res 2016; 115(9): 3637–3642.
- Prevention C-C for DC and. CDC – Echinococcosis – Biology, [online], [cit. 2017-03-08], Dostupné z <http://www.cdc.gov/parasites/echinococcosis/biology.html>.
- Mills CL DVM. Echinococcus. Salem Press Encycl Health 2016.
- Eckert J, Deplazes P. Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern. Clin Microbiol Rev 2004; 17(1): 107–135.
- Stumpe KDM, Renner-Schneider EC, Kuenzle AK, Grimm F, Kadry Z, Clavien P-A, et al. F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron-emission tomography of Echinococcus multilocularis liver lesions: prospective evaluation of its value for diagnosis and follow-up during benzimidazole therapy. Infection 2007; 35(1): 11–18.
- Aydinli B, Ozturk G, Arslan S, Kantarci M, Tan O, Ahiskalioglu A, et al. Liver transplantation for alveolar echinococcosis in an endemic region. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc 2015; 21(8): 1096–1102.
- Reuter S, Jensen B, Buttenschoen K, Kratzer W, Kern P. Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. J Antimicrob Chemother 2000; 46(3): 451–456.
- Ammann RW, Fleiner-Hoffmann A, Grimm F, Eckert J. Long-term mebendazole therapy may be parasitocidal in alveolar echinococcosis. J Hepatol 1998; 29(6): 994–998.
- Ammann R, Tschudi K, von Ziegler M, Meister F, Cötting J, Eckert J, et al. [The long-term course of 60 patients with alveolar echinococcosis in continuous therapy with mebendazole (1976–85)]. Klin Wochenschr 1988; 66(21): 1060–1073.