

Aspekty kliniczno-epidemiologiczne bąblowicy wielojamowej

ANNA GRZESZCZUK, TADEUSZ WOJCIECH ŁAPIŃSKI, DANUTA PROKOPOWICZ

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Akademii Medycznej, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok

Grzeszczuk A., Łapiński T. W., Prokopowicz D.

Clinical and epidemiological aspects of alveolar echinococcosis

Summary

Alveolar echinococcosis is a rare disease in Europe, with well defined endemic regions. Recently cases of alveolar echinococcosis (human and zoonotic) have been reported in Poland with increasing frequency. Current opinions regarding the pathogenesis, prevention and treatment of alveococcosis have been presented against the background of changing enzootic situation. The frequency of *Echinococcus multilocularis* infection in red foxes (2.6% average, maximum up to 36% out of 2951 examined animals) and in humans has been described. About 16 cases of human echinococcosis have been registered in Poland. The authors' research on alveococcosis treatment has been presented.

Keywords: alveolar echinococcosis, *Echinococcus multilocularis*.

Niewielki tasiemiec, *Echinococcus multilocularis* i jego larwa bąblowicy wielojamowej (*Echinococcus multilocularis*) wzbudzają ostatnio duże zainteresowanie (4). Zarówno systematyczne, zakrojone na szeroką skalę badania epidemiologiczne wśród wolno żyjących rudyh lisów (*Vulpes vulpes*), (13), jak i rosnąca liczba rozpoznawanych przyżyciowo zarażeń wśród ludzi (14,19), skłaniają do śledzenia tej potencjalnie groźnej życiowo inwazji w Polsce.

Zarażenia *Echinococcus multilocularis* dotyczą przede wszystkim Półkuli Północnej. Najczęstsze inwazje opisywane są na Syberii i Alasce. Tradycyjnie endemiczne ogniska rejestrowano w Szwajcarii, Austrii, Niemczech (Badenia – Wirtembergia, Bawaria), Francji (10), we Włoszech (Tyrol), na Ukrainie i w Rosji. Obecnie do krajów tych dołączyły: Polska, Czechy, Słowacja, Luksemburg, Lichtenstein, Belgia, Holandia, Turcja (10). Ogniska endemicznego występowania *Echinococcus multilocularis* w Niemczech, Szwajcarii, Austrii i Francji dotyczą obszarów wysoko położonych, charakteryzujących się niską temperaturą (12). Atrakcyjną wydaje się hipoteza zakładająca, iż bąblowica wielojamowa jest parazytazą zimnego klimatu. W przeszłości rozprzestrzeniła się od Europy do Północnych Chin poprzez Syberię i do Alaski. Aktualnie, obserwowane ogniska bąblowicy są pozostałościami z chłodniejszego okresu, jakby relikwami epoki lodowcowej (12). Jednak nasuwa się pytanie: w jaki sposób klimat wpływa na występowanie w określonym środowisku tego endopasożyta?

Jedynym stadium rozwojowym, na które mogłaby wpływać temperatura otoczenia jest jajo tasiemca. Jaja tego pasożyta wykazują zdumiewającą oporność na niskie temperatury – można je przechowywać bez szkody w -18°C , podczas gdy temperatura 43°C zabija je w ciągu 4 godzin (21).

Ostatecznymi żywicielami *Echinococcus multilocularis* są głównie lis rudy, także jenot, pies oraz kot. Żywicielami pośrednimi są małe gryzonie.

W ostatnich latach obserwowano znaczny wzrost populacji lisów w Niemczech (12), a także w Czechach (10). Co więcej, nastąpiła zmiana ich zwyczajów; bytują blisko siedzib ludzkich, a nawet w obrębie miast (4). W Niemczech, w regionach dotychczas wolnych od występowania *Echinococcus multilocularis*, odnotowano inwazje tego pasożyta w populacji lisów oraz zarażenia wśród ludzi (12). W regionie Tübingen, odsetek zarażonych lisów w 1970 r. wynosił 12,4% i wzrósł w latach 1980-1990 do 55,5%-58,5% (cyt. 12). W Polsce w latach 1993-1998 Malczewski i wsp. (13) określili częstość zarażeń *Echinococcus multilocularis* lisów w 43 spośród 49 ówczesnych województw. Wykazano zmienną regionalnie częstość zarażenia tych zwierząt. Najczęstsze inwazje wśród populacji lisów stwierdzono w regionach północnych: województwa: suwalskie – 36% oraz olsztyńskie 20%. Spośród 2951 lisów przebadanych w całym kraju u 2,6% wykryto inwazję *Echinococcus multilocularis*. Ze względu na brak wcześniejszych danych nie jest możliwa ocena czy częstość zarażenia polskich lisów narasta.

Pierwszy w Polsce opis zarażenia człowieka *Echinococcus multilocularis* pochodzi z 1955 r. (20). W następnych latach opisywano pojedyncze przypadki zarażeń, w tym wykrytych badaniem autopsyjnym (2, 6, 7). W 1996 r. Sokolewicz-Bobrowska i wsp. (18) zidentyfikowali ogniskowe, endemiczne występowanie bąblowicy wielojamowej u pacjentów z okolic Kętrzyna, w tym dwa zachorowania rodzinne (3). Jest to pierwszy w Polsce udokumentowany opis zachorowania zbiorowego na tę bąblowicę. Aktualnie prowadzony jest ogólnoeuropejski rejestr zachorowań, koordynowany w Polsce przez prof. Pawłowskiego. Obejmuje on około 16 potwierdzonych przypadków (14).

Człowiek zaraża się tasiemcem wielojamowym drogą pokarmową po spożyciu jego jaj. Romig i wsp. (16) wskazują na możliwość zarażenia poprzez spożywanie owoców leśnych, ziół i grzybów leśnych, nie poddanych obróbce termicznej. Brak jest jednak jednoznacznego potwierdzenia tego poglądu. W oparciu o badania retrospektywne, wykryto kilka niezależnych czynników ryzyka inwazji człowieka. W Austrii i Niemczech (Bawaria) wykazano, iż praca w rolnictwie jest czynnikiem ryzyka. Kreidel i wsp. (11) stwierdzili, że posiadanie kotów oraz myślistwo stanowią niezależne czynniki predysponujące do bąblowicy wielojamowej w Austrii.

Inwazję u człowieka, przypadkowego żywiciela pośredniego wywołuje rozwijająca się z pojedynczej onkosfery postać larwalna. Zagnieżdża się najczęściej w wątrobie, rzadziej w płucach, mózgu, skórze także innych narządach (4, 22). Pierwotne, pozawątrobowe umiejscowienie pasożyta jest niezmiernie rzadkie (22). Rozwój larwy jest powolny i może upłynąć 10 lat od zarażenia do wystąpienia pierwszych objawów choroby (1).

Wzrost bąblowca w mięszu wątroby, powolny, naciekający w postaci tubularnych struktur, prowadzi do nieuchronnej destrukcji tego narządu. Klinicznie przypomina to rozrost nowotworowy. Cechą charakterystyczną jest brak torebki żywiciela wokół wzrastającego pasożyta. Postęp choroby prowadzi do niszczenia wątroby, dróg żółciowych i naczyń, powodując zażółcenie powłok, nadciśnienie wrotne z jego klinicznymi konsekwencjami: krążeniem obocznym, wodobrzuszem, żylakami przełyku i krwotokami z nich. Z wątroby inwazja szerzy się przez ciągłość bądź drogą przerzutów (22). Zrozumiała jest więc ważność wczesnej diagnostyki. Zmiany chorobowe nie zaburzające wydolności wątroby mogą być skutecznie leczone. Choroba może prowadzić do zgonu w ciągu 10-15 lat u ponad 90% osób nie leczonych (22). Do niedawna uważano, iż nie leczone zarażenie *Echinococcus multilocularis* prowadzi nieuchronnie do śmierci. Obecnie wiadomo, iż pod wpływem mechanizmów obronnych żywiciela, larwa ulega zwyrodnieniu, wapnieje i w końcu ginie. Proces taki prowadzi do samowyleczenia jednak częstość jego występowania jest niezna (22).

W kontroli inwazji pasożytniczej *Echinococcus multilocularis* odgrywają rolę indywidualne czynniki immunologiczne gospodarza. Jedynie u 10-30 % ludzi eksponowanych na zarażenie rozwinię się kliniczna postać bąblowicy wielojamowej. Badania Eiermana i wsp. (5) określające antygeny układu HLA u zarażonych ludzi wykazały, iż HLA-DRB1*11 może stanowić ochronę w przebiegu inwazji, zaś HLA-DQB1*02 – wskazuje na ryzyko postępu choroby.

Diagnostyka bąblowicy wielojamowej oparta jest na wywiadzie epidemiologiczno-chorobowym, ocenie klinicznej, badaniach obrazowych: ultrasonografia, komputerowa tomografia oraz rezonans magnetyczny (4) i serologicznych (22). Optymalnym jest histopatologiczne potwierdzenie zarażenia przyżyciowo, a nie w badaniu *post mortem*. Badania inwazyjne (biopsje torbieli i tkanki ją otaczającej) są zawsze ryzykowne i często nie dają jednoznacznej odpowiedzi wobec rozległych ognisk martwicy współistniejących z aktywnym procesem inwazji pasożytniczej. W celu zminimalizowania ryzyka rozsiewu tasiemczycy wskazane jest stosowanie albendazolu we wszystkich, niejasnych diagnostycznie przypadkach. Potwierdzona jest skuteczność tego preparatu w osłonie przed wtórnym rozsiewem pasożytniczym oraz w terapii rozpoznanych zmian chorobowych.

Dynamiczny rozwój diagnostyki obrazowej w ostatnich latach, doprowadził do prób wykorzystania pozytronowej tomografii emisyjnej w ocenie aktywności procesu chorobowego (15). Jest to o tyle istotne, iż wobec niemożności oceny czy ma się do czynienia z wciąż żywym i aktywnym pasożytem w przypadkach nieoperacyjnych, chory skazany jest na wieloletnią chemioterapię albendazolem (22). Czułe i swoiste, zarówno w rozpoznawaniu jak i w różnicowaniu bąblowicy jedno- i wielojamowej są testy serologiczne z antygenem Em2, Em2 plus (8) i Em18 (9).

Leczenie bąblowicy wielojamowej, mimo postępu ostatnich lat, pozostaje trudne. W przypadkach operacyjnych zalecana jest resekcja całej zmiany ogniskowej (22) z marginesem zdrowej tkanki, analogicznie do procesu nowotworowego. Chirurgiczne usunięcie zmiany chorobowej nie zwalnia z konieczności chemioterapii. W przypadkach nieoperacyjnych, pozostaje długoletnie leczenie lekami przeciwpasożytniczymi (22). Efekt „parazytostatyczny” wywierają dwie pochodne benzimidazolu: mebendazol, dawkowany u ludzi 40-50 mg/kg masy ciała oraz albendazol 10-15 mg/kg masy ciała na dobę. Lekiem z wyboru jest albendazol (17). Zaletą chemioterapii jest jej nieinwazyjność oraz niewielka toksyczność (22). Objawami niepożądanymi leczenia bywają: neutropenia, wzrost aktywności wątrobowych enzymów wskaźnikowych oraz wyłysienie.

W przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby, prowadzącego do niewydolności narządu, możliwy jest przeszczep (22). Taką formę leczenia rozważano u jednej z pacjentek kliniki Obserwacyjno-Zakaźnej AM

w Białymstoku (3), jednak chora zmarła wśród objawów niewydolności wątroby przed zabiegiem. Światowe doświadczenia w tym zakresie wykazują, że immunosupresja po przeszczepie wątroby stwarza zagrożenie ponownym rozwojem bąblowca w przeszczepionym narządzie (22).

W obserwacji własnej pozostaje aktualnie czterech chorych z bąblowicą wielojamową. Trzy osoby operowano (Klinika Chirurgii Gastroenterologii AM, Białystok oraz Klinika chirurgii Ogólnej i Chorób Wątroby AM, Warszawa) przed 8-3 laty. W dwu przypadkach dokonano całkowitej resekcji zmiany, w jednym zaś było to niemożliwe. U dwu chorych, u których z różnych względów, w tym ekonomicznych, stosowanie albendazolu ograniczone było do krótkiego okresu okołoperacyjnego, obserwuje się narastanie cholestazy, zażółcenie powłok z koniecznością wymiany protez dróg żółciowych, postęp zmian ogniskowych w wątrobie. U jednej pacjentki, u której albendazol stosuje się w dłuższych, kilkumiesięcznych okresach, z krótkimi okresami przerwy wydaje się, iż uzyskano stabilność procesu chorobowego po 4 latach. Interesujący jest przypadek, w którym zmianę ogniskową wykryto w 1994 r. badaniem ultrasonograficznym. Potwierdzeniem zarażenia *Echinococcus multilocularis* były testy hemaglutynacji pośredniej i ELISA z antygenem Em2. Krótkotrwała terapia: trzymiesięczna na praziquantelem oraz 2 tygodniowa albendazolem, łącznie z mechanizmami obronnymi gospodarza, wydaje się, że zatrzymały proces chorobowy (dane nie publikowane).

Reasumując, coraz częściej wykrywanie pasożyta, zarówno w środowisku zwierząt jak i u ludzi, stwarza konieczność określenia stopnia ryzyka zarażenia populacji ludzkiej, a w szczególności identyfikacji środowisk endemicznych, źródeł i dróg szerzenia inwazji, potencjalnym grup ryzyka i częstości zarażeń wśród ludzi. Zebranie tych informacji pozwoli na profilaktyczne stosowanie leków przeciw pasożytniczych u zwierząt wolno żyjących, głównie lisów, co zminimalizuje ryzyko zarażenia ludzi.

W ostatnich latach znacznie wzrosła wiedza i doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu bąblowicy wielojamowej wątroby dzięki współpracy weterynaryjno-medycznej. Zdobyte przez lata doświadczenie kliniczne, postęp metod diagnostycznych, uwrażliwienie lekarzy na tę pasożytozę stwarza szansę uratowania bądź przedłużenia życia osób zarażonych.

Piśmiennictwo

1. Ammann R., Eckert J.: Cestodes. *Echinococcus*. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1996, 25, 655-689.
2. Barwijnuk-Machala M., Sobaniec Łotocka M., Panasiuk A.: Rzadki przypadek bąblowicy wielokomorowej wątroby wywołanej przez *Echinococcus multilocularis*. *Pol. Tyg. Lek.* 1994, 49, 623-625.
3. Bobrowska E., Grzeszczuk A., Barwijnuk-Machala M., Wierzbicka I., Flisiak R., Prokopowicz D.: Rodzinne zachorowania na wielokomorową bąblowicę wątroby. *Przegl. Epidemiol.* 1996, 50, 287-293.
4. Brehm K., Kern P., Hubert K., Frosch M.: *Echinococcosis from every angle*. *Parasitol. Today* 1999, 15, 351-352.

5. Eierman T. H., Bettens F., Tiberghien P., Schmitz K., Beurton I., Bresson-Hadini S., Ammann R. W., Goldman S. F., Viutton D. A., Gottstein B., Kern P.: HLA and alveolar echinococcosis. *Tissue-Antigens* 1998, 52, 124-129.
6. Felczak-Korzybska I.: Trudne diagnostycznie przypadki bąblowca wątroby w materiale Kliniki IMMiT, Biul. Met. Org. IMMiT 1994, 27, 186-187.
7. Gluszczyk A., Kalczak M.: Bąblowice wielokomorowe – rzadka postać bąblowca wątroby. *Po. Tyg. Lek.* 1960, 15, 559-562.
8. Gottstein B., Jacquier P., Bresson-Hadini S., Eckeret J.: Improved primary immunodiagnosis of alveolar echinococcosis in humans by an enzyme-linked immunosorbent assay using the Em2 plus antigen. *J. Clin. Microbiol.* 1993, 31, 373-376.
9. Ito A., Schantz P. M., Wilson J. F.: Em18 new serodiagnostic marker for differentiation of active and inactive cases of alveolar hydatid disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995, 52, 41-44.
10. Kolářová L.: *Echinococcus multilocularis*: new epidemiological insights in Central and Eastern Europe. *Helminthologia* 1999, 36, 193-200.
11. Kreidl A., Allerberger F., Judmaier G., Auer H., Aspöck H., Hall A. J.: Domestic pets as risk factors for alveolar echinococcosis in southern Germany (Bavaria). *Am. J. Epidemiol.* 1998, 147, 978-981.
12. Lucius R., Bilger B.: *Echinococcus multilocularis* in Germany: increased awareness or spreading of a parasite? *Parasitol. Today* 1995, 11, 430-433.
13. Malczewski A., Ramisz A., Rocki B., Bięńko R., Balicka-Ramisz A., Eckert J.: *Echinococcus multilocularis* in red foxes (*Vulpes vulpes*) in Poland: Un update of the epidemiological situation. *Acta Parasitol.* 1999, 44, 68-72.
14. Nahorski W., Kacprzak E., Stefaniak J., Grzeszczuk A.: Rejestr przypadków bąblowicy wywołanej przez *Echinococcus multilocularis* w Polsce. *Hepatol. Pol.* 2000, w druku.
15. Reutr S., Schürmeister H., Kratzer W., Dreweck C., Reske S. N., Kern P.: Pericystic metabolic activity in alveolar echinococcosis: assessment and follow-up by positron emission tomography. *Clin. Infect. Dis.* 1999, 29, 1157-1163.
16. Romig T., Kratzer W., Kimmig P., Frosch M., Gaus W., Flegel W. A., Gottstein B., Lucius R., Beckh K., Kern P.: An epidemiologic survey of Human alveolar echinococcosis in southwestern Germany. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999, 61, 566-573.
17. Sanford J. P., Gilbert D. N., Moellering R. C., Sande M. A.: *Guide to antimicrobial therapy 1997*. Antimicrobial Therapy Inc., Vienna, Virginia USA 1997.
18. Sokolewicz-Bobrowska E., Grzeszczuk A., Barwijnuk-Machala M.: Endemic occurrence of alveolar echinococcosis in North-Eastern Poland. *Falk Symposium No 92*. New trends in hepatology. St. Petersburg, Russia 1996.
19. Sokolewicz-Bobrowska E., Grzeszczuk A., Wierzbicka I., Puzanowska B.: Inwazje *Echinococcus granulosus* i *Echinococcus multilocularis* w północno-wschodniej Polsce. *Wiad. Parazytol.* 1999, 45, 225-228.
20. Sowiakowski J.: Bąblowice wielopęcherzowate (*Echinococcus alveolaris*). *Pol. Tyg. Lek.* 1955, 10, 46-52.
21. Veit P., Bilger B., Schad V., Schafer J., Frank W., Lucius R.: Influence of environmental factors on the infectivity of *Echinococcus multilocularis* eggs. *Parasitology* 1995, 110, 79-87.
22. WHO informal working group on echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull. World Health Organ.* 1996, 74, 231-242.

Adres autora: dr n. med. Anna Grzeszczuk, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok; e-mail: oliwa@amb.ac.bialystok.pl

REHBEIN S., VISSER M.: Skuteczność kombinacji ivermectin/ clorsulon w iniekcji w fasciolezie owiec. (Efficacy of an injectable ivermectin/clorsulon combination against *Fasciola hepatica* in sheep). *Vet. Rec.* 145, 468, 1999 (16)

Inwazja *Fasciola hepatica* powoduje znaczne straty ekonomiczne w hodowli owiec i kóz. Ivermectin nie cechuje się dużą aktywnością w stosunku do *F. hepatica*, podczas gdy sulfonamid clorsulon w dawce 3,75-15 mg/kg masy ciała podany *per os* lub bezpośrednio do trawienia eliminuje bardzo skutecznie tego pasożyta. W badaniach zastosowano u owiec kombinację do iniekcji podskórnej o składzie 1,0% ivermectin i 10% clorsulon (Ivomec) w dawce 0,5 ml/25 kg masy ciała. Liczbę jaj pasożytów w kale określono na 7 dni przed leczeniem (-7 dni), w dniu podania leku (0) oraz 14 dnia po leczeniu (14), gdy owce zabito i oznaczono liczbę pasożytów w woreczku żółciowym i w przewodach żółciowych. W dniu uboju występowały wyłącznie dojrzałe postacie *F. hepatica* z tym, że w grupie leczonej liczbę ich wahała się w granicach 0-8 (redukcja 99% w stosunku do kontroli), zaś w kontroli od 31 do 123 sztuk.