

Bir Vaka Nedeniyle Alveoler Kist Hastalığı

Yavuz Furuncuoğlu¹, Derviş Ersoy², Ergun Uçmaklı³, Mahmut Müslümanoğlu⁴, Mustafa Samastı⁵

Özet: Karaciğerin alveoler kist hastalığı, ülkemizde hidatik kiste göre nadir görülen bir durumdur. Klinik ve radyolojik olarak karaciğer tümörüne benzer. Kesin tanısı biyopsi ile konulur. Bu yazıda karaciğer tümörü sanılan, ancak serolojik yöntemler ve cerrahi girişim sonucunda tanısı konulan ilginç bir alveoler kist vakası sunularak güncel literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Ekinokokoz, *Echinococcus alveolaris*.

Summary: A case of alveolar echinococcosis. Alveolar echinococcosis of the liver is seen more rarely than echinococcosis granulosa in Turkey. It is very similar to liver malignancy in terms of its clinical and radiological aspects, and definitive diagnosis is made by biopsy. We presented an interesting case thought to be liver malignancy before surgical intervention, which was proved to be alveolar echinococcosis after histopathological examination.

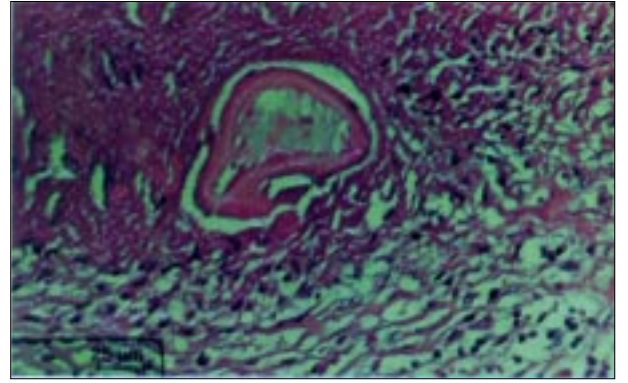
Key Words: Echinococcosis, *Echinococcus alveolaris*.

Giriş

Echinococcus alveolaris, genellikle tilkilerden, bazen de kedi ve köpek gibi evcil hayvanlardan insanlara bulaşarak sıklıkla karaciğerde hastalık oluşturan bir sestoddur. Dünyanın bazı bölgelerinde endemik olarak bulunmaktadır (1-8). Klinik olarak karaciğere lokalize olup soliter hepatomegali bulguları verebileceği gibi, metastazlarla da ortaya çıkabilir (9,10). Serolojik olarak, ELISA ve IHA ile tanısı konulabilir. US, BT ve MR gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri yardımcı olabilir de tanıyı kesin olarak patolojik inceleme koydurmaktadır (11-13). Uygun vakalarda tedavisi cerrahidir. Ameliyat yapılamayan durumlarda, benzimidazol türevleri (albendazol, mebendazol) kullanılabilir. Tedavisiz vakalarda prognoz kötüdür. Bazen karaciğer transplantasyonu gerekebilir (13-18).

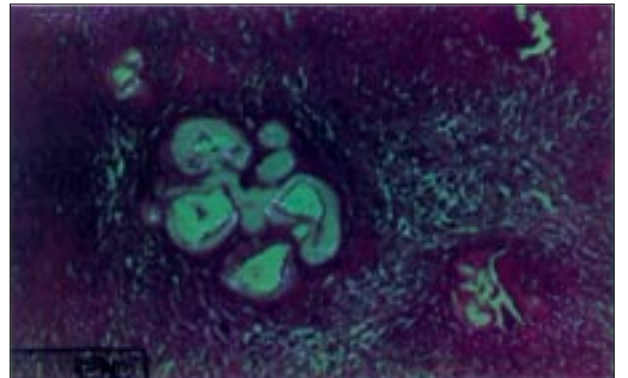
Olgu

İki yıldır yemek sonrası artan şişkinliği olan 22 yaşındaki kadın hasta, 15 günden beri karın sağ üst kadranda sırta vuran, künt ve devamlı ağrı, yemek yedikten sonra kusma ve eforla ortaya çıkan nefes darlığı nedeniyle başvurdu. Hasta bu yakınmaları nedeniyle daha önce başvurduğu bir başka sağlık kuruluşunda karaciğer tümörü olduğu söylenerek transplantasyon yapılabilen bir merkeze başvurusu salık verilmişti. Öz ve soygeçmişinde babasının tilki avcısı olması dışında bir özellik yoktu. Soluk görünümdeki hastanın fizik muayenesinde, üzeri engebeli ve kosta kenarını 15 cm geçen hafif ağırlı bir hepatomegali dışında patolojik bulgu tespit edilmedi. Laboratuvar incelemelerinde



Resim 1. Kist germinal membranı ve çevresindeki bağ dokusu oluşumu ve iltihabi infiltrasyon (x40).

eritrosit sedimentasyon hızı 22 mm/saat, hemoglobin 11 gr/dl, hematokrit %34, lökosit 7 400/mm³, PNL 2 800/mm³, lenfosit 2 000/mm³, GGT 62 Ü/lt (normali 7-50) bulundu. Glikoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, alkali fosfat, bilirübin, CPK ve LDH düzeylerinin yanı sıra serum



Resim 2. Karaciğer dokusunda multiloküle kistler (x20).

- (1) Özel Ersoy Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, Sultanbeyli-İstanbul
- (2) Özel Ersoy Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Sultanbeyli-İstanbul
- (3) Gözlem Patoloji Laboratuvarı, İstanbul
- (4) İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul
- (5) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul

protein elektroforezi ve idrar tetkikleri de normal bulundu. PA akciğer grafisinde sağ diyafragma elevasyonu tespit edildi. Abdominal ultrasonografide karaciğer sağ lobunda 14 cm çapında ekojenik formda kist hidatik ile uyumlu kitle; abdominal bilgisayarlı tomografide karaciğer sağ lobunu tamamen doldurmuş, sol lob mediyal segmente uzanan, vena cava inferior'a bası yapan, karaciğer hilusuna oturmuş kitle saptandı. AFP 0 ng/ml iken ekinokokoz için IHA 1/1024 titrede (+) pozitif bulundu. Hasta bu bulgularla eksplorasyon amacıyla ameliyata alındı. Ameliyat sonucunda kitlenin karaciğeri yaygın olarak tuttuğu, sadece sol lobun az bir kısmının sağlam kaldığı görüldü. Radikal bir girişim yapılamadan lezyonlardan biyopsi alındı.

Histopatolojik incelemede alveolar kist tespit edilince (Resim 1 ve 2), albendazol 10 mg/kg/gün başlandı. İki ay sonra yeniden değerlendirilen hasta, ikinci kez opere edildiyse da cerrahi girişim esnasında kitlenin operasyona uygun olmadığı görüldü. Karaciğer transplantasyonu programına alınan hasta, halen sorunsuz olarak sekiz aydır almakta olduğu tedaviyi sürdürmektedir.

İrdeleme

Alveoler kist hastalığı İsviçre, Almanya, Lüksemburg, Avusturya, Polonya, Fransa gibi birçok Avrupa ülkesinin ve Kanada, Japonya ve Çin'in kimi bölgelerinde endemik olarak bulunmaktadır (1,3,5). Avrupa'nın endemik bölgelerinde insandaki insidansı %0.02-1.4 arasında iken tilkilerdeki prevalansının bölgesel olarak %1-50 arasında değiştiği bildirilmektedir (2).

E. alveolaris'in yapısı, yaşayışı, evrimi ve epidemiyolojisi *E. granulosus*'unkine benzemektedir (13). Farklı olarak burada koyun ve sığırın yerini tarla fareleri almıştır (8,13). Kemirgenleri yiyerek infekte olan tilkilerle, nadiren de köpek ve kedilerle temas veya bunların dışkılarının kontamine ettiği besinlerin yenmesi sonucunda alınan helmint yumurtalarıyla insanlara bulaşmaktadır (1,7,13). Fransa'da yapılan araştırmalar parazitin kedi ve ev faresi arasında bir sirkülasyonu olabileceğini düşündürmektedir (4,19). Vakamızda hastanın babasının tilki avcısı olması, alveoler kist ön tanısında anamnezin yol gösterici olabileceğini bir kez daha göstermiştir.

Hastalığın oluşmasında hücresele bağışıklık ile HLA doku grubu ilişkisinin önemli olduğu belirtilmektedir (1,20,21). Karaciğere lokalize olgularda HLA A11 ve A9 koruyucu rol oynarken, HLA B8 bulunan hastalarda metastazların daha sık olduğu görülmüştür (20). HLA A1 ve B35 *E. alveolaris*'te sıkken; HLA B5 hepatik, HLA B18 ise pulmoner ekinokokozda yüksek bulunmuştur (21). CD8 hücrelerinin karaciğerde arttığı, kanda ise azaldığı gösterilmiştir. Solübl interlökin-2 reseptörü (sIL-2R) alveoler ekinokokozlu hastalarda bariz olarak yükselmiştir. sIL-2R seviyesi ile parazitin volümü arasında ilişki vardır ve hastalığın ağırlığı ile ilgilidir (22). BCG aşısının hücresele bağışıklığı kuvvetlendirerek metastazları ve kist gelişimini durdurduğu iddia edilmektedir (1).

Alveoler ekinokokoz ile klinikte en sık (%90-100) karaciğer lezyonu şeklinde karşılaşılr Safra yollarına yayılarak tıkanmaya ve iktere sebep olabilir. Portal hipertansiyon ve kanama yapabilir. Budd-Chiari sendromuna sebep olabilir.

Karaciğer tümörüne benzer ve sıklıkla (%22) pulmoner metastaz yapar (1,7). Deriye ve perikarda metastaz bildirilmiştir (9,10). Deneysel çalışmalarda özellikle dalakta AA tipi amiloidoz yaptığı görülmüştür (23-25).

Vakamızda sağ hipokondriyumda kitle ve akciğer grafisinde sağ diyafragma elevasyonu dışında bir patoloji yoktu. Radyolojik olarak karaciğer tümörü ile ayırımında güçlük çekildi. Ancak Doppler sonografik incelemede internal vaskülarizasyon izlenmemesi, fokal nodüler hiperplazi, hepatik adenom, hepatoselüler karsinom ve hemanjiyoendotel-yoma tanısından uzaklaştırdı. Hepatik arter debisi ile portal ven debisi arasındaki ilişkiyi gösteren Doppler akım hızı ve Doppler perfüzyon indeksinin normal sınırlarda olması nedeniyle metastatik kitle düşünülmeydi. Yine çevresel vaskülarizasyon izlenmemesi nedeniyle pyojenik hepatik apse düşünülmeydi. Kitlenin B mod sonografik özellikleri hemanjiyoma da uymadığından, tüm bu bulgular eşliğinde ekojenik formda kist hidatik ile uyumlu görüldü. Herhangi bir metastaz da saptanmadı.

Alveoler ekinokokozda teşhis radyolojik bulgular ve spesifik antikor tetkikleri ile konulur. ELISA ve IHA en sık kullanılan yöntemlerdir. İkisi birlikte uygulandığında %100'e yakın duyarlılık sonuçlar bildirilmiştir (12). Alveoler ekinokokoz teşhisinde *E. granulosus* antijeni yerine *E. alveolaris* antijeni kullanılmalıdır (8). ELISA ile *E. alveolaris*'in Em2 ve Emc antijeni oldukça spesifik ve hassas bulunmuştur (26,27). Western blot yöntemi ve PCR da kullanılabilir (28,29).

Vakamızda ayırıcı tanı amacıyla AFP ve ekinokokoz IHA testi yapıldı. AFP'nin negatif, IHA testinin ise çok yüksek titrede pozitif bulunmasıyla ve görüntüleme bulgularına dayanılarak tümör olasılığından uzaklaşıldı. Yalnız IHA *E. alveolaris*'e özgü antijenle yapılmadığından kesin olarak alveoler veya hidatik kist ayırımı yapılamadı. Ön planda dejenere bir kist hidatik olduğu düşünüldü. Babasının tilki avcısı olması ise alveoler kist lehine değerlendirildi.

Tedavi bütün uygun vakalarda radikal cerrahi ile yapılmalıdır. Bunu takiben en az iki yıl kemoterapiye devam edilmelidir. Radikal cerrahi yapılamayan vakalarda mümkün olduğu kadar rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonu ve yıllar boyu devamlı kemoterapi gerekir. Uzun süreli kemoterapi hiç cerrahi yapılamayan olgularda bile yaşamı uzatabilir (18).

Kemoterapide çeşitli ilaçlar denenmiştir. Ancak günümüzde en sık olarak albendazol ve mebendazol kullanılmaktadır (14-17). Hayvan deneylerinde en etkili ilaç albendazol olmuştur (14). Sıklıkla günde 10 mg/kg olarak kullanılmaktadır (1). Yan etki olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu ve lökopeni görülebilir (30). Albendazolün lipozomal olarak uygulanımı ile emilimi artmış; albendazol ve simetidin beraber verildiğinde ise sinerjik etki görülmüştür (31). Japonya'da lokal hipertermi ile başarılı sonuç alınmıştır (32).

İlk operasyonda alveoler kist tespit edilen vakamıza radikal girişim amacıyla yapılan ikinci operasyonda karaciğer sağ lobunu dolduran sert kitlenin yer yer kemik sertliğine ulaştığı, kitlesi ile mide antrumuna ve duodenuma bası yaptığı, sağ diyafragmayı infiltre ettiği, vena cava inferior'un hepatik bölümünün kitlenin içinde olduğu ve ayrılmasının mümkün olmadığı, hepatik arterin sol dalının çok ince ol-

duğu sol lob lateral segmentini besleyecek yeterlikte olmadığı tespit edildi. Kalan karaciğerin arteriyel beslenme yetersizliği ve postoperatif olarak gelişebilecek karaciğer yetersizliği göz önüne alınarak hastanın transplantasyon adayı olduğuna karar verildi. Başlanmış olan albendazol (10 mg/kg/gün) tedavisi devam ettirildi.

Alveoler ekinokokozda prognoz adeta karaciğer tümörünününe benzemektedir. Tedavisiz vakalarda %90 mortalite bildirilmiştir (2,19). Tedavi ile olumlu sonuç alınan hastalar bulunmaktadır (17,33). Tedaviye cevap vermeyen veya karaciğer yetersizliği bulguları veren hastalarda transplantasyon önerilmektedir (18).

Korunma amacıyla avcılarının tilkiler ile temasında eldiven kullanmaları, yabani meyve ve sebzelerin iyice yıkanması ve birkaç dakika 70°C'nin üzerinde ısıtılması önerilmiştir (34). Tilkilere prazikantel verilmesi ile enfeksiyon hızının azaltılabileceği gösterilmiştir (8).

Kaynaklar

- King CH. Cestodes (tapeworms). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; 2544-53
- Eckert J. The dangerous fox tapeworm and alveolar echinococcosis of humans in central Europe. *Berl Muench Tierarztl Wochenschr* 1996; 109: 202-10
- Petavy AF, Deblock S, Walbaum S. Epidemiology and prevention of echinococcosis in France. *Rev Prat* 1990; 40: 191-7
- Deblock S, Prost G, Walbaum S, et al. Echinococcus multilocularis: a rare cestode of the domestic cat in France. *Int J Parasitol* 1989; 19: 687-8
- Auer H, Aspöck H. Incidence, prevalence and geographic distribution of human alveolar echinococcosis in Austria from 1854 to 1990. *Parasitol Res* 1991; 77: 430-6
- Auer H, Aspöck H. Echinococcosis in Austria. *Int J Med Microbiol* 1990; 272: 498-508
- Gillet M, Bresson Hadni S. Hepatic alveolar echinococcosis. *Rev Prat* 1991; 41: 1805-11
- Kimmig P, Schelling U. Current problems of echinococcosis. *Oeff Gesundheitswes* 1991; 53: 596
- Bresson Hadni S., Humbert P, Paintoud G, et al. Skin localization of alveolar echinococcosis of the liver. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:873-7
- Rautu F, Manolache C, Nistor S. Pericardial hydatidosis. A clinical case. *Rev Med Nat Iasi* 1993; 97: 489
- Gottstein B. Molecular and immunological diagnosis of echinococcosis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5:248-61
- Auer H, Picher O, Aspöck H. Combined application of enzyme-linked immunosorbent assay and indirect haemagglutination test as a useful tool for the diagnosis and postoperative surveillance of human alveolar and cystic echinococcosis. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 1988; 270: 313-25
- Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. *Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları*. 4. baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1991:453-9
- Taylor DH, Morris DL, Reffin D, et al. Comparison of albendazole, mebendazole and praziquantel chemotherapy of Echinococcus multilocularis in a gerbil model. *Gut* 1989; 30: 1401-5
- Shantz PM, Brandt FH, Dickinson CM, et al. Effects of albendazole on Echinococcus multilocularis infection in the Mongolian Jird. *J Infect Dis* 1990; 162: 1403-7
- Rippmann K, Dietrich M, Kern P. Long-term therapy of cystic liver echinococcosis with mebendazole. *Med Klin* 1992; 15: 350-4
- Wilson JF, Rousch RL, McMahon BJ, et al. Parasitocidal effect of chemotherapy in alveolar hydatid disease. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 234-49
- WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull WHO* 1996; 74: 231-42
- Petavy AF, Deblock S, Walbaum S. The house mouse: a potential intermediate host for Echinococcus multilocularis in France. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84:571-2
- Shcherbakov AM. Human echinococcosis: the role of histocompatibility antigens in realizing infestations and the characteristics of their course. *Med Parazitol (Mosk)* 1993; 5: 13-8
- Shcherbakov AM, Monje Barredo PA. The distribution of the HLA antigen system among patients with echinococcosis. *Med Parazitol (Mosk)* 1989; 6:75-80
- Bresson Hadni S, Monnot Jacquard B, Racadot E, et al. Soluble IL-2 receptor and CD8 in the serum and the periparasitic granuloma of patients with alveolar echinococcosis. *Eur Cytokine Netw* 1991; 2: 339-44
- Alkarmi T, Alshakarchi Z, Behbehani K, et al. Echinococcus multilocularis: characterization of alveolar hydatid cyst induced amyloid enhancing factor. *Br J Exp Pathol* 1989; 70:579-88
- Alkarmi T, Dar FK, Ooi HK. Echinococcus multilocularis: effect of size of inoculum and route of infection on metastasis, amyloidogenesis and alveolar hydatid cysts mass in mice. *J Vet Med Sci* 1994; 56:335-9
- Bell AW, Chan SL, Marcantonio D, et al. Both murine SAA1 and SAA2 yield AA amyloid in alveolar hydatid cyst infected mice. *Scand J Immunol* 1996; 43: 173-80
- Gottstein B, Deplazes P, Eckert J, et al. Serological and parasitological examination of fox populations for Echinococcus multilocularis infections. *Zentralbl Veterinaermed [B]* 1991; 38: 161-8
- Bresson Hadni S, Laplante JJ, Lenys D, et al. Seroepidemiological screening of Echinococcus multilocularis infection in a European area endemic for alveolar echinococcosis. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51: 837-46
- Ito A, Nakao M, Kutsimi H, et al. Serodiagnosis of alveolar hydatid disease by Western blotting. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87:170-2
- Kern P, Fräsch P, Helbig M, et al. Diagnosis of Echinococcus multilocularis infection by reverse transcription polymerase chain reaction. *Gastroenterology* 1995; 109:596-600
- Horton RJ. Chemotherapy of Echinococcus infection in man with albendazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 97-102
- Wen H, New RR, Muhmut M, et al. Pharmacology and efficacy of liposome-entrapped albendazole in experimental secondary alveolar echinococcosis and effect of co-administration with cimetidine. *Parasitology* 1996; 113: 111-21
- Takahashi M. Effect of thermochemotherapy on alveolar hydatid disease of the liver. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1992; 93: 150-7
- Amman R, Tschudi R, von Ziegler M, et al. The long-term course of 60 patients with alveolar echinococcosis in continuous therapy with mebendazole. *Klin Wochenschr* 1988; 66:1060-73
- Bekert J, Ammann R. The so-called fox tapeworm. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1990; 132: 92-8