

Perkütan karaciğer biyopsisi ile tanısı konulan multiorgan tutulumlu alveolar hidatik hastalığı olgusu

A case of alveolar hydatid disease with multiorgan involvement diagnosed by percutaneous liver biopsy

Nihat AKBAYIR¹, Nilgün DEMİRBAĞ², Levent ERDEM¹, Kadir ERGEN³, Murat ULUSOY⁴, Mehmet KENDİR³

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği¹, İstanbul

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü², I. İç Hastalıkları Kliniği³, Radyoloji Kliniği⁴, İstanbul

Eozinofili, poliklonal gamma globulin artışı, karaciğerin büyük bir bölümünü kaplayan, sağ sürrenal bez ve sağ böbreğe lokal invazyon gösteren bir kitle ve her iki akciğerde metastatik lezyonlarla başvuran 51 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. Ağrı'dan gelen hastada alveolar hidatik kist tanısı, tomografide karaciğerdeki kitlede karakteristik kalsifikasyonlar ve pozitif serolojik bulgular eşliğinde perkütan karaciğer iğne biyopsisiyle histopatolojik olarak kesinleştirilmiştir. Bu olgu sunumuyla, gerek klinik ve gerekse de radyolojik olarak hepatosellüler karsinomla karışabilecek alveolar hidatik kist hastalığının, intrahepatik solid kitlelerin ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu ayırım, sözkonusu parazitin Türkiye'nin Doğu ve Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi'nde endemik olarak görüldüğüne ilişkin veriler ışığında daha da önem kazanmaktadır.

Anahtar sözcükler: Echinococcus multilocularis, multiorgan tutulum, karaciğer biyopsisi

We report a 51-year-old male patient from the city of Ağrı presenting with eosinophilia, increased polyclonal gamma globulin levels, a mass involving most of the liver and with local invasion of right adrenal gland and right kidney, and metastatic lesions in both lungs. The diagnosis of alveolar hydatid disease, associated with a mass in the liver with characteristic calcifications demonstrated by CT, was confirmed by the histopathological examination of the percutaneous liver biopsy specimen and by positive serological findings. With this case report, we emphasize that alveolar hydatid disease of the liver, which may be confused with hepatocellular carcinoma in clinical and radiological aspects, must be kept in mind in the differential diagnosis of intrahepatic solid lesions. This distinction has gained further importance in the light of data indicating that this infestation is encountered endemically in the regions of east and northeast Anatolia in Turkey.

Key words: Echinococcus multilocularis, multiorgan involvement, liver biopsy

GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğerin alveolar hidatik hastalığı, *Echinococcus multilocularis* (EM) larvalarının karaciğer içinde sürekli proliferatif fazda kalarak tümör benzeri bir ekspansiyonla çoğalmasıyla karakterize, komşu dokulara invazyonla, uzak organlara ise hematogen yolla metastaz yapabilen, çoğunlukla fatal seyirli bir infestasyondur. Parazit, karaciğer içinde hepatosellüler karsinomla kolayca karışabilecek multilokülasyon gösteren solid kitlelere ve geniş nekroz alanlarına yol açar. Alveolar hidatik hastalığı, dünyanın kuzey yarımküresinde orta ve kuzey Avrupa ile Asya ve Kuzey Amerika'da görülmektedir (1-3). Ülkemizde ise özellikle doğu ve kuzeydoğu Anadolu bölgesinde endemik olarak bulunmaktadır (4-7).

Bu olgu sunumuyla, gerek klinik ve gerekse de radyolojik olarak hepatosellüler karsinomla karı-

şabilecek alveolar hidatik kist hastalığının, intrahepatik solid kitlelerin ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiğini ve EM infestasyonunun, ülkemizde endemik olarak görüldüğü bölgelerden gelen hastalarda özellikle akılda tutulmasının önemini vurgulamak amaçlandı.

OLGU

Ellibir yaşında, Ağrı'lı, mesleği hayvancılık olan erkek hasta, sağ omuza yayılım gösteren karın sağ üst kadran ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, poliüri, polidipsi semptomlarıyla başvurdu. Semptomların bir yıl önce başlayıp giderek ilerleme gösterdiği ve 1 ay önce başvurduğu bir sağlık merkezinde çekilen akciğer grafisinde nodüler lezyonlar görüldüğü öğrenildi. Bu nedenle

yapılan toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT), inceleme alanına giren kesitlerde karaciğerin sağ lobunu tümüyle kaplayan lezyon görülmesi üzerine, primer karaciğer tümörü ve multipl pulmoner metastazları ön tanısıyla hastanemize gönderildi.

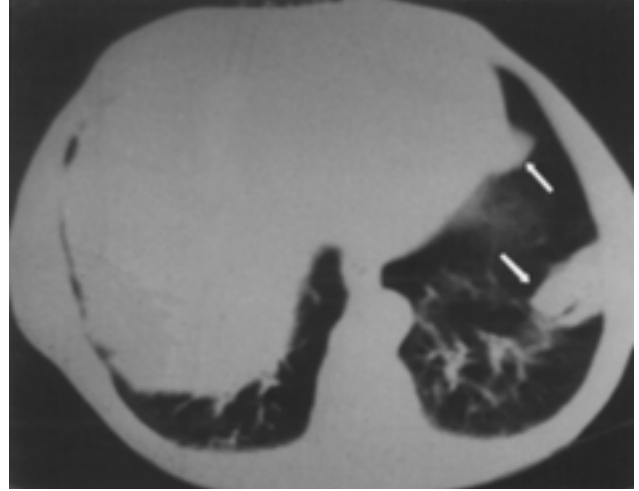
Anemik ve kaşektik görünümde olan hastada, sağ kostadiyagrafatik sinüste sola göre açılma eksikliği, oskültasyonda sağ akciğer 1/3 alt zonda solunum seslerinde azalma saptandı. Abdominal muayenede, sağ hipokondriumda göğüs kafesini ve karın duvarını öne doğru bombeleştirmiş, kot kenarını 8 cm geçen, düzgün yüzeyle, künt kenarlı, sert kıvamda ve hafif ağırlı hepatomegali saptandı. Splenomegali ve kronik karaciğer hastalığının periferik bulgularının bulunmadığı hastanın diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı.

Hastanın patolojik laboratuvar bulguları aşağıdaki gibiydi;

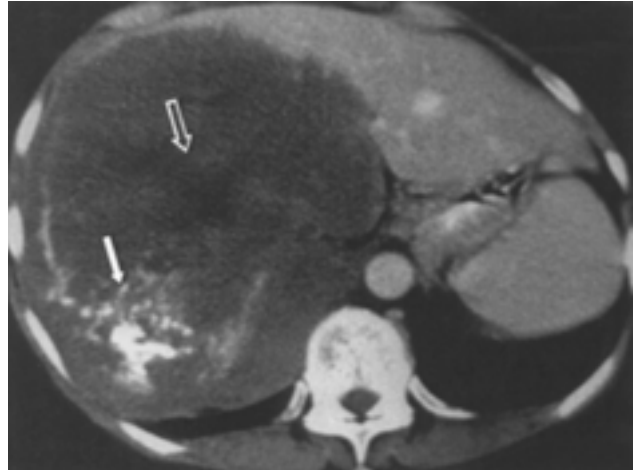
Hb: 8.7 gr/dl, Hct: %26, Eritrosit sedimentasyon hızı: 145 mm/saat, BUN: 32 mg/dl, kreatinin: 1.6 mg/dl, ALP: 1362 IU/L (normalin üst sınırının 5 katı), GGT: 233 IU/L (normalin üst sınırının 5 katı), albumin: 3.1gr/dl, globulin: 4.7gr/dl, protein elektroforezi:albuminde azalma, poliklonal gammaglobulin artışı, kreatinin klirensi: 43ml/dk, proteinüri: 1-3gr/24 saat idi. Tüm viral belirteçler negatif olup, alfa-fetoprotein düzeyi normal sınırlarda bulunan hastada %16 düzeyinde eozinofili (lökosit sayısı: 8800/mm³), anti-echinococcus İHA 1/320 titrede pozitif ve echinococcus p12 antijeni için spesifik IgE pozitif saptandı.

Toraks BT'de sağ ve sol akciğer alt lob bazal segmentlerde büyüklükleri 2.5-4 cm arasında değişen multipl, kalsifikasyon içermeyen, düzgün konturlu, yuvarlak, nodüler lezyonlar mevcuttu (Resim 1).

Abdominal BT'de karaciğer sağ lobun tümünü ve sol lob medial segmenti, kaudat lobu kaplayan, genel olarak hipodens nitelikte 16 x 15 x 18 cm boyutlarında kitle görüldü. Belirgin kontrast tutmayan kitlenin içinde punktata, konglomere ve bazılarında lineer tarzda kalsifikasyonlar mevcuttu, kitlenin santralinde nekrozu simgeleyen daha hipodens bir alan dikkati çekmekteydi (Resim 2). Ayrıca hepatik seviyede vena kava inferior'un (VKİ) kitle tarafından belirgin kompresyona uğratıldığı, sağ sürrenal glandın görüntülenemediği, karaciğerdeki kitleyle yakın komşulukta olmak üzere sağ böbrek üst polde de 2 x 3 cm boyutlarında belirgin konturlu, karaciğerdeki kitleye yakınlıkta dansitede yuvarlak bir lezyon gözlemlendi (Resim 3).



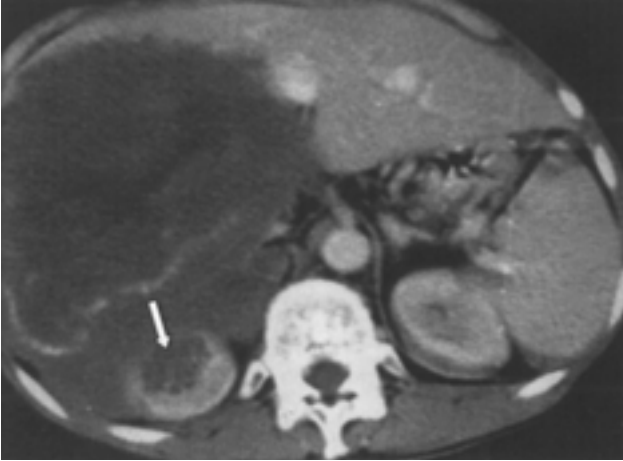
Resim 1. Sağ ve sol akciğer alt lob bazal segmentlerde non-kalsifiye, düzgün konturlu nodüler lezyonlar (Oklar)



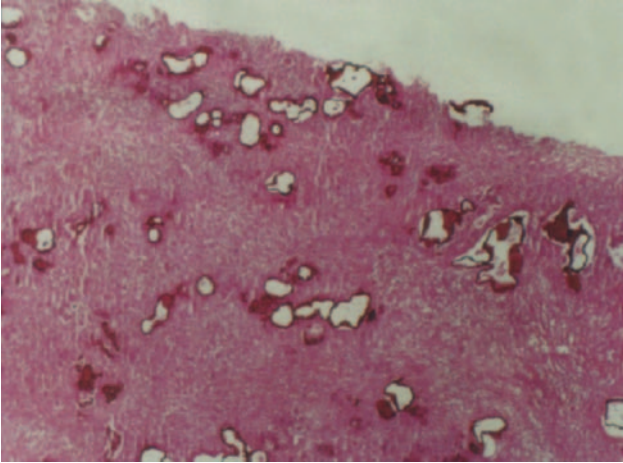
Resim 2. Karaciğer sağ lobun tümünü, sol lobun medial segmenti ve kaudat lobu tutan 16x15x18 cm boyutlarında hipodens kitle görülmektedir. Kitle içinde punktata, konglomere ve lineer kalsifikasyonlar (beyaz ok), ayrıca kitlenin santralinde nekrozu simgeleyen hipodens alan dikkati çekmektedir (saydam ok)

Persistan eozinofili bulunan hastada pozitif serolojik bulgular ve tomografide karakteristik kalsifikasyon özellikleriyle ön planda karaciğerin alveolar hidatik hastalığı düşünüldü. Diagnostik materyal yeterliliği açısından ince iğne yerine 1.6 mm'lik karaciğer biyopsi iğnesiyle, rüptür veya olası bir peritoneal yayılıma meydan vermemek amacıyla dış 2 cm'lik konturu normal karaciğer dokusunun yaptığı anteriorda sağ subkostal bölgeden perkütan karaciğer biyopsisi gerçekleştirildi. Elde edilen histolojik kesitlerde, geniş nekroz alanları arasında değişik çaplarda, düzensiz görünümlü kistik oluşumlar ve bu kistik yapıları dö-

şeyen laminer membranlar görüldü. PAS boyama yöntemiyle laminer membranlar pozitif boyanarak daha belirgin şekilde gösterildi (Resim 4, 5). Kesitlerde ayrıca fokal kalsifikasyon odakları ve bir periportal alanda belirgin fibrozis izlendi.

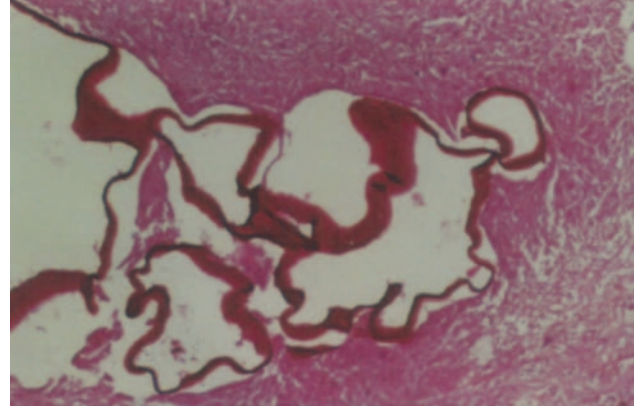


Resim 3. Sağ böbrek üst polde alveolar hidatik invazyona ilişkin nodüler lezyon görülür (Okla işaretli)



Resim 4. Nekrotik karaciğer dokusunun içinde değişik çapta Echinococcus alveolaris kistleri (PAS, x100)

Bu histopatolojik bulgularla alveolar hidatik hastalığı tanısı konulan hastada karaciğerin büyük bir bölümünün tutulmuş olması ve ekstrahepatik lezyonların varlığı nedeniyle cerrahi yaklaşım uygun görülmedi ve oral yolla günde 2 kez 400mg albendazol tedavisi başlandı. Hasta halen tedavisinin 4. ayında semptomları kısmen azalmış olarak izlenmektedir.



Resim 5. PAS boyası ile pozitif boyanma gösteren laminer membran (PAS, x200)

TARTIŞMA

Alveolar hidatik hastalık, bir sestod olan *EM*'nin larva formlarının bu parazit için ara konak olan insanda oluşturduğu bir infestasyondur. Bu parazitin yaşam çevriminde kesin konak olarak tilkiler, kızak köpekleri ve bazen evcil köpek ve kediler yer almakta, ara konak ise tarla faresi gibi küçük kemirgenler ve bazen de suboptimal bir konak olarak insandan oluşmaktadır. İnsan karaciğeri larvanın gelişimi için elverişli koşulları sağlamadığı için larvalar sürekli proliferatif fazda kalarak karaciğer içinde alveolar veya multiloküler tipte kistler oluştururlar. Kistlerin germinal membranı dışarıya doğru 2-5 mm büyüklükte alveollere benzeyen mikroveziküller şeklinde tomurcuklanarak bulunduğu dokuyu infiltrate etmekte ve giderek yayılım göstermektedir (1-3).

Diffüz olarak büyüyen ve geliştikçe zamanla santral kısmında nekroz ortaya çıkan kitle, yavaş gelişen bir hepatosellüler karsinom gibi seyir gösterir. Primer yerleşimi karaciğerin özellikle sağ lobe olmakla birlikte, lezyon doğrudan invazyon yoluyla veya hematogen yolla metastazlar yaparak akciğerlere, daha ender olarak da periton, beyin, dalak, lenfoid doku ve böbreklere yayılabilirler. Karaciğerde ağır harabiyet gelişene dek ya da biliyer/vasküler invazyonlar ortaya çıkana dek hastalık sessiz kalabilir (1, 2). Sunulan olguda da karaciğer içinde 18 cm'lik bir büyüklüğe ulaşan bir kitleye rağmen semptomların başlangıcı yalnızca bir yıl öncesine dayanmaktadır.

Hastamızda saptanan bilgisayarlı tomografi bulguları literatürde tanımlanan hepatik alveolar ekinokokkozise ilişkin özelliklerle uyum göstermektedir (8-13). Karaciğerde keskin sınırlı olmayan, heterojen, coğrafik konturlu infiltrasyonlar

malign tümörlerden ayırt edilemeyebilir. Kitlenin genellikle santral bölümü nekrozdan dolayı hipodens görülebilir, kontrast madde injeksiyonundan sonra kitlede kontrast tutulumu izlenmez. Kitle sıklıkla karakteristik kalsifikasyonlar gösterir, bunlar punktat biçimde olup, 2-5 mm'lik multipl kalsifiye halkalar şeklinde izlenebilir, ya da konglomere veya kitlenin periferinde plaklar şeklinde görülebilir. Kitlenin karaciğer içindeki vasküler veya biliyer sisteme invazyonu sonucunda portal hipertansiyon veya biliyer obstrüksiyon gelişebilir. Sezgin ve arkadaşlarının bir olgu serisinde biliyer obstrüksiyon gelişen hastalarda endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi yoluyla biliyer drenajın hastalığın geç evrelerinde bile etkin bir şekilde sağlanabildiği bildirilmiştir (11). Merkle ve arkadaşlarının bir serisinde karaciğerin tüm olgularda tutulduğu, diyaframın %32, retroperitoneal alanın %42 oranında atake olduğu belirtilmiştir (10). Yine bu seride karaciğer sağ lobunun %65 oranında tutulmuş, kalsifikasyonların %92, kistik yapıların %50, kolestazisin %54 oranında bulunduğu gözlenmiştir. Bizim olgumuzda tanımlanan karaciğer lezyonlarına ek olarak, diyaframın da tutulduğu ve her iki akciğerde bu sestodla ilişkili olduğu düşünülen metastatik lezyonların bulunduğu görülmüştür. Ayrıca alveolar hidatik hastalıkta sürrenal bez ve böbrek tutulumu çok ender görülmekte olup, olgumuzda radyolojik olarak bu organların da invazyona uğradığı ortaya konmuştur. Sunulan hastada kreatinin klirensi azalmış olup, nefritik düzeyde bir proteinüri saptanmıştır. Tomografide karaciğerdeki kitlenin VKİ'yi hepatik ve renal seviyede belirgin kompresyona uğratması ve olgumuzda gösterilememiş olsa da kronik alveolar hidatik hastalıkta oluşan immün komplekslerin nefropatiye yol açabildiği gözlemi (14), hastamızda mevcut renal işlev bozukluğunun olası diğer nedenleri arasında sayılabilir.

Persistan eozinofili bulunan hastamızda pozitif serolojik bulgular ve tomografide karakteristik kalsifikasyon özellikleriyle ön planda karaciğerin alveolar hidatik hastalığı düşünüldü. Hastaya yapılan perkütan karaciğer biyopsisinde saptanan bulgular karaciğerin alveolar hidatik hastalığının literatürde bildirilen histopatolojik özellikleriyle uyumlu bulundu (15). Alveolar hidatik hastalığın histopatolojik bulguları şu şekilde özetlenebilir; karaciğer lezyonları multiloküler, nekrotik, kistik kavite şeklinde olup, kavite içinde kalın macun kıvamında materyal bulunur. Çevresinde

fibröz duvar görülmez. Histolojik olarak, düzensiz kistlerde laminer membran bulunmakla birlikte nukleuslu germinal membran yada protoskoleks bulunmaz. Genellikle fragmente olan laminer membran PAS boyası ile boyanır. Çevrede nötrofil, eozinofil lökositleri içeren granülomatöz reaksiyon ya da nekroz, fibrozis veya fokal kalsifikasyon bulunabilir (15, 16). Karaciğerin alveolar hidatik hastalığının tanısı genellikle ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntülemeyi kapsayan radyolojik yöntemlerle ve serolojik bulgularla konulabilmektedir. Ancak radyolojik bulguların diagnostik olmadığı ve %10-15 olguda olduğu gibi serolojik belirteçlerin yetersiz kaldığı durumlarda tanı karaciğer biyopsisiyle de konulabilir (1-3). Çiftçioğlu ve arkadaşları 14 hepatik alveolar kistli hastada ince iğne biyopsisi ve tru-cut yöntemiyle elde edilen biyopsi materyalleriyle histolojik tanının konulabildiğini göstermişlerdir (16). Ayrıca alınan karaciğer biyopsi materyalinde polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle echinococcus alveolarise ait m-RNA (haberci RNA)'nın varlığı gösterilebilmiştir (17).

Alveolar hidatik hastalıkta tedavi mümkün olduğunca kitlenin tümünün cerrahi olarak çıkartılmasıdır. Non rezektabl olguların % 90'ı 10 yıl içinde kaybedilmektedir. Beş yıl süreyle veya yaşam boyu albendazol (800mg/gün) veya mebendazol (40mg/kg/gün) parazitini çoğaltmasını durdurup, sağkalım süresini arttırmaktadır, ancak larval doku tümüyle yok edilememektedir (1, 2). Karaciğerin büyük bölümünün invazyona uğradığı ve ekstrahepatik tutulumun bulunmadığı olgularda karaciğer transplantasyonu da bir diğer seçenek olarak bildirilmiştir. Karaciğer transplantasyonu uygulanmış 47 hastalık bir seride 5 yıllık sağkalımın %71 olduğu, rekürrensler dışarıda tutulduğunda bu oranın %58'e düştüğü belirtilmiştir (18). Ayrıca alfa ve gamma interferon kullanımının hastalığın progresyonunu durdurduğunu ortaya koyan hayvan ve klinik çalışmaları bildirilmiştir (19, 20). Olgumuzda karaciğerin % 80-85'ini kaplayan alveolar invazyon ve ekstrahepatik multiorgan tutulumu nedeniyle cerrahi rezeksiyon ya da karaciğer transplantasyonunun aktüel bir terapötik seçenek olmadığı düşüncesiyle, peroral günde iki kez 400 mg albendazolden oluşan medikal tedavi başlanılmıştır. Hasta halen tedavisinin 4.ayı içerisinde olup, semptomları kısmen gerilemiş olarak periyodik kontrollerle izlenmektedir.

Sonuç olarak, gerek klinik ve radyolojik, gerekse de biyokimyasal verileriyle yavaş seyirli bir hepatic tümörle karışabilecek bu olgu aracılığıyla, karaciğerde kistik olmayan solid kitlelerin ayırıcı tanısında EM'ye bağlı karaciğerin hidatik hastalığı-

nın da anımsanmasının gerektiği vurgulanmıştır. Bu ayırım, söz konusu parazitin Türkiye'deki sıklığı ve coğrafik dağılımına ilişkin veriler ışığında daha da önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Craig P. *Echinococcus multilocularis*. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 437-44.
2. Eckert J, Deplazes P. *Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern*. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 107-35.
3. McManus DP, Zhang W, Li J, et al. *Echinococcosis*. *Lancet* 2003; 362: 1295-304.
4. Altıntaş N. *Cystic and alveolar echinococcosis in Turkey*. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; 92: 637-42.
5. Akınoğlu A, Demiryürek H, Güzel C. *Alveolar hydatid disease of the liver: a report on thirty-nine surgical cases in eastern Anatolia, Turkey*. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 182-9.
6. İbrahim Özbek. *Ekinokokkus Alveolaris Parazitliği (13 Olgu)*. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 1995; 1: 140-3.
7. Uysal V, Paksoy N. *Echinococcosis multilocularis in Turkey*. *J Trop Med Hyg* 1980; 89: 249-55.
8. Maier W. *Computed tomographic diagnosis of Echinococcus alveolaris*. *Hepatogastroenterology* 1983; 30: 83-5.
9. Katrancı N, Elmas N, Yılmaz F, et al. *Correlative CT, MRI and histological findings of hepatic Echinococcus alveolaris: a case report*. *Comput Med Imaging Graph* 1999; 23: 155-9.
10. Merkle E, Usadel S, Vogel J, et al. *Alveolar echinococcosis of the liver- computed tomographic findings*. *Aktuel radiol* 1995; 5: 101-5.
11. Sezgin O, Altıntaş E, Sarıtaş Ü, ve ark. *Hepatic alveolar echinococcosis: clinical and radiologic features and endoscopic management*. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 160-7.
12. Akın O, Işıklar I. *Hepatic alveolar echinococcosis. A case report*. *Acta Radiol* 1999; 40: 326-8.
13. Polat K, Öztürk G, Aydın B, et al. *Images of interest. Hepatobiliary and pancreatic: alveolar hydatid disease*. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 319.
14. Ali- Khanz, Rausch RL. *Demonstration of amyloid and immunocomplex deposits in renal and hepatic parenchyma of Alaskan alveolar hydatid disease patients*. *Ann Trop Med Parasitol* 1987; 81: 381-92.
15. Lucas SB. *Other viral and infectious diseases and HIV related liver disease*. In: MacSween RNM, Burt AD Portmann BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP, eds. *Pathology of the Liver*. 4th ed. Churchill Livingstone: Hong Kong, 2002: 363-414.
16. Çiftçioğlu MA, Yıldızan MI, Akçay MN, et al. *Fine needle aspirati-on biopsy in hepatic Echinococcus multilocularis*. *Acta Cytol* 1997; 41: 649-52.
17. Kern P, Frosch P, Helbig M, et al. *Diagnosis of Echinococcus multilocularis infection by reverse-transcription polymerase chain reaction*. *Gastroenterology* 1995; 109: 596-600.
18. Bresson-Hadni S, Koch S, Miguet JP, et al. *Indications and results of liver transplantation for Echinococcus alveolar infection: an overview*. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 231-8.
19. Godot V, Harraga S, Podoprigora G, et al. *IFN alpha-2a protects mice against a helminth infection of the liver and modulates immune responses*. *Gastroenterology* 2003; 124: 1441-50.
20. Jenne L, Kilwinski J, Radloff P. *Clinical efficacy of and immunologic alterations caused by interferon gamma therapy for alveolar echinococcosis*. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 492-4.