

# Multipli recidivirajući jetreni apscesi u imunodeficientnog bolesnika

Vesna MAĐARIĆ, dr. med.,  
specijalist infektolog  
Nevenka BUJIĆ, dr. med.,  
specijalist infektolog  
Gordana KOLARIC SVIBEN, dr. med.,  
specijalist infektolog  
Ljiljana MIŠIĆ MAJERUS, prim., dr. med.,  
specijalist infektolog

Opća bolnica "Dr. Tomislav Bardek"  
Djelatnost za infektivne bolesti  
Ž. Selinger bb, Koprivnica

## Ključne riječi

multipli recidivirajući jetreni apscesi  
imunodefijencija

## Key words

multiple recurrent liver abscesses  
immunodeficiency

Primljeno: 2011-07-06

Received: 2011-07-06

Prihvaćeno: 2011-09-22

Accepted: 2011-09-22

## Uvod

Apsces jetre još uvijek predstavlja veliki klinički, dijagnostički i terapijski problem, osobito ako se radi o recidivirajućim multiplim jetrenim apscesima [1]. U SAD-u incidencija jetrenih apscesa je 8 – 15 slučajeva na 100 000 bolesnika, a u 0,3 % – 1,4 % slučajeva otkriju se tijekom obdukcije [2]. Dva puta češći su u muškaraca nego u žena, najčešće u životnoj dobi između 40 i 60 godina [3]. Komorbiditet drugih bolesti, kao što su infekcije bilijarnog i intestinalnog trakta, jetrena ciroza, diabetes melitus, maligne bolesti i imunodefijencije, predstavljaju značajan rizik za nastanak jetrenih apscesa [4]. Najčešće su posljedica infekcije bilijarnog trakta i tada su obično multipli, u 90 % slučajeva smješteni u oba jetrena režnja. Na drugom mjestu uzroka nastanka jetrenih apscesa su uzročnici in-

Prikaz bolesnika

Multipli recidivirajući jetreni apscesi su rijedak klinički entitet koji može predstavljati veliki dijagnostički i terapijski problem. Prikazali smo bolesnika koji je zbog septičnog stanja i recidivirajućih multiplih jetrenih apscesa u periodu od 1999. – 2007. god. višekratno liječen u više općih i kliničkih bolnica u Hrvatskoj. Učinjenom dodatnom imunološkom obradom dokazana je u prvom redu smanjena mikrobicidna aktivnost granulocitnih i monocitnih fagocita. U našem radu pokazali smo da se kod recidivirajućih multiplih apscesa jetre mora misliti na poremećaje u procesu fagocitoze, te je u takvih bolesnika u prvom redu potrebno uraditi funkcionalne testove fagocitoze, ali i T- i B-limfocita i NK-stanica. Primjena intravenskog imunoglobulina, koji ima ulogu u stimulaciji respiratornog praska i posljedično mikrobicidne aktivnosti, može smanjiti broj recidiva i povoljno utjecati na tijek bolesti.

## Multiple recurrent liver abscesses in an immunodeficient patient

Case report

Multiple recurrent liver abscesses are uncommon clinical entity that can represent a significant diagnostic and therapeutic problem. We describe a patient who was, due to septic conditions and recurrent multiple hepatic abscesses, repeatedly treated in a number of general and clinical hospitals in Croatia in the period from 1999 to 2007. Additional immunological tests demonstrated a reduced microbicidal activities of granulocytes and monocytic phagocytes. Our paper shows that in patients with multiple recurrent liver abscesses, possible deficiencies in the process of phagocytosis have to be considered, and functional tests of phagocytes, T- and B-lymphocytes as well as NK-cells need to be performed. The administration of intravenous immunoglobulin, which has a role in stimulating the respiratory burst activity and, consequently, microbicidal phagocytic activity, can reduce the number of relapses, and favorably affect the course of disease.

testinalnih infekcija koji sustavom vene porte mogu dospjeti u jetru [5]. Uzročnici mogu biti endogena anaerobna i/ili aerobna mikroflora bilijarnog i probavnog trakta bolesnika, *Escherichia coli* (33 %), *Klebsiella pneumoniae* (18 %), *Bacteroides species* (24 %) i drugi, dok se u više od 50 % slučajeva ne uspije dokazati uzročnik [1, 6, 7]. Mortalitet u bolesnika s jetrenim apscesom je 11 % – 31 %, a osobito je visok u bolesnika s multiplim jetrenim apscesima, bilijarnom opstrukcijom i imunodefijencijom 30 % – 40 % [4, 8, 9]. *Listeria monocytogenes* kao intracelularni patogen, rijetki je uzročnik jetrenih apscesa u odraslih osoba, a pojavnost je češća u imunodeficientnih bolesnika, bolesnika s kroničnim bolestima, starije životne dobi te u trudnica [10, 11]. Bolesnici s deficitom u staničnoj imunosti i fagocitozi predisponirani su za infekcije s intracelularnim uzročnicima, a klinička slika karakteri-

zirana je ranom diseminacijom infekcije kao što su multipli apscesi [12].

U ovom radu je prikazan odrasli bolesnik koji je zbog učestalih prijema u bolnicu u septičnom stanju s recidivirajućim jetrenim apscesima duže vrijeme predstavljao klinički, dijagnostički i terapijski problem. Tijekom dugotrajne obrade dokazana je u prvom redu smanjena monocitna i granulocitna mikrobicidna aktivnost, a broj recidiva je smanjen uvođenjem terapije intravenskim imunoglobulinom.

## Prikaz bolesnika

Bolesnik je rođen 1947. godine, po zanimanju trgovac, oženjen, otac dvije kćeri. Do 1999. godine bio je uglavnom zdrav. Živi u okolici Ludbrega, nema domaćih životinja, a često zbog nabavke robe putuje u Mađarsku. Otac mu je umro od karcinoma debelog crijeva. U razdoblju od 1999. do 2007. god. bolesnik je zbog simptoma sepse i multiplih jetrenih apscesa u više od tridesetak navrata bolnički liječen u više općih i kliničkih bolnica u Hrvatskoj (Opća bolnica u Varaždinu, Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, Zavod za kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Zagreb i Infektološki odjel Opće bolnice u Koprivnici). U jednoj od hospitalizacija bio je i apendektomiran. Tijekom brojnih hospitalizacija liječen je različitim kombinacijama antibiotika i različito dugo, od šest tjedana do šest mjeseci.

Klinička slika kod primitka gotovo je uvijek bila s istim simptomima: nagli početak bolesti, opća slabost, prostracija, febrilitet do 40 °C, zimica, tresavica. Klinički status uglavnom je bio uredan, osim lagano povećane jetre i bolne osjetljivosti pod desnim rebranim lukom. Rutinski laboratorijski nalazi kretali su se: sedimentacija eritrocita do 100 mm/sat, C reaktivni protein (CRP) 200–400 mg/L, broj leukocita u uzorku periferne krvi (L)  $15,0–25,0 \times 10^9$ , u diferencijalnoj krvnoj slici (DKS) do 30 % nesegmentiranih granulocita. Jetreni testovi, elektroforeza proteina, imunoelatroforeza, kao i svi drugi rutinski laboratorijski testovi u većini slučajeva bili su uredni. Mikrobiološka dijagnostika svih dostupnih bioloških materijala (hemokulture, urinokulture, likvor, obrisci) uvijek je bila negativna. Učinjena UZV ili CT pretraga abdomena obično je već trećeg dana bolesti ukazivala na postojanje multiplih apscesa jetre. U nekoliko navrata učinjena je punkcija jetre s nalazima koji su ukazivali na upalu (u razmazima su se vidjeli hepatociti, granulociti i gnojna tjelešca), a nalaz biopsije jetre odgovarao je kroničnom hepatitisu s umjerenim poremećajem arhitekture. Osim rutinske laboratorijske i rentgenološke dijagnostike, tijekom brojnih hospitalizacija učinjene su sljedeće aparturne pretrage: CT mozga, endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija, scintigrafija cijelog tijela (Ga-67), transrektalni UZV prostate, UZV srca, RTG paranazalnih sinusa, intravenska biligrafija, kompletna endoskopija probavnog trakta, punkcija

koštane srži. Od seroloških pretraga rađeno je dokazivanje specifičnih protutijela na sljedeće uzročnike: borelije, leptospire, HIV, treponeme, koksije, jersinije, salmonele, lišmenije i viruse hepatitisa A, B i C. Također je urađen tuberkulinski test.

Od imunoloških pretraga tijekom obrade u KBC-u Zagreb su urađene: ukupni komplement, komponente komplementa C3 i C4, antistreptolizinski test, protutijela na alfa hemolizin zlatnog stafilokoka, antinuklearna protutijela, protutijela protiv citoplazmatskih antigena neutrofilnih granulocita, antimitohondrijska protutijela, protutijela na glatku muskulaturu. Svi učinjeni nalazi višekratno su ponavljani i bili uredni, osim serološke obrade na *L. monocytogenes* koja je u jednom od tri seruma uzeta u razdoblju od dva dana tijekom 2001. bila testom aglutinacije granično pozitivna na H antigen i pozitivna na O antigen. Kasnije su testovi aglutinacije bili negativni, dok su testovi imunofluorescence rađeni u razdoblju od 2001. do 2010. god. pokazivali varijabilne rezultate s perzistencijom uglavnom IgG 1/2a, što može govoriti o prethodnoj infekciji listerijom.

Tijekom 2006. god. u sklopu obrade na Infektološkom odjelu OB Koprivnica učinjena je dodatna imunološka obrada tijekom koje je nađen blaže snižen postotak limfocita B (CD3-/CD19+), NK-aktivnost, te granulocitna i monocitna mikrobicidnost, što je upućivalo na disfunkciju komponenti prirodne imunosti, u prvom redu procesa fagocitoze, a mogući i disfunkciju imunoreakcija posredovanih antitijelima. U konzultaciji s kliničkim imunologom liječenje bolesnika je nastavljeno mjesečnom primjenom intravenskog imunoglobulina i povremeno antimikrobnom profilaksom. Novi pristup liječenju smanjio je učestalost recidiva multiplih jetrenih apscesa do jedanput na godinu te značajno poboljšao kvalitetu života bolesnika.

## Rasprava

U literaturi su rijetki prikazi bolesnika s multiplim, recidivirajućim jetrenim apscesima. Prikazom našeg bolesnika željeli smo ukazati na kliničke, dijagnostičke i terapijske dileme u liječenju ovakvih bolesnika. Radilo se o prethodno zdravom, mlađem muškarcu koji je od 1999. godine višekratno hospitaliziran u različitim bolničkim ustanovama gotovo uvijek s istom kličkom slikom bolesti. Sveobuhvatno učinjenom dijagnostikom nije se našlo ishodište infekcije koja bi uzrokovala pojavnost septičnog stanja s multiplim jetrenim apscesima, a inicijalno u bolesnika nisu rađeni funkcijski testovi u smislu dokazivanja defekata fagocitoze. Prema literaturnim podacima, multipli apscesi jetre najčešće se povezuju s infekcijom bilijarnog trakta, no radiološka obrada bilijarnog trakta učinjena u više navrata bila je urednog nalaza [5]. U patogenezi nastanka jetrenih apscesa, osim iz bilijarnog trakta, bakterije mogu dospjeti u jetru iz intestinalnog trakta

putem portalne vene, ili putem hepatalne arterije tijekom septikemije s ishodištem najčešće iz srca (endokarditis). Zbog sumnji na intestinalno ishodište učinjena je kompletna endoskopska obrada gastrointestinalnog trakta, a bolesnik je 1999. god. i apendektomiran. Ultrazvučna obrada srca učinjena u više navrata bila je uredna. Također, opsežnim mikrobiološkim pretragama nisu dokazani uzročnici apscesa. Serološki testovi granično pozitivni na *L. monocytogenes* nisu bili od dijagnostičkog značenja za dokazivanje akutne infekcije, iako govore o mogućem kontaktu s ovom intracelularnom bakterijom u prošlosti. Infekcija uzrokovana *L. monocytogenes* češće se javlja u bolesnika s imunodeficijencijom ili kroničnim bolestima, a u jetru najčešće dospijeva sustavom vene porte nakon kolonizacije crijeva putem kontaminiranih namirnica. Infekcija listerijom u jetri se može manifestirati kao solitarni apsces, multipli apscesi ili hepatitis [11, 13]. Grupa autora je 2002. god. eksperimentalno na mišjem modelu razjasnila značaj jetre u obrani domaćina od bakterija koje sustavom vene porte dospijevaju u jetru koristeći *L. monocytogenes* kao patogena koji se razmnožava intracelularno. Istraživanjem je dokazano da tkivni makrofagi u jetri (Kupfferove stanice) imaju ključnu ulogu u eliminaciji dospjelih bakterija, no ovaj učinak direktno ovisi o mikrobicidnoj aktivnosti monocita, granulocita i njihovoj sposobnosti ingestije [16]. Dok stanice prirodne imunosti (makrofagi-monociti, granulociti, prirodne ubilačke (engl. *natural killer* – NK) stanice) imaju ključnu ulogu u kontroli rane faze infekcije listerijom, specifična imunost posredovana T- ili B- limfocitima osigurava učinkovitu obranu tijekom ponovnih infekcija [17]. Nalazi u našeg bolesnika su ukazali prije svega na stečeni deficit u staničnoj, a djelomično i humoralnoj imunosti. Na deficit u staničnoj imunosti upućivali su testovi funkcionalnih svojstava granulocita, monocita i NK stanica koji su pokazali poremećaj mikrobicidne i NK-aktivnosti, dok je na mogući deficit u humoralnoj imunosti ukazivao nešto snižen postotak limfocita B. Dokazana imunodeficijencija bila je razlogom recidiva kliničke slike multiplih jetrenih apscesa te smo krajem 2006. godine liječenje u bolesnika započeli s kontinuiranom mjesečnom primjenom intravenskog imunoglobulina i povremeno antimikrobnom profilaksom. Prethodno je pokazano da primjena intravenskog imunoglobulina može pojačati antibakterijsku aktivnost fagocita kroz direktnu stimulaciju respiratornog praska i na taj način potaknuti učinkovitu mikrobicidnu aktivnost fagocita [18]. Ovaj terapijski pristup značajno je smanjio broj recidiva i poboljšao kvalitetu života bolesnika.

## Zaključak

Naš rad pokazuje da se kod recidivirajućih multiplih apscesa jetre mora misliti i na poremećaje u procesu fa-

gocitoze te je u takvih bolesnika u prvom redu potrebno uraditi funkcionalne testove fagocitoze, ali i limfocita T, B i NK-stanica. Primjena intravenskog imunoglobulina može smanjiti učestalost recidiva i povoljno utjecati na tijek bolesti.

## Literatura

- [1] Branum G, Tyson G, Branum M, Meyers W. Hepatic abscess. Changes in etiology, diagnosis, and management. *Ann Surg* 1990; 212(6): 655–62.
- [2] Greenstein A, Lowenthal D, Hammer G, Schaffner F, Aufse A Jr. Continuing changing patterns of disease in pyogenic liver abscess: a study of 38 patients. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 217–26.
- [3] Kandel G, Marcon N. Pyogenic liver abscess: new concepts of an old disease. *Am J Gastroenterol* 1984; 79(1): 65–71.
- [4] Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman R. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1654–59.
- [5] Pitt H. Pyogenic hepatic abscesses. U: Schiff E, Sorrell M, Maddrey W, ur. *Schiff's Diseases of the Liver*, 8.izd. Philadelphia: Lippincott Raven, 1999., str. 1515–26.
- [6] Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*, 10. izd. Oxford: Blackwell Scientific 1997., str. 497–501.
- [7] Gyorffy E, Frey C, Silva J Jr, McGahan J. Pyogenic liver abscess. Diagnostic and therapeutic strategies. *Ann Surg* 1987; 206(6): 699–705.
- [8] Schiff E, Pick N, Oliven A, Odeh M. Multiple liver abscesses after dental treatment. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 369–71.
- [9] Mabrouk B, Anis C, Khlaf Bouazis N i sur. Multiple pyogenic liver abscess. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (18): 2962–63.
- [10] Nieman R, Lorber B. Listeriosis in adults: a changing pattern. Report of eight cases and review of the literature, 1968–1978. *Clin Infect Dis* 1980; 2: 207–27.
- [11] Todd I, Travis D, Dee R, Nieman E. Liver abscess due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 267–9.
- [12] Timothy A, Sullivan K. Infections in patients with inherited defects in phagocytic function. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(4): 597–621.
- [13] Bubonja M, Vučković D, Rubeša Mihaljević R, Abram M. Činitelji bakterije i domaćina u patogenezi listerioze. *Medicina* 2007; 43: 15–20.
- [14] Manian F. Liver abscess due to *Listeria monocytogenes*. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 841–2.
- [15] Wing E, Gregory S. *Listeria monocytogenes*: clinical and experimental update. *J Infect Dis* 2002; 185: 18–24.
- [16] Gregory S, Wing E. Neutrophil Kupffer cell interaction: a critical component of host defenses to systemic bacterial infections. *J Leukoc Biol* 2002; 72: 239–48.
- [17] Batinić D. Laboratorijska dijagnostika imunodeficijencijskih sindroma. *Pediatr Croat* 2005; 49 (Supl 1): 39–47.
- [18] Marodi L, Kalmar A, Karmazsin L. Stimulation of the respiratory burst and promotion of bacterial killing in human granulocytes by intravenous immunoglobulin preparations. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 164–169.