

Idatidosi umana: recenti acquisizioni e descrizione di quattro casi pediatrici a sede inusuale

Human hydatidosis: advances and report of four paediatric cases with unusual presentation

Salvatore Giordano¹, Carlo Acierno², Mario Milazzo³, Roberto Nasta², Maria Concetta Celauro¹, Giuliana Troia¹, Francesco Scarlata¹

¹Istituto di Patologia Infettiva e Virologia dell'Università di Palermo, Italy;

²U.O. Chirurgia Pediatrica, ARNAS Civico "Di Cristina Ascoli", Palermo, Italy;

³U.O. Chirurgia Pediatrica, P.O. "E. Albanese", Palermo, Italy

INTRODUZIONE

L'idatidosi umana è una patologia di frequente riscontro in Italia, particolarmente nelle regioni centro-meridionali ed insulari. Negli ultimi venti anni importanti novità nell'epidemiologia e nell'approccio diagnostico e terapeutico hanno profondamente innovato le conoscenze relative a tale infestazione.

L'unica forma di idatidosi umana presente in Italia è quella conseguente all'impianto dello stadio larvale di *Echinococcus granulosus*, con l'inserimento accidentale dell'uomo (ospite paratenico) in un ciclo biologico che ha l'ospite definitivo in cane e canidi selvatici e l'ospite intermedio naturale negli erbivori.

Oggi è possibile distinguere cinque sottospecie (morfologicamente e geneticamente diverse) di *E. granulosus*, con preferenzialità d'ospite rispettivamente per ovicaprini, bovini, suini, cervidi ed equini. Di tali sottospecie, la suina e l'equina presenterebbero una patogenicità per l'uomo assente o molto scarsa [1]. Pertanto, considerando altresì la frequente sterilità delle cisti nei bovini, è la sola infestazione degli ovicaprini a rivestire un ruolo epidemiologico fondamentale per l'idatidosi umana.

Nonostante l'obbligatorietà sia dell'esame ispettivo per idatidosi delle carni macellate che della notifica dell'infezione umana, non disponiamo di dati attendibili sulla diffusione dell'infestazione in Italia.

In Sicilia, che storicamente dopo la Sardegna è una delle regioni italiane più colpite, dati in parte inediti di fonte Assessorato Regionale alla Sanità

indicherebbero un trend di prevalenza nettamente discendente negli ovicaprini macellati, dal 18,9% del 1978 al 9,5 del 1984 fino al 3,85 degli ultimi dati disponibili (anno 2002) [2].

In campo umano le valutazioni di ordine epidemiologico sono ancora più complesse, innanzi tutto in quanto la gran parte delle diagnosi vengono effettuate in ambiente chirurgico o, in epoca più recente, internistico, laddove, diversamente dai reparti di Malattie Infettive, non vi è l'abitudine alla notifica delle malattie da infezione. D'altra parte, seppure i registri chirurgici mostrino la continuazione di un trend ormai datato di progressiva riduzione degli interventi per idatidosi, la possibilità da un ventennio a questa parte di terapie alternative alla chirurgia consente a molti (quanti?) casi di idatidosi di rinviare o di sfuggire definitivamente all'intervento chirurgico. Inoltre, il miglioramento degli standard igienici degli allevamenti, con l'interruzione, in molte realtà, del ciclo pecora-cane da pastore, potrebbe essere bilanciato dall'enorme incremento delle famiglie (oggi più del 20%) che posseggono uno o più cani, essendo d'altra parte da tempo nota l'esistenza di un ciclo urbano dell'idatidosi attraverso le frattaglie per cani in vendita nelle macellerie [3]. In campo diagnostico l'enorme diffusione dell'ecografia, in particolare epatica, e di altre metodiche di diagnostica per immagini, consente oggi la casuale individuazione di cisti idatidee del tutto asintomatiche, molte delle quali probabilmente sarebbero rimaste a lungo misconosciute.

Per quanto concerne la sede della cisti, nell'ormai datata *Indagine Epidemiologica Nazionale sull'Idati-*

dosi (1980-1984), il fegato (70%) era seguito a distanza dal polmone (20%) e dal peritoneo (5%), rimanendo complessivamente appena un 5% di idatidiosi a carico di altri organi [2].

Sebbene le singole casistiche chirurgiche oggetto di pubblicazione in epoca più recente risentano della "specializzazione" dell'U.O. (chirurgia generale, addominale, toracica, etc.), si ha comunque la percezione di un aumento percentuale delle localizzazioni epatiche, in conseguenza con ogni probabilità del larghissimo impiego dell'ecografia epatica nella diagnostica delle patologie epatobiliari. Ed a proposito delle possibilità di diagnosi biologica in presenza di formazioni cistiche le cui caratteristiche di imaging non ne consentano l'inquadramento eziologico, giova ricordare che, benché tecniche storiche di diagnosi biologica dell'idatidiosi quali l'intradermo-reazione di Casoni o la sierodiagnosi di Ghedini siano state da tempo sostituite da metodiche più soddisfacenti in termini di sensibilità e di specificità, anche con tali ultime metodiche la presenza di anticorpi sierici dosabili (così come d'altra parte ipereosinofilia, IgE totali e sintomatologia sistemica) dipende dalla permeabilità della parete cistica e della maggiore o minore sensibilizzazione nei confronti di antigeni presenti nel liquor idatideo. Le metodiche oggi utilizzate nell'immunodiagnostica routinaria sono l'emoagglutinazione indiretta, l'ELISA, l'IFI e, presso laboratori di riferimento, anche l'immunoelettroforesi e l'immunoblotting [4]. Al fine di migliorare il valore predittivo del risultato, è raccomandato l'impiego simultaneo di due o più metodiche. I test immunoenzimatici presentano una sensibilità complessivamente più elevata nei pazienti con idatidiosi epatica (dall'80 al 100% nelle diverse casistiche), rispetto alla polmonare (50-56%) e ad altre sedi (25-66%) [5].

La determinazione semi-quantitativa degli anticorpi specifici della classe IgE (test meno sensibili degli altri, volti a determinare IgG o Ig totali), effettuata con una recente metodica ELISA a cattura, trova invece particolare indicazione nel follow-up del paziente sottoposto ad intervento chirurgico o a terapie alternative [6].

Un contributo non trascurabile nel tracciare le tappe biologiche delle cisti idatidee e nel fornire così riferimenti per l'interpretazione dei tests sierologici e per le scelte terapeutiche hanno dato le diverse classificazioni ecografiche delle cisti idatidee, a partire da quella molto semplice formulata nel 1981 del gruppo di Gharbi che distingue cisti a contenuto fluido con ecorinforzo della parete posteriore (*Tipo I*) ed eventuale galleggia-

mento della membrana (*Tipo II*); cisti plurisetate o con cisti figlie (*Tipo III*); cisti a contenuto eterogeneo (*Tipo IV*); cisti a guscio calcifico (*Tipo V*) [7]. Nel corso dell'ultimo ventennio, inoltre, si sono andate affermando importanti novità nell'approccio terapeutico, sotto forma di terapie che per alcuni pazienti possono rappresentare una alternativa alla chirurgia, per molti altri, complementari all'intervento chirurgico, riducono l'incidenza delle recidive.

L'intervento chirurgico di cistectomia e pericistectomia è, infatti, spesso di notevole impegno in relazione agli stretti rapporti del pericistio con grossi vasi ed organi vitali. È inoltre gravato da percentuali di insuccesso biologico (recidiva locale o a distanza) piuttosto elevate (20% in una nostra indagine in Sicilia) [8]. D'altra parte in molti pazienti controindicazioni di sede (alcune localizzazioni encefaliche) o di carattere generale impediscono o controindicano fortemente l'approccio chirurgico.

Dei derivati benzoimidazolici che a partire dagli anni '80 sono stati utilizzati nella terapia medica dell'idatidiosi umana (albendazolo, mebendazolo e flubendazolo), l'albendazolo è sostanzialmente oggi l'unico ad essere impiegato, a causa del più favorevole profilo farmacocinetico e farmacodinamico (buon assorbimento intestinale, soddisfacenti concentrazioni intracistiche, azione antiscolicida anche del principale metabolita, effetti indesiderati modesti e comunque reversibili) (9).

La terapia con albendazolo, valutata secondo i criteri stabiliti dall'OMS, comporterebbe nel 30% dei pazienti la scomparsa della cisti, nel 30-50% segni di involuzione o significativa riduzione di volume, nel 20-40% nessun miglioramento. I risultati migliori si ottengono in presenza di cisti piccole e giovani, verosimilmente per la parete più sottile [10]. Anche se l'OMS ha consigliato l'utilizzo dell'albendazolo alla dose di 10-15 mg/kg/die in due dosi giornaliere per 3 cicli di 4 settimane separate da intervalli di 2 settimane (10-15 mg/kg/die), lavori più recenti indicherebbero una migliore efficacia del trattamento continuo, in assenza di maggiori effetti indesiderati [11].

La chemioterapia è da considerare in ogni caso terapia di elezione nelle localizzazioni epatiche inoperabili, nell'idatidiosi polmonare e peritoneale ed in tutti i pazienti con cisti in due o più organi. L'utilizzo dell'albendazolo nei pazienti per i quali si opta per l'intervento chirurgico o per la PAIR (vedi oltre) è rivolto alla prevenzione dell'idatidiosi secondaria, in considerazione dell'elevata efficacia del farmaco proprio sulle

forme larvali giovani. Di ancor più recente introduzione, promossa da un gruppo di infettivologi italiani all'inizio degli anni '90, è l'altra alternativa alla terapia chirurgica, cioè la puntura ecoguidata della cisti con aspirazione del liquido cistico e sua sostituzione nella misura di 1/3 con sostanze protoscolicide (etanolo al 95% o soluzione salina ipertonica al 15-20%) che vengono a loro volta aspirate dopo 15 minuti (PAIR) [12]. Le conclusioni di una recentissima metanalisi sui dati di letteratura relativi al trattamento combinato PAIR + albendazolo/mebendazolo, suggerirebbero tale approccio terapeutico come terapia di elezione in tutti i casi di echinococcosi epatica non complicata da infezioni secondarie o da fistole biliari nonché in altri casi con insoddisfacente risposta alla sola terapia medica [13].

Idatidosi umana a sede inusuale

Come precedentemente accennato, nel 95% dei casi l'idatidosi è a sede epatica, polmonare o peritoneale. Pertanto nelle regioni dell'Italia centro-meridionale ed insulare, ove l'echinococcosi umana è relativamente frequente, tale patologia è abitualmente presa in considerazione nella diagnostica differenziale in presenza di segni o sintomi riferibili al distretto epato-addominale o al polmone.

Lo stesso spesso non accade in pazienti con cisti a sede rara, ove la possibilità di trovarsi di fronte all'idatidosi e pertanto l'opportunità di ricorrere alle indagini sierologiche in grado di avvalorare il sospetto viene spesso per molto tempo trascurata.

■ CASI CLINICI

Considerato quanto premesso, abbiamo ritenuto utile descrivere quattro casi pediatrici di idatidosi a sede non abituale, osservati presso le U.O. di Chirurgia Pediatrica dell'ARNAS Civico "Di Cristina-Ascoli" e del P.O. "E. Albanese" di Palermo.

1. L.F., maschio, 6 anni - Da 10 giorni dolori addominali diffusi. Routine biochimica ed emocromo nella norma (eosinofili $200/\text{mm}^3$). Ecografia addome: al polo superiore del rene dx formazione cistica (45×42 mm) ad ecostruttura disomogenea per la presenza di setti multipli, aderente al lobo dx epatico, alla vena cava ed alla vena renale. ELISA per anticorpi anti-echinococco positivo. Intervento chirurgico: asportazione del polo superiore del rene dx con resezione pericistica limitata per gli stretti rapporti

con le formazioni venose. Terapia con albendazolo (15 mg/kg/die) dal giorno prima ad un mese dopo l'intervento. Non complicanze post-operatorie.

2. D.R., femmina, 15 anni - Da un mese dolore gravativo all'ipocondrio di dx. Esame emocromocitometrico (eosinofili $90/\text{mm}^3$) e routine biochimica nella norma se si eccettua un modico aumento delle transaminasi. Ecografia addome: presenza di tre formazioni cistiche anecogene, a contenuto relativamente omogeneo, a carico rispettivamente del 6° e 7° segmento epatico (cm 9×8); del lobo epatico di sn (cm 3×3) e del polo superiore del rene di sx (cm 11×10). ELISA per anticorpi anti-echinococco positivo. Intervento chirurgico standard di cistectomia e pericistectomia, preceduto (1 giorno) e seguito (1 mese) da terapia con albendazolo (15 mg/kg/die). Non complicanze post-operatorie.

3. T.E., femmina, 12 anni - Da due mesi anoressia e spasmi addominali ricorrenti. Routine biochimica ed emocromo nella norma (eosinofili $150/\text{mm}^3$). Ecografia: formazione cistica rotondeggiante (diametro cm 5) a contenuto disomogeneo a carico del polo inferiore del rene di dx. ELISA per IgG anti-echinococco positivo. Intervento chirurgico standard di cistectomia e pericistectomia, preceduto (1 giorno) e seguito (1 mese) da terapia con albendazolo (15 mg/kg/die). Non complicanze post-operatorie.

4. R.A., 15 anni - Da tre mesi presenza di tumefazione della dimensione di una piccola noce in sede sopraclavare dx, non dolente, relativamente mobile, ricoperta da cute integra. Da un mese dolori addominali ricorrenti. Routine biochimica nella norma, mentre l'emocromo evidenziava modica ipereosinofilia ($400/\text{mm}^3$). L'ecografia dell'addome e della regione toracica superiore di dx evidenziava una cisti rotondeggiante di cm 7 di diametro in corrispondenza della cupola epatica e di una formazione cistica più piccola (mm 30×17) a carico della porzione inferiore del muscolo sternocleidomastoideo dx, entrambe a contenuto relativamente omogeneo. ELISA per IgG anti-echinococco positivo. Intervento chirurgico standard di cistectomia e pericistectomia, preceduto (1 giorno) e seguito (1 mese) da terapia con albendazolo (15 mg/kg/die). Non complicanze post-operatorie.

■ DISCUSSIONE

Premesso che nella gran parte dei casi le caratteristiche che una formazione cistica presenta

agli esami diagnostici per immagini non consente un preciso orientamento eziologico e che la sensibilità della sierologia non è ottimale, la diagnosi pre-operatoria di idatidosi non sempre è agevole. In sedi rare, inoltre, il sospetto di idatidosi è spesso quanto meno tardivo.

Nei nostri casi la positività della sierologia ha permesso di giungere all'intervento con un preciso orientamento diagnostico, il che ha consentito la terapia pre-operatoria con albendazolo. D'altra parte dimensioni, contenuto e/o nu-

mero delle cisti hanno suggerito ai chirurghi di non postporre l'intervento alla valutazione dei risultati di terapie alternative.

In realtà il poter oggi disporre di valide terapie non invasive alternative o complementari all'intervento chirurgico dovrebbe suggerire tanto agli infettivologi che ai chirurghi una più stretta collaborazione col fine di conseguire la personalizzazione delle strategie di intervento.

Keywords: hydatidosis, helminthiasis, zoonosis

RIASSUNTO

L'idatidosi umana da *Echinococcus granulosus* è una patologia ancora frequente in Italia, particolarmente nella parte centro-meridionale ed insulare. Negli ultimi venti anni nuove importanti acquisizioni in campo epidemiologico, diagnostico e terapeutico hanno modificato le conoscenze di tale infestazione.

Secondo dati italiani, ben il 95% dei casi presentano una localizzazione epatica, polmonare o peritoneale.

Gli Autori descrivono quattro casi pediatrici a sede inusuale (renale e muscolare), sottolineando le difficoltà diagnostiche.

SUMMARY

Human hydatid disease due to *Echinococcus granulosus* is frequently observed in Italy, especially in the central and southern areas and on the islands. In the last twenty years some major advances in the field of epidemiology as well as diagnostic and therapeutical approaches have changed

our knowledge of this disease. In Italy, localization in the liver, kidney or peritoneum accounts for about 95% of cases. The authors describe four paediatric cases with unusual localization (kidney and muscle), highlighting difficulties in the diagnosis.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Eckert J. Epidemiology of *Echinococcus multilocularis* and *E. granulosus* in Central Europe *Parassitologia* 39, 337-344, 1997.
- [2] Pauluzzi S., Tassi C., Di Nardo V., Di Candilo F., Scarlata F., et al. Indagine Epidemiologica Nazionale sull'Idatidosi. *Parassitologia* 31, 59-67, 1989.
- [3] Gallo C. L'echinococcosi e la distomatosi negli equini in Sicilia. In: *Atti IX Congresso Società Italiana Scienze Veterinarie*, Roma 1955, p. 689.
- [4] Lightowlers M. W., Gottstein B. Echinococcosis/hydatidosis: antigens, immunological and molecular diagnosis, p.355-410. In: *The biology of Echinococcus and hydatid disease* (Thompson R.C.A. and Lymbery A.J. Eds), 1995, pp 355-410. CAB International, Wallingford, United Kingdom.
- [5] Force L., Torres J.M., Carrillo A. Evaluation of 8 serological tests in the diagnosis of human echinococcosis and follow-up. *Clin. Infect. Dis.* 15, 473-480, 1992.
- [6] Rigano R., Ioppolo S., Ortonna E., Margutti P., Profumo E., et al. Long-term serological evaluation of patients with cystic echinococcosis treated with benzimidazole carbamates. *Clin. Exp. Immunol.* 129, 485-492, 2002.
- [7] Gharbi H.A., Hassine W., Brauner M.W., Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radiology* 139, 459-463, 1981.
- [8] Guercio V., Scarlata F., Caracappa S., Nifosi D., Di Ganci M. L'endemia di echinococcosi -idatidosi in Sicilia nel quinquennio 1980-1984. Dati preliminari. *Giorn. Mal. Inf. Parass.* 37, 286-290, 1986.
- [9] Teggi A., Lastilla M.G., De Rosa F. Therapy of human hydatid disease with mebendazole and albendazole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 1679-1684, 1993.
- [10] Anadol D., Gocmen A., Kiper N., Ozcelik U. Hydatid Disease in Childhood: A Retrospective Analysis of 376 cases. *Pediatric Pulmonology* 26, 190-196, 1998
- [11] Luchi S., Vincenti A., Messina F. Albendazole treatment of human hydatid tissues. *Scand. J. Infect. Dis.* 29, 165-167, 1997.
- [12] Filice C., Di Perri G., Strosselli M. et al. Parasitologic findings in percutaneous drainage of human hydatid liver cysts. *J. Infect. Dis.* 161, 1290-1295, 1990.
- [13] Smego R.A. Jr., Bhatti S., Khaliq A.A., Asim Beg M. Percutaneous Aspiration-Injection-Reaspiration Drainage Plus Albendazole or Mebendazole for Hepatic Cystic Echinococcosis: A Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 37, 1073-1083, 2003.