Ecografia e sierologia nella diagnosi e follow-up dell'echinococcosi cistica addominale

A.L. Garlaschelli, E. Brunetti, L. Maiocchi, C. Filice

Divisione di Malattie Infettive e Tropicali - IRCCS-Policlinico San Matteo, Università di Pavia

Parole chiave: Echinococcosi cistica addominale, diagnosi

L'ecografia (US) è la metodica di imaging più usata nello studio della echinococcosi cistica (EC) addominale e viene utilizzata per lo screening, la diagnosi, la guida ai trattamenti percutanei e il follow-up. In genere la sola US è in grado di orientare la diagnosi e la scelta terapeutica, ma è opportuno associarla ai test sierologici.
I sintomi della malattia possono essere assenti o non specifici, quindi di scarsa utilità per il clinico. L'US e, in minor misura, i test sierologici, sono quindi i cardini della gestione clinica della EC addominale. Scopo di questo articolo è delineare caratteristiche e limiti di queste metodiche, per favorirne modalità razionali di impiego.

Ultrasound and laboratory tests for the diagnosis and follow-up of abdominal cystic echinococcosis

Key words: Cystic echinococcosis, diagnosis

Ultrasonography (US) is the imaging modality used most frequently for the work-up of patients with abdominal cystic echinococcosis: it is used for screening, diagnosis, guidance for percutaneous treatment, and post-treatment follow-up. Sonographic findings alone are usually sufficient for diagnosing these cysts and selecting an appropriate form of treatment, but serological tests can also be helpful in many cases. The disease may be asymptomatic or associated with non-specific findings, so it can easily be misdiagnosed based on clinical data alone. Indeed, US and lab tests are essential for the diagnosis and effective treatment of abdominal cystic echinococcosis. The aim of the present paper is to review the correct use of these tools in the management of the patients with abdominal cystic echinococcosis.

Introduzione

L'echinococcosi cistica (EC) è una patologia causata dallo stadio larvale di un elminta cestode, *Echinococcus granulosus*; è una zoonosi con diffusione mondiale, con maggior prevalenza nelle zone dove è praticata la pastorizia.
La forma adulta del parassita vive nell'intestino del cane (ospite definitivo), dove non causa alcuna patologia, mentre è la forma larvale, sviluppatesi dalle uova emesse dal cane, a provocare la malattia nell'ospite intermedio (ovini ed accidentalmente umani).
Questa consiste nello sviluppo di cisti a carico di differenti tessuti, più frequentemente quello epatico e polmonare (50-70 e 20-30%, rispettivamente).
L'infezione è spesso clinicamente silente, ma la cisti può comprimere il tessuto circostante provocando sintomi diversi a seconda delle strutture coinvolte, o fissurarsi, rilasciando piccole quote di liquido idatideo con effetto allergizzante, o ancora rompersi provocando uno shock anafilattico (1).
La cisti ha varie fasi evolutive: all'inizio è completamente liquida e progredisce con tempi imprevedibili verso la solidificazione e calcificazione, ritenute corrispondere rispettivamente alla quiescenza e alla morte della stessa.

Valore dell'ecografia

La diagnostica di immagine è il primo passo verso la diagnosi dell'EC; spesso il riscontro di una cisti è del tutto casuale, durante un esame eseguito per disturbi vaghi o per un controllo routinario.
L'US occupa un posto di rilievo nella diagnostica di immagine, perchè nella maggior parte dei casi la patologia interessa il fegato, ed essa è il mezzo più rapido, economico e privo di effetti collaterali per studiarne l'evoluzione.

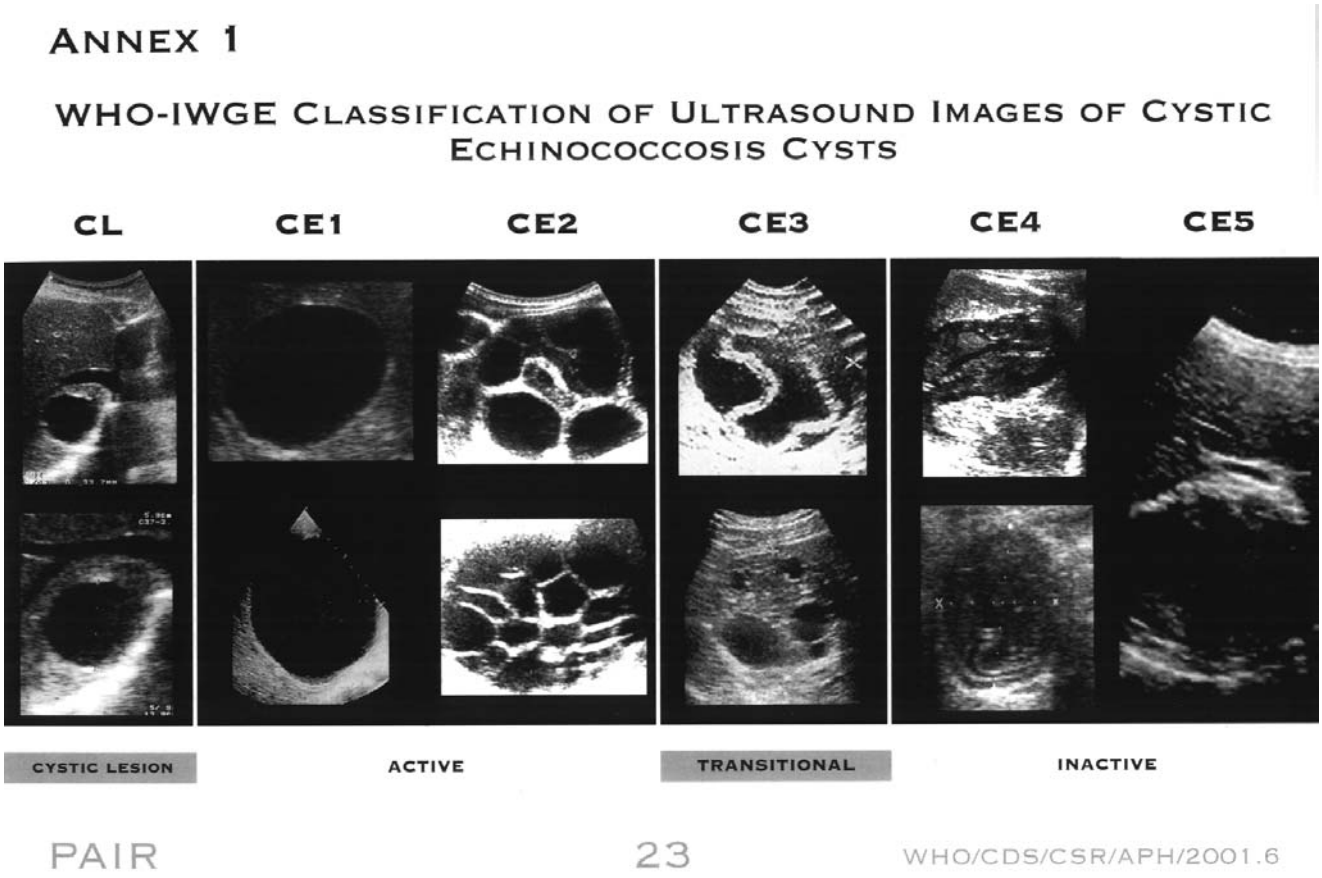


Fig. 1. Classificazione ecografica dell'Informal Working Group on Echinococcosis - World Health Organization. Le cisti sono raggruppate in lesioni cistiche di natura non specificata (CL) attive (CE1,CE2) transizionali (CE3) e inattive (CE4 e CE5).
Figure 1. *Classification of ultrasound images in cystic echinococcosis proposed by the Informal Working Group on Echinococcosis of the World Health Organization: Cystic lesions of uncertain etiology (CL) and echinococcal cysts in the active (CE1, CE2), transitional (CE3), and inactive (CE4 and CE5) stages.*

Stadio secondo classificazione WHO	Caratteristiche ecografiche
CL	Lesione cistica generica; di natura non ancora determinata
CE1	Cisti parassitaria completamente liquida, indistinguibile da una cisti semplice
CE2	Cisti parassitaria liquida con cisti figlie al suo interno
CE3a	Cisti parassitaria liquida con distacco della membrana
CE3b	Cisti parassitaria solida ma con cisti figlie al suo interno
CE4	Cisti parassitaria solida
CE5	Cisti parassitaria calcifica

Classificazione delle cisti da echinococco secondo WHO-IWGE, 2001.
Classification of echinococcal cysts WHO-IWGE, 2001.



Fig. 2. Cisti CE3 con distacco di membrana, con indicazione al trattamento con PAIR.
Figure 2. *Transitional-stage cyst (CE3) with detached membrane: indication for PAIR treatment (puncture, aspiration, injection, re-aspiration).*

Inoltre è la metodica d'immagine più utilizzata per la puntura a scopo diagnostico (2,3) e per il trattamento percutaneo (4,5).
Per facilitare ed uniformare la descrizione delle cisti parassitarie sono state proposte, negli ultimi vent'anni, numerose classificazioni ecografiche (6-8).
Quella più diffusa ed utilizzata, per la sua semplicità e chiarezza, è la classificazione di Gharbi (9), che suddivide le cisti in 5 tipi.
Nonostante le sue caratteristiche, non è però accettata unanimemente ed è per questo che l'Informal Working Group on Echinococcosis della Informal Working Group on Echinococcosis della World Health Organization (WHO IWGE) ha proposto, nel 2001, una classificazione standardizzata nata dal consenso di esperti internazionali (10). Questa riconosce 5 tipi di cisti, raggruppati in attive, transizionali ed inattive (Fig. 1).
Rispetto alla classificazione di Gharbi è stato inoltre aggiunto un tipo CL, utile soprattutto negli studi di prevalenza e in tutti i casi in cui la natura parassitaria di una cisti liquida non sia evidente al solo dato dell'US.
L'US ha una buona specificità, direttamente proporzionale all'esperienza dell'ecografista ed alla presenza di aspetti patognomonici (distacco di endocistio, cisti solida a gomitolo di lana, cisti calcifica), è molto importante nella definizione di caratteristiche di vitalità certa o probabile (presenza di liquido, di cisti figlie, più o meno in tensione) che sono più immediatamente evidenti rispetto ad altre metodiche di immagine come TC e RM (11).
Cisti in differenti fasi evolutive rispondono in modo differente al trattamento, per cui l'aspetto ecografico è fondamentale per la scelta terapeutica (12).
Negli ultimi anni si è fatto strada il concetto di una terapia stadio-specifica della EC epatica.



Fig. 3. Cisti CE2: in questo tipo la PAIR è controindicata, a causa della alta percentuale di recidive.
Figure 3. *CE2 echinococcal cyst. PAIR (puncture, aspiration, injection, re-aspiration) is contraindicated in cases like this because of the high risk of recurrence.*



Fig. 4. Cisti CE4, solida, inattiva: non è necessario alcun trattamento, ma solo controlli ecografici periodici (indicativamente ogni 12 mesi).
Figure 4. *This CE4 lesion is solid and inactive. No treatment is necessary, but the lesion should be re-evaluated with US approximately once a year.*

Le cisti CE1 e CE3 con distacco di membrana (Fig. 2), non complicate hanno indicazione al trattamento ecoguidato con PAIR (Puntura, Aspirazione, Iniezione di agente scolicida, Riaspirazione), mentre le cisti CE2 (Fig. 3) trattate con PAIR recidivano in una notevole percentuale di casi (13); in questi casi si può valutare l'opportunità di tentare un trattamento medico o percutaneo con metodiche alternative alla PAIR, come la PEVAC (Percutaneous Evacuation) (14) o il drenaggio con cateteri di grosso calibro (15).
La chirurgia, preferibilmente radicale, andrebbe riservata ai casi complicati in cui le altre due opzioni non siano indicate o abbiano fallito (12).
Le cisti CE4 (Fig. 4) e CE5 non vanno trattate, dato che sono inattive, ma solo controllate periodicamente.
Un altro notevole vantaggio dell'US è la possibilità di valutare ripetutamente, anche nel breve periodo, le variazioni morfologiche che fanno seguito alla chirurgia conservativa

e al trattamento con benzimidazolici (16,17) e percutaneo (13,18). Sono queste variazioni, di dimensioni, di contorno, di ecostruttura, che indicano la risposta alla terapia (che coincide generalmente con la riduzione - fino alla scomparsa - della quota liquida) e la presenza di riattivazioni o recidive (ricomparsa di cisti figlie in una cisti che era solidificata).
Esistono, tuttavia, diversi casi in cui dubbi sulla natura della cisti o sulla sua vitalità possono essere sciolti solo con il ricorso ai test sierologici.

Tab. I. Sensibilità e specificità dei test sierologici per la determinazione degli anticorpi anti-Echinococco, da L Force et Al 1992
Table I. *Sensitivity and specificity of serological tests for detection of anti-Echinococcus antibodies. From L. Force et Al 1992*

	Sensibilità %	**Specificità %**
IgG ELISA	91	99
IHA	87	98
LATEX	83	94
IEP	73	97
IgA ELISA	50	85
RAST	78	93
IgE ELISA	38	97
IgE totali	56	71

Valore dei test sierologici

L'EC è una delle poche malattie parassitarie la cui diagnosi biologica sia basata sulla sierologia invece che sull'isolamento del parassita (diagnostica indiretta).
Tuttavia l'indagine sierologica nell'EC è ancora poco soddisfaciente, perché la risposta anticorpale dell'ospite è poco prevedibile, con possibilità di falsi negativi, reazioni crociate con altre parassitosi cisticercosi e falsi positivi in caso di neoplasie.
La risposta anticorpale è influenzata dallo stadio evolutivo della cisti, con falsi negativi nelle cisti recenti (CE1) o in fase involutiva (CE4-5).
Un'altra variabile in grado di influenzare la risposta anticorpale è la localizzazione della lesione; infatti cisti polmonari, spleniche e renali sono associate a titoli anticorpali piuttosto bassi o negativi (19,20).
Un test positivo in presenza di immagine ecografica suggestiva di cisti da echinococco autorizza a fare diagnosi, ma non fornisce informazioni sulla fase evolutiva della cisti. Così nel follow-up della malattia un test sierologico isolato, seppure a titolo elevato, è poco significativo; per un giudizio sulla risposta al trattamento sono più utili le variazioni del titolo anticorpale nel tempo, e specificamente nel lungo periodo (mesi, talvolta anni).
Le metodiche sierologiche disponibili per la diagnosi ed il follow-up dell'EC sono numerose (Tab. I), ma la scelta dipende più spesso dalla disponibilità del test presso il laboratorio, piuttosto che dalla sua sensibilità e specificità, che dipendono dalla natura e dal grado di purezza dell'antigene utilizzato.
Test come la reazione di Casoni, iniezione intradermica di determinanti antigeniche di E. granulosus, hanno ormai solo un valore storico e non devono più essere utilizzati.
In anni recenti numerosi test più attendibili sono stati messi in commercio.
L'IHA (Indirect Hemoagglutination) è uno dei test più diffusi ed utilizzati sia per la semplicità d'esecuzione, che per il costo relativamente basso; è caratterizzato da una specificità soddisfacente, ma con una sensibilità non molto alta (21); un altro test con una buona specificità, ma con sensibilità non molto alta, anche se maggiore dell'IHA, è l'IgG ELISA, un po' più costoso del precedente e di esecuzione più complessa.
La scarsa sensibilità è una caratteristica comune di test sierologici disponibili per l'EC e per ovviare questo problema solitamente si utilizzano almeno due metodiche, accoppiate sia nella diagnosi che nel follow-up, che generalmente sono IHA ed IgG ELISA (21).
Le metodiche di immunoblotting, o Western Blot (WB), si basano sul riconoscimento di antigeni parassitari specifici e sono molto specifiche.
Il loro costo le rende però test da riservare ai casi di diagnosi dubbia, per esempio alle cisti la cui natura parassitaria non sia evidente all'US (CL) o cisti da echinococco nei primi stadi evolutivi (CE1), spesso associate a bassi valori o negatività dei test standard.
Tutt'ora in fase di studio sono le sottoclassi delle IgG.
In particolare IgGl, IgG2 e IgG4 (22-24) sembrerebbero essere più strettamente correlate con lo stadio evolutivo delle IgG totali, e quindi più utili per il follow-up.
I dati disponibili, ottenuti su pochi pazienti e con studi retrospettivi, non sono comunque tali da giustificarne un uso routinario in sostituzione dei test standard.

Discussione

Con l'accumularsi dell'esperienza, si va diffondendo l'idea che l'EC è generalmente una condizione cronica, di cui solo di rado il paziente si libera completamente; questo non comporta necessariamente una malattia sintomatica, ma piuttosto uno stato di "portatore".
Il follow-up a lungo termine diventa quindi sempre più importante, e richiede l'intervento di un clinico, possibilmente anche ecografista, con esperienza in questo ambito, che abbia accesso ad un laboratorio di riferimento.
Le caratteristiche ecografiche delle cisti tendono, infatti, a cambiare lentamente, più spesso nell'arco di anni che non in quello di mesi.
La terapia medica e quella percutanea producono in realtà una accelerazione della storia naturale della cisti, promuovendone la solidificazione: il follow-up ha la funzione di accertare questo effetto.
Un altro problema è rappresentato dalla occasionale mancanza di corrispondenza tra andamento della sierologia e quadro ecografico.

Talvolta i valori dei test rimangono positivi a titolo alto anche quando la cisti diviene solida e addirittura quando viene totalmente rimossa con l'intervento chirurgico radicale. Anche in questi casi l'esperienza del clinico e l'immagine ecografica, eventualmente associata alla TC per la ricerca di altre cisti in sedi extraepatiche, sono determinanti per evitare trattamenti inutili.

Conclusioni

L'US ha radicalmente trasformato la valutazione epidemiologica e la clinica dell'EC addominale.
Insieme alla sierologia oggi costituisce lo strumento fondamentale per la gestione clinica di questa malattia.
Nonostante questo, la gestione razionale di una malattia così complessa e proteiforme è ancora difficile, con tre opzioni terapeutiche che spesso non si escludono a vicenda.
Ad esempio, non è infatti raro che assieme al drenaggio percutaneo ecoguidato si decida di trattare la cisti anche con uno o più cicli di albendazolo (25).
D'altra parte, cisti che non rispondono al trattamento con albendazolo possono richiedere un trattamento chirurgico o percutaneo.
La stessa complessità si riflette sul follow-up, con la difficoltà a prendere decisioni razionali in assenza di dati certi sull'evoluzione della cisti dopo il trattamento.
La nuova classificazione ecografica standardizzata proposta dal WHO IWGE, con l'introduzione di criteri utilizzabili in modo uniforme da tutti i clinici e i ricercatori che si occupano di questa patologia, è un importante passo in avanti, ma è altrettanto importante che si proceda almeno alla standardizzazione dei test sierologici principali. Solo a questo punto, e con la collaborazione della maggior parte di coloro che hanno esperienza in questo campo, sarà possibile affrontare in modo non empirico i problemi che rimangono, e ridurre la necessità dei pazienti di rivolgersi a pochi centri di riferimento, spesso distanti dal loro luogo di residenza, con i disagi conseguenti.

Bibliografia
References

1) Gottstein B. Molecular and immunological diagnosis of echinococcosis. Clin Microbiol Rev 1992; 5: 248-261
2) Hira PR, Shweiki H, Lindberg LG et Al. Diagnosis of cystic hydatid disease: role of aspiration cytology. Lancet 1988; 2: 655-657
3) Stefaniak J. Fine needle aspiration biopsy in the differential diagnosis of the liver cystic echinococcosis. Acta Trop 1997; 67: 107-111
4) Gargouri M, Ben Amor N, Ben Chehida F et Al. Percutaneous treatment of hydatid cysts (Echinococcus granulosus). Cardiovasc Intervent Radiol 1990; 13: 169-173
5) Filice C, Pirola F, Brunetti E, Dughetti S, Strosselli M, Foglieni CS. A new therapeutic approach for hydatid liver cysts. Aspiration and alcohol injection under sonographic guidance. Gastroenterology 1990; 98: 1366-1368
6) Caremani M, Benci A, Maestrini R, Accorsi A, Caremani D, Lapini L. Ultrasound imaging in cystic echinococcosis. Proposal of a new sonographic classification. Acta Trop 1997; 67: 91-105
7) Lewall DB, McCorkell SJ. Hepatic echinococcal cysts: sonographic appearance and classification. Radiology 1985; 155: 773-775
8) Xu M, Yu L, Shi M, He X. Diagnosis and classification of hepatic echinococcosis by ultrasonography. Chin Med J (Engl) 1998; 111: 346-350
9) Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatic liver. Radiology 1981; 139: 459-463
10) International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. Acta Trop 2003; 85: 253-261
11) Haddad M, Birjawi G, Khouzami R, Khoury N, El-Zein Y, Al-Kutoubi A. Unilocular hepatic echinococcal cysts: sonography and computed tomography findings. Clin Radiol 2001; 56: 746-750
12) Menezes DSA. Hydatid cyst of the liver-criteria for the selection of appropriate treatment [In Process Citation]. Acta Trop 2003; 85: 237-242
13) Giorgio A, Tarantino L, De SG et Al. Hydatid liver cyst: an 11-year experience of treatment with percutaneous aspiration and ethanol injection. J Ultrasound Med 2001; 20: 729-738
14) Schipper HG, Lameris JS, van Delden OM, Rauws EA, Kager PA. Percutaneous evacuation (PEVAC) of multivesicular echinococcal cysts with or without cystobiliary fistulas which contain non-drainable material: first results of a modified PAIR method. Gut 2002; 50: 718-723
15) Haddad MC, Sammak BM, Al-Karawi M. Percutaneous treatment of heterogenous predominantly solid echopattern echinococcal cysts of the liver. Cardiovasc Intervent Radiol 2000; 23: 121-125
16) Saimot AG. Medical treatment of liver hydatidosis. World J Surg 2001; 25: 15-20
17) Franchi C, Di Vico B, Teggi A. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates. Clin Infect Dis 1999; 29: 304-309
18) Pelaez V, Kugler C, Correa D et Al. PAIR as percutaneous treatment of hydatid liver cysts. Acta Trop 2000; 75: 197-202
19) Matossian RM, Alami SY, Salti I, Araj GF. Serum immunoglobulin levels in human hydatidosis. Int J Parasitol 1976; 6: 367-371
20) Craig PS. Detection of specific circulating antigen, immune complexes and antibodies in human hydatidosis from Turkana (Kenya) and Great Britain, by enzyme-immunoassay. Parasite Immunol 1986; 8: 171-188
21) Force L, Torres JM, Carrillo A, Busca J. Evaluation of eight serological tests in the diagnosis of human echinococcosis and follow-up. Clin Infect Dis 1992; 15: 473-480

22) Grimm F, Maly FE, Lu J, Llano R. Analysis of specific immunoglobulin G subclass antibodies for serological diagnosis of Echinococcosis by a standard enzyme-linked immunosorbent assay. Clin Diagn Lab Immunol 1998; 5: 613-616

23) Rigano R, Ioppolo S, Ortona E et Al. Long-term serological evaluation of patients with cystic echinococcosis treated with benzimidazole carbamates. Clin Exp Immunol 2002; 129: 485-492

24) Lawn SD, Bligh J, Craig PS, Chiodini PL. Human cystic echinococcosis: evaluation of post-treatment serologic follow-up by IgG subclass antibody detection. Am J Trop Med Hyg 2004; 70: 329-335

25) Khuroo MS, Dar MY, Yattoo GN et Al. Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a prospective, randomized study. Gastroenterology 1993; 104: 1452-1459

Address correspondence:
Dr. Anna Lisa Garlaschelli,
Divisione di Malattie Infettive e Tropicali
IRCCS-Policlinico San Matteo,
Università di Pavia
e-mail: midorikobayashy@yahoo.it