



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/jus



Management clinico ed ecografico delle cisti idatidee epatiche vitali

Clinical and sonographic management of viable hydatid liver cysts

A. Giorgio, G. de Stefano, A. Di Sarno, G. Liorre, U. Scognamiglio, S. Iaquina, A. Mariniello, V. Giorgio, M. de Stefano, A. Perrotta

Unità di Malattie Infettive e di ecografia interventistica, Ospedale “D. Cotugno”, Napoli, Italia

Indirizzo per corrispondenza. A. Giorgio, Unità di Malattie Infettive e di ecografia interventistica, Ospedale “D. Cotugno”, Via Quagliariello 54, 80131 Napoli, Italia.

E-mail: assanui1@virgilio.it

Sommario

Scopo: Scopo di questo studio è stato quello di riportare i risultati a lungo termine del trattamento percutaneo delle cisti idatidee epatiche con Doppia puntura – aspirazione - ed iniezione di etanolo (D-PAI).

Materiali e Metodi: 127 pazienti con 184 cisti idatidee epatiche vitali (137 univescicolari, 47 multivescicolari) sono stati sottoposti a D-PAI.

Risultati: All'esame ecografico si osservava “*restitutio ad integrum*” del parenchima epatico in 125 (68%) delle 184 cisti trattate. Per le rimanenti 59, era visibile una riduzione volumetrica del 50 - 80%. L'aspetto ecografico risultava immutato per tutta la durata del follow-up nel 96.8% dei pazienti, fatta eccezione per 5 (3.9%) pazienti (4 con cisti multivescicolari, 1 con cisti biloculare) che presentavano recidive locali.

Conclusioni: I nostri dati confermano l'elevata efficacia della D-PAI nel trattamento percutaneo delle cisti idatidee epatiche e suggeriscono uno stretto follow-up nei pazienti con cisti multivescicolari.

Parole chiave: Ecografia Interventistica; Cisti Epatiche Idatidee; Trattamento Percutaneo; Puntura-aspirazione-iniezione e re-aspirazione; Doppia aspirazione percutanea e iniezione di etanolo

Abstract

Aim: The aim of this study was to review our 18-year experience in the treatment of viable hydatid liver cysts (HLCs) with double percutaneous aspiration and ethanol injection (D-PAI) and to provide indications for the clinical management of HLCs.

Materials and methods: From January 1989 to December 2007, 127 patients (100 males, 13-80 yrs) with 184 viable HLCs (137 univesicular, 47 multivesicular; 2.8-20 cm) underwent D-PAI. **Results:** Ultrasonography (US) showed complete disappearance of 125 of 184 (68%) cysts; in the remaining

59 cases, an inactive solid (37 cases, 20%) or liquid pattern (22 cases, 12%) was observed with volume decreases of 50-80%. The final US pattern was unmodified during the follow-up in 96.8%. Local recurrences were observed in 5 patients (3.9%): four patients with 8 multivesicular cysts and one patient with a bilocular cyst (with a solid pattern on US) that ruptured into the biliary tree two years after the procedure and disappeared after endoscopic sphincterectomy. The mortality rate was 0.8%, and the overall morbidity was 8.6%. The mean hospital stay was 2.9 days. The time of healing for smaller cysts (< 5 cm) was shorter than that of large cysts (≥ 5 cm) ($p < 0.001$).

Conclusion: Our long-term results confirm the high effectiveness of D-PAI in the treatment of HLCs. These results suggest that multilocular cysts require closer follow-up than unilocular cysts.

Key words: Interventional Ultrasound; Hydatid liver cysts; Percutaneous treatment; Puncture-aspiration-injection and re-aspiration; Double percutaneous aspiration and ethanol injection

Introduzione

L'epatidiosi (CHD) è una parassitosi che generalmente colpisce il fegato (50-70% dei casi) e meno frequentemente il polmone, la milza, il rene, l'osso, il cervello, il cuore e gli altri organi [1]. La CHD è solitamente asintomatica e le HLCs spesso regrediscono spontaneamente. Le cisti idatidiche epatiche di rado provocano complicanze. Comunque nel 3-17% dei casi le cisti si rompono, di solito nell'albero biliare o nella cavità addominale o toracica, e questi eventi possono causare anafilassi e occasionalmente la morte [1-2]. L'infezione delle cisti può portare allo sviluppo di ascessi epatici ed effetti massa locali, come la compressione dei dotti biliari e/o dei vasi, che può essere associata a colestasi, ad ipertensione, alla sindrome di Budd-Chiari [1-4]. Inoltre nonostante la loro benignità, il trattamento è obbligatorio in caso di cisti idatidiche epatiche sintomatiche, ed è raccomandato in tutte le cisti vitali, a causa del rischio di complicanze severe [5].

La sola chemioterapia è raramente curativa ed è associata ad un alto tasso di effetti collaterali e recidive [6]. Per molti anni la chirurgia è stata considerata il trattamento di scelta per l'epatidiosi [3,7], ma oggi il drenaggio percutaneo con procedura PAIR (puntura-aspirazione-iniezione e re-aspirazione) è largamente usato. Dà risultati eccellenti in termini di scomparsa delle cisti ed è associato a pochi effetti collaterali e bassa mortalità [4,8-17]. Nel 1992 abbiamo messo in atto una tecnica con doppia puntura-aspirazione-iniezione (D-PAI), che consiste nell'aspirazione del contenuto delle cisti e nell'iniezione di etanolo senza re-aspirazione [10].

In questo studio analizziamo l'efficacia a lungo termine della D-PAI nel trattamento percutaneo delle HLCs in una serie di pazienti seguiti per 18 anni.

Pazienti e Metodi

Pazienti

Dal gennaio 1989 al dicembre 2007, abbiamo effettuato la D-PAI su 127 pazienti (100 uomini, 27 donne, di età compresa tra 13 e 80 anni, età media 45 anni) con 184 cisti idatidiche vitali (del diametro compreso tra 2.8 e 20 cm, valore medio 4.8 cm). La maggior parte delle cisti (137/184) era univescicolare (World Health Organization types CL/CE1/CE3); le 47 multivescicolari erano del tipo CE2 [18]. I pazienti sono stati seguiti per 18 anni (range 14-215 mesi, media 51 mesi). Cinque dei 127 pazienti (3.9%) con 5 (2.7%) HLCs vitali uniloculari sono stati operati e alla chirurgia ha fatto seguito una recidiva della cisti in un altro segmento epatico. Questi cinque pazienti erano tra i 28 (tutti con HLCs di tipo CL, CE1 and CE2) [18] con cisti sintomatiche (dolore al quadrante addominale superiore destro associato a massa palpabile, ittero, lieve dilatazione dei dotti biliari intraepatici). Nessuno dei pazienti aveva diffusione extra-epatica della malattia.

Metodi

Tecnica della doppia puntura-aspirazione-iniezione

La D-PAI è stata effettuata come precedentemente descritto [10,15,17]. La cisti è stata punta sotto guida ecografica con ago da 22-, 20- or 18-gauge(Ecojekt, Tokyo, Japan), in relazione al volume della cisti. Più del 90% del liquido contenuto è stato aspirato ed è stato poi iniettato nella cisti etanolo al 95% sterile e lasciato in situ. Il volume di etanolo introdotto era pari al 50-60% del volume di liquido drenato dalla cisti (Figg. 1-3). Quando possibile, almeno 1 cm di parenchima epatico era generalmente interposto tra la parete della cisti e la superficie epatica.

L'ago è stato introdotto direttamente nella cisti in sede sottocapsulare. Il liquido appena aspirato è stato analizzato al microscopio e trattato con neutral red allo 0.1% per individuare scolici vitali. Per escludere la presenza di una fistola biliare, è stato misurato il livello di bilirubina nell'aspirato con un metodo semiquantitativo (Combur-Test; Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) alcuni secondi prima dell'iniezione di alcool. Più cisti sono state trattate durante la stessa sessione. Sono stati somministrati mebendazolo(3 g/d nei primi 10 casi) o albendazolo (800 mg/d nei casi rimanenti) nei tre giorni precedenti e nelle tre settimane successive alla D-PAI in tutti i pazienti tranne due (una incinta e l'altro con epatite cronica).

Tutte le procedure sono state effettuate alla presenza di un anestesista.

È stata fatta di routine l'anestesia generale senza intubazione endotracheale (atropina endovena, 0.5 mg; induzione con propofol, 1.0-1.5 mg/kg IV; mantenimento con propofol endovena, 9.0-12 mg kg⁻¹h⁻¹ e fentanyl citrato, 50 mg) da luglio 2000, quando un paziente è morto a causa di uno shock anafilattico (vedi la sezione delle complicanze). Tale procedura è stata approvata dall'Institutional Review Board dell' Ospedale D. Cotugno, dove i pazienti sono stati trattati. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato.



Fig. 1. Cisti idatidea epatica di tipo CE3 prima del trattamento.



Fig. 2. L'ago è inserito nella cisti.



Fig. 3. L'etanolo iniettato nella cisti appare come una nuvola iperecogena.



Fig. 4. Larga cisti multiloculare prima del trattamento.

Follow-up

Il follow-up medio è stato di 54 mesi (range 14-215 mesi). 32 pazienti (25.2%) sono stati seguiti da 1 a 4 anni; 59 (46.4%) da 5 a 8 anni e 36 (28.3%) da 9 a 18 anni. Questi dati sono riassunti nella Tab. 1. Dopo la procedura, controlli clinici, laboratoristici ed ecografici sono stati fatti ogni mese per i primi tre mesi e dopo ogni 6 mesi. Il test di emoagglutinazione indiretta (IHA) o l'enzyme-linked immunosorbent assays sono stati effettuati durante i primi 6 mesi e successivamente due volte all'anno. La radiografia del torace è stata programmata ogni 6 mesi e la TC total-body ogni 2 anni.

Tabella 1. Durata del follow-up di 127 pazienti con cisti idatidiche epatiche trattate con D-PAI

<u>No. di pazienti</u>	Follow-up	
	%	range (yrs)
32	25.2	1-4
59	46.4	5-8
36	28.3	9-18
No. totale di HLCs	184	-

Analisi Statistica

L'analisi statistica si è basata sul t-test di student.

Risultati

Procedure D-PAI

Sono state effettuate un totale di 297 punture eco-guidate. In tutti i casi scolici vitali sono stati riscontrati negli aspirati. La quantità di etanolo iniettata per seduta variava da 12 a 250 mL. 123 pazienti (96.8%) sono stati sottoposti ad una seduta di D-PAI. Nei restanti 4 casi (3.2%) (tutti con cisti multivescicolari), sono state effettuate 3 (3 pazienti) o 4 (1 paziente) D-PAI.

La procedura è risultata completa in tutti casi tranne 2: in un caso si è dovuto interrompere il trattamento a causa di un sanguinamento intracistico durante l'aspirazione, ed il secondo caso è stato complicato da un fatale shock anafilattico dopo l'aspirazione di 10 mL di liquido. La durata delle sedute variava da 15 a 45 minuti, la durata media del ricovero è stata 2,9 giorni (range 2-7 giorni). Nei pazienti sintomatici la riduzione della pressione intracistica ha causato la completa scomparsa della massa addominale, e l'ittero è scomparso entro i 17 giorni successivi.

Riscontri ecografici durante il follow-up

Durante il follow-up 125 (68%) delle 184 cisti (range dimensionale 2.8-16 cm, medio 5.3 cm) sono scomparse e si è assistito ad una completa restitutio ad integrum del parenchima epatico; in altre 37 (20%) l'ecografia ha rivelato un pattern solido e nelle rimanenti 22 (12%) è rimasta una minima componente fluida. Queste ultime cisti sono state sottoposte ad una terza aspirazione, ma nell'aspirato non è stato riscontrato alcuno scolice vitale. Sia le cisti solide che liquide hanno presentato una riduzione di volume del 50-80% dopo il trattamento rispetto al volume iniziale.

L'intervallo tra il trattamento e la comparsa del pattern ecografico finale era direttamente proporzionale alle dimensioni della cisti. Infatti c'è stata una differenza statisticamente significativa riguardo al periodo di risoluzione tra le cisti più piccole (< 5 cm) e le più grandi (> 5 cm) (fino a 70 giorni per le prime, e fino a 2 anni per le seconde; $P < 0.01$) (Tab. 2).

In nessuno dei pazienti c'è stata evidenza TC o ecografica di nuove cisti intra o extra epatiche. Le recidive locali, come la ricomparsa di una piccola componente liquida con una parete iperecogena in una cisti trattata che precedentemente si mostrava solida, sono state osservate nel 5% dei casi, tutte in cisti multiloculari. Solo in un paziente con cisti uniloculare si è osservata una recidiva. In questo paziente dopo la D-PAI c'è stata la comparsa di un pattern solido iperecogeno, ma 5 anni più tardi è comparsa una componente liquida e la cisti è stata trattata con un'altra seduta di D-PAI. Un altro paziente con cisti biloculare ha presentato un pattern solido iperecogeno dopo D-PAI, che è rimasto stabile per 2 anni. Il paziente ha in seguito sviluppato febbre e ittero con evidenza ecografica di dilatazione dei dotti biliari. In un caso si è verificata la rottura della cisti nell'albero biliare e il paziente è stato trattato con colangiopancreatografia retrograda endoscopica. Nessuno scolice vitale è stato trovato nell'aspirato e due mesi dopo all'ecografia si è dimostrata la completa ricostruzione del parenchima epatico.

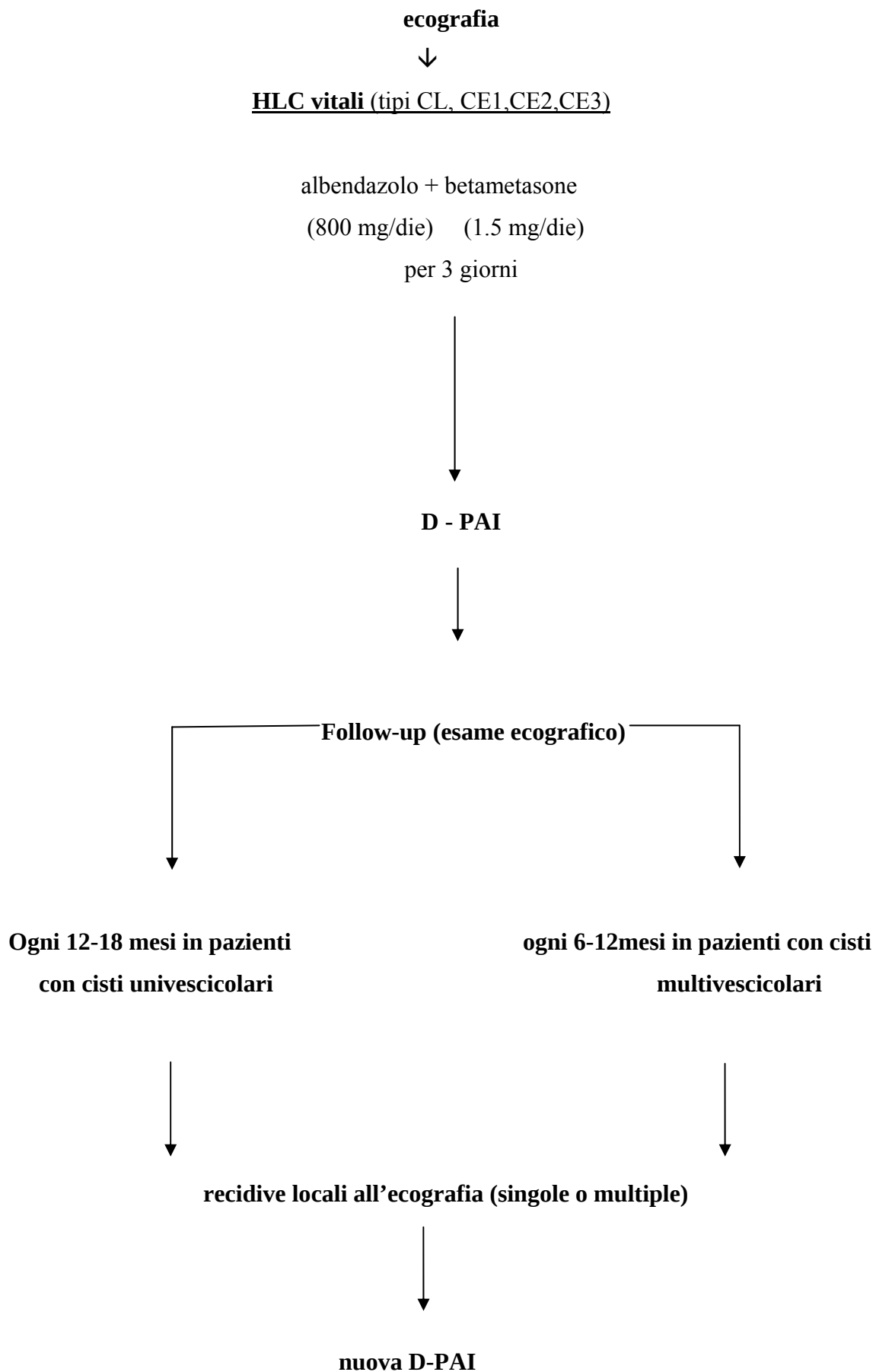
Tabella 2. Pattern ecografico finale osservato all'ultimo follow-up delle 184 HLCs trattate con D-PAI

n° totale di cisti vitali	Intervallo tra la D-Pai e la comparsa del pattern ecografico finale	Pattern ecografico	n°. cisti	%
184	Cisti più piccole (<5 cm) 15-70 giorni	guarigione	125	68
	Cisti più grandi (>5 cm) Fino a due anni	solido	37	20.1
		liquido	22	12



Fig. 5. Nove anni dopo il trattamento di D-PAI la stessa cisti della Fig.4 mostra un volume ridotto ed un pattern ecografico solido inattivo.

Fig. 6. Flow-chart del trattamento percutaneo delle cisti idatidiche epatiche



Complicanze

Il tasso di morbilità complessivo è stato pari a 8.6%, ed un paziente è deceduto (mortalità 0.8%). Complicanze maggiori sono state registrate nel 2.5% dei casi. Si sono sviluppati ascessi epatici laddove erano state trattate 2 cisti (2 pazienti) 15 e 60 giorni dopo la D-PAI. In entrambi i casi gli ascessi sono stati drenati per via percutanea ed 1 mese dopo si è osservata ecograficamente la restituito ad integrum del parenchima epatico. Una fistola biliare è stata diagnosticata in un caso in cui è stato rinvenuto liquido misto a bile durante la seconda aspirazione. Dal momento che la condizione del paziente era stabile, non è stata effettuata alcuna procedura diagnostica o terapeutica ed un secondo trattamento è stato rinviato fino alla chiusura spontanea della fistola (6 mesi più tardi). Effetti collaterali minori come la nausea ed il vomito (1 caso) e dolore addominale sono durati 15 minuti (2 casi).

Discussione

In un recente passato la chirurgia conservativa o radicale era l'approccio raccomandato per il trattamento delle cisti idatidiche vitali [19]. L'introduzione di chemioterapici con attività significativa contro l'*Echinococcus granulosus* ha reso possibile il drenaggio percutaneo transepatico ecoguidato di queste cisti, procedura conosciuta con l'acronimo PAIR [19]. La chemioterapia da sola è meno efficace anche per le cisti attive non complicate. La massima riduzione di dimensione si è avuta in cisti trattate con drenaggio percutaneo e albendazolo [6,20]. L'iniezione percutanea di agenti scoliciidi (alcol assoluto o soluzioni saline ipertoniche) ha dato risultati eccellenti in termini di scomparsa delle cisti. E' anche associato a pochi effetti collaterali e ad un basso tasso di mortalità [4,8-16]. In studi precedenti [10,15,17] abbiamo calcolato l'efficacia di una versione modificata di PAIR per il trattamento di cisti attive. Durante questa procedura, conosciuta come D-PAI, l'etanolo iniettato non è ri-aspirato, ma lasciato nella cisti. La procedura è ripetuta 3 giorni dopo per massimizzare il contatto tra l'alcol e gli scolici ed incrementare l'effetto scolicida. Abbiamo anche eseguito una seconda puntura allo scopo di verificare l'effetto scolicida della procedura. Questo articolo descrive i risultati della nostra esperienza di 18 anni con la D-PAI come trattamento di prima istanza per un gran numero di cisti idatidiche vitali. I dati raccolti in questo periodo hanno implicazioni cliniche per la gestione di questi pazienti. I nostri risultati mostrano che in pazienti con cisti idatidiche vitali la D-PAI è altamente efficace nella riduzione di dimensioni della cisti e nell'indurre una ricostruzione del parenchima epatico. Infatti il 68% delle cisti trattate non risultavano più individuabili all'ecografia e le rimanenti cisti mostravano un pattern solido (20%) o liquido (12%), riduzione di volume del 50-80% ed assenza di scolici vitali nel liquido cistico (Figg. 4,5). Inoltre con la D-PAI guarigioni parassitologiche possono essere raggiunte nel 100% dei casi. Questi risultati non sono sorprendenti. L'etanolo iniettato induce una reazione infiammatoria molto intensa, che porta alla distruzione della membrana interna delle cisti. Inoltre l'etanolo è lasciato nella cisti per prolungare il suo contatto con gli scolici e massimizzarne l'effetto scolicida. Ripetere la procedura 3 giorni dopo accresce la probabilità che tutti gli scolici ed i protoscolici saranno uccisi. Le cisti multivescicolari sono una eccezione. Cinque pazienti con cisti multivescicolari (3.9% del totale) [10,15,17] hanno avuto una recidiva intracistica. Inoltre in pazienti con cisti multivescicolari abbiamo effettuato follow-up più ravvicinati per riconoscere precocemente la recidiva. In altri studi a lungo termine, come quelli di Ustunsoz et al ed Etlik et al [13,21], le percentuali di eliminazione della cisti erano significativamente più bassi che quelli avuti nel nostro studio. Dall'inizio della nostra esperienza con la D-PAI [10,15], abbiamo notato una variazione considerevole nel tempo che intercorre prima di osservare il pattern ecografico finale. Infatti le cisti più piccole sono guarite in 70 giorni dal trattamento, mentre le più grandi in 2 anni. Da questo momento nessun cambiamento si è osservato nel pattern (solido o liquido). Nella nostra casistica 1 paziente è morto. In letteratura è riportato soltanto un altro decesso in seguito a D-PAI [14].

Comunque si deve sottolineare che il tasso di complicanze nel nostro studio è stato molto basso e non significativamente diverso dai tassi riportati in altre casistiche di cisti idatidee trattate con approcci percutanei [4-5,14,22].

Sulla base dell'analisi dei nostri risultati si possono fare alcune considerazioni riguardo alla gestione clinica delle cisti idatidee vitali:

- dopo il trattamento percutaneo e durante il follow-up l'ecografia dovrebbe essere eseguita ogni 12-18 mesi nella maggior parte dei casi.
- L'eccezione è rappresentata dai pazienti con cisti multivescicolari. In tali casi è necessario un follow-up più ravvicinato (ogni 6-12 mesi) per individuare precocemente le recidive. Comunque è nostra opinione che il trattamento di scelta per le cisti multivescicolari, specialmente quelle con un alto numero di cisti figlie, sia la chirurgia.
- In pazienti con cisti attive e grandi trattate con D-PAI potrebbero passare fino a due anni prima che la ricostituzione del parenchima epatico possa essere osservata. Di conseguenza in questi casi il follow-up dovrebbe essere prolungato.
- In fine in pazienti con recidiva locale (singola o multipla) suggeriamo una seconda D-PAI (vedi la flow-chart nella Figura 6).

Per concludere, la nostra esperienza di 18 anni conferma che questo approccio è efficace e sicuro per il trattamento delle cisti idatidee vitali. È nostra opinione che dovrebbe essere considerato il trattamento di prima scelta per le cisti idatidee univescicolari. Questo approccio è utile soprattutto nei paesi in via di sviluppo dove l'approccio percutaneo è spesso l'unica opzione terapeutica per le cisti idatidee perché è meno costoso rispetto alla terapia medica e chirurgica.

Conflitti d'interesse

Nessuno

Bibliografia

- [1] Ammann RW, Eckert J. Cestodes. Echinococcus: Gastroenterol Clin North Am 1996;25:655-89.
- [2] Becker K, Fieling T, Saleh A, Haussinger D. Resolution of hydatid liver cyst by spontaneous rupture into the biliary tract. J Hepatol 1997;26:1408-12.
- [3] Yaghan R, Heis H, Bani-Hani K, et al. Is fear of anaphylactic shock discouraging surgeons from more widely adopting percutaneous and laparoscopic techniques in the treatment of liver hydatid cyst? Am J Surg 2004;187:533-7.
- [4] Khuroo MS, Wani NA, Javid G, et al. Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. N Engl J Med 1997;337:881-7.
- [5] Rozanes I, Güven K, Acunaş B, Emre A. Cystic echinococcal liver disease: new insights into an old disease and an algorithm for therapy planning. Cardiovasc Intervent Radiol 2007 Nov-Dec;30(6):1112-6. Epub 2007 May 29. Review
- [6] Khuroo MS, Dar MY, Yattoo GN, et al. Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a prospective, randomized study. Gastroenterology 1993;104:1452-9.
- [7] Morris DL, Richards KS: Hydatid Disease: current medical and surgical management. 1st Ed. London, England: Butterworth-Heinemann; 1992:1-24.

- [8] Ben Amor N, Gargouri M, Gharbi HA, Golvan YJ, Ayachi K, Kchouck H. Trial therapy of inoperable abdominal hydatid cysts by puncture. *Ann Parasitol Hum Comp* 1986;61:689-92.
- [9] Gargouri M, Ben Amor N, Ben Chechida F, et al. Percutaneous treatment of hydatid cysts (*Echinococcus granulosus*). *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990;13:169-73.
- [10] Giorgio A, Tarantino L, Francica G, et al. Unilocular hydatid liver cysts: treatment with US-guided, double percutaneous aspiration and alcohol injection. *Radiology* 1992;182:705-10.
- [11] Bastid C, Azar C, Doyer M, Sahel J. Percutaneous treatment of hydatid cysts under sonographic guidance. *Dig Dis Sci* 1994;39:1576-80.
- [12] Akhan O, Ozmen MN, Dincer A, et al. Liver hydatid disease: long-term results of percutaneous treatment. *Radiology* 1996;198:259-64.
- [13] Ustunsoz B, Akhan O, Kamiloglu MA, et al. Percutaneous treatment of hydatid cysts of the liver: long-term results. *Am J Roentgenol* 1999;172:91-96.
- [14] Men S, Hekimoglu B, Yucesoy C, et al. Percutaneous treatment of hepatic hydatid cysts: an alternative to surgery. *Am J Roentgenol* 1999;172:83-89.
- [15] Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, et al. Hydatid liver cyst. An 11-year experience of treatment with percutaneous aspiration and ethanol Injection. *J Ultrasound Med* 2001;20:729-38.
- [16] Yagci G, Ustunsoz B, Kaymakcioglu N, et al. Results of surgical, laparoscopic and percutaneous treatment for hydatid disease of the liver: 10 years experience with 355 patients. *W J Surg* 2005;29:1670-9.
- [17] Giorgio A, de Stefano G, Esposito V. et al. Long term results of percutaneous treatment of hydatid liver cysts: a single centre 17 years experience. *Infection* 2008; in press.
- [18] WHO/OIE Manual of echinococcosis in humans and animals J Eckert et al (ed.) Paris (2001).
- [19] Smego RA Jr, Sebanego P. Treatment options for hepatic cystic echinococcosis. *Int J Infect Dis* 2005;9(2):69-76.
- [20] Dziri C, Haouet K, Fingerhut A. Treatment of hydatid cyst of the liver: where is the evidence? *World J Surg* 2004;28:731-6.
- [21] Etlik O, Arsaln H, Bay A, et al. Abdominal hydatid disease long-term results of percutaneous treatment. *Acta Radiol* 2004;45(4):383-9.
- [22] Langer JC, Rose DB, Keystone JS, et al. Diagnosis and management of hydatid disease of the liver: a 15-year North American experience. *Ann Surg* 1984;199:412-7.