

ASSOCIACIÓ CATALANA DE MEDICINA INTERNA

TRACTAMENT AMB MEBENDAZOL DE LA HIDATIDOSI MICROVESICULAR

M. NOLLA I SALAS, F. ÀLVAREZ I LERMA,
J. M. TORRES I RODRÍGUEZ, R. NOLLA I PANADÈS

Aquest cas que ens ocupa té interès degut a dos punts principals. Un primer punt és l'eterna discussió entre les diferències que poden existir a nivell de les dues formes d'equinococcosi, la hidatídica per *Echinococcus granulosus* i l'alveolar per *Echinococcus multilocularis*. El segon punt està centrat per l'interès del tractament mèdic d'aquestes parasitosis.

HISTÒRIA CLÍNICA. — F. M. J., malalt de 64 anys d'edat, nat a Monforte de Moyuela (prov. de Terol), aficionat a la cacera, amb antecedents familiars d'ulcus gastro-duodenal, fumador d'un paquet de tabac al dia i sense antecedents etílics.

Antecedents patològics: Bronquitis d'un mes de durada als 18 anys. A l'edat de 34 anys, trastorns de tipus dispèptic, piroisi i vòmits de retenció 8 hores després dels àpats. Dos anys més tard és etiquetat d'estenosi pilòrica, de la qual és intervingut i, segons sembla, se li practica una gastroenterostomia.

Malaltia actual: Ingressa el mes de setembre de 1976 per a descartar alteracions a nivell de boca anastomòtica, amb una clínica caracteritzada per astènia i anorèxia de 2 anys d'evolució. Últimament s'ha afegit a aquest quadre piroisi i dispèpsia que calmen amb alcalins, fet que motiva catalogar-lo, abans de l'ingrés, de nou brot ulcerós.

A l'exploració destaca un tipus astènic amb poquíssim panicle adipós i una discreta hepatomegàlia a expenses del lòbul esquerre, dura i dolorosa a la palpació. Les anàlisis d'ingrés mostren una VSG de 40/70; hematies: 6.050.000/mm³; leucòcits: 10.600/mm³ amb un 64 % de polinuclears, 3 % de bandes, 12 % d'eosinòfils, 18 % de limfòcits i 2 % de monòcits; GPT: 98 U/ml, GOT: 50 U/ml, fosfatases alcalines: 8,6 U. Bodansky. La resta d'estudis analítics és completament normal. El trànsit gastro-duodenal sembla confirmar la sospita diagnòstica de patologia a nivell de boca anastomòtica (fig. 1). La gastrofibros-

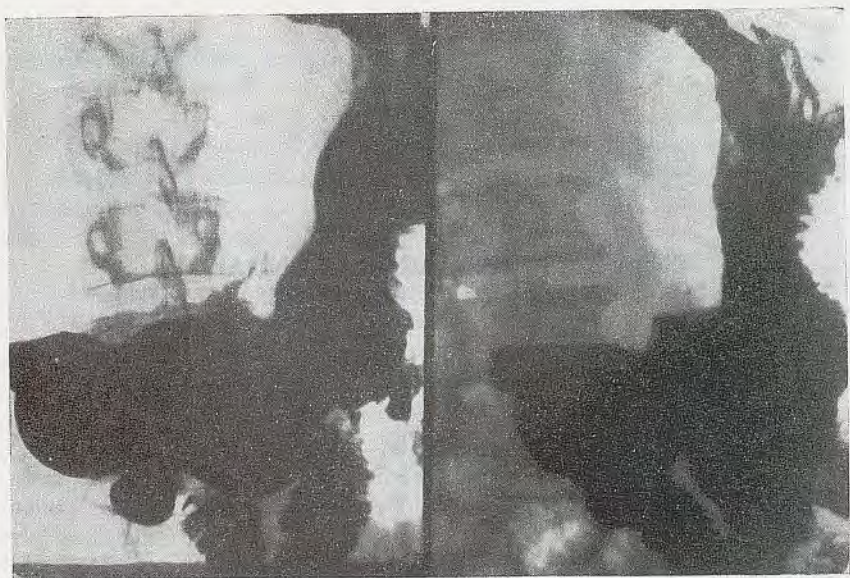


FIG. 1.—Trànsit gastro-duodenal en el qual podem veure la imatge en trèvol sospitosa de lesió de tipus ulcerós a nivell de boca anastomòtica.

còpia ens va permetre observar una zona discretament estenosada a nivell de l'anastomosi, però no arribàrem a visualitzar de forma directa la imatge ulcerosa. La histopatologia demostrà que es tractava d'una duodenitis. Als 12 dies del seu ingrés, el malalt presentà un quadre de dolor a nivell d'hipocondri dret, juntament amb una agulla febril que desaparegué als 6 dies d'haver iniciat tractament antibiòtic. L'anàlisi del moment ens detectà una eosinofília del 16 % amb una VSG de 22/45. Les proves hepàtiques eren normals a excepció d'unes fosfatases alcalines de 6 U. Bodansky. A la prova de la BSP, no es va produir retenció de colorant als 45 minuts. Amb la colecistografia no es va poder visualitzar la bufeta de la fel, mentre que amb la colangiografia, com podem veure a la figura 2, a part que s'aconsegueix que la bufeta s'ompli de producte radioopac, trobem unes vies biliars pràcticament normals. Degut a problemes personals del malalt, és donat d'alta pendent de la resta d'estudis.



FIG. 2. — Colangiografia: vies biliars normals.

Reingressa el mes de desembre del mateix any, per haver aparegut un malestar general, amb àlgies de tipus reumàtic i per persistir l'astènia i l'anorèxia. Les fosfatases alcalines eren de 9 U. Bodansky. La

radiografia directa d'abdomen demostrà l'existència d'uns nivells hidro-aeris a la regió paravertebral esquerra (fig. 3). La gammagrafia hepàtica (fig. 4) va detectar un fetge augmentat de volum a expenses del lòbul esquerre i amb una zona freda que ocupa l'espai interlobar.



FIG. 3. — Nivells hidro-aeris localitzats a nivell de les vèrtebres lumbars III-IV, que es consideren, en principi, situats fora de la víscera hepàtica.

La reaparició del dolor abdominal de forma brusca, localitzat principalment a nivell d'epigastri i que calmava amb espasmolítics, als 15 dies d'haver realitzat l'ingrés, seguit d'una agulla febril i més tard amb l'aparició d'icterícia fugaç, ens va fer plantejar el tractament quirúrgic per a descartar la presència d'un quist hidatídic complicat a vies biliars. L'arteriografia selectiva del tronc celiac demostrà (fig. 5) la falta d'artèries neoformades i un desplaçament de l'artèria hepàtica esquerra cap avall i a l'esquerra, deixant entre les dues hepàtiques una zona pràcticament avascular, que correspon a la imatge freda gammagrafica. En aquesta ocasió, l'hemograma era normal; la VSG era de 55/84; bilirubina total: 35 mg ‰; bilirubina conjugada: 26 mg ‰; GPT: 386 U/ml; GOT: 230 U/ml; fosfatases alcalines: 14,9 U. Bodansòy; taxa de protrombina: 82 %. La clínica de tipus colangiolític va desaparèixer als 10 dies d'haver iniciat el tractament antibiòtic.

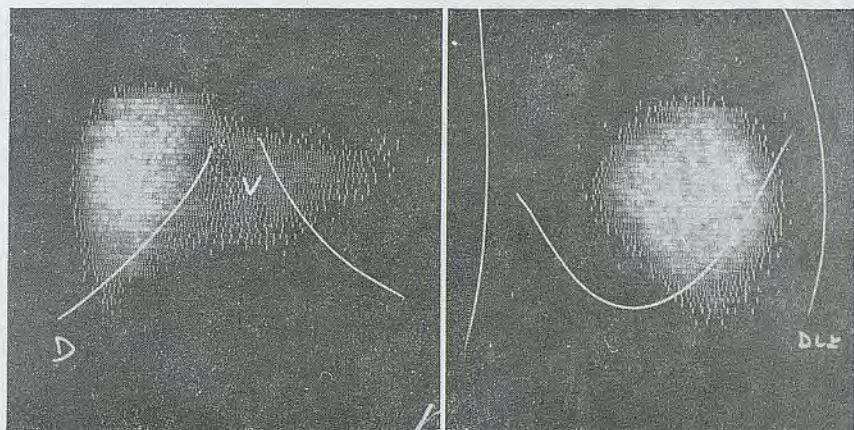


FIG. 4. — Gammagrafia hepàtica: fetge augmentat de volum a expenses del lòbul esquerre. Zona freda ocupant l'espai interlobar.



FIG. 5. — Arteriografia selectiva de tronc celíac: falta d'artèries neoformades; desplaçament de l'artèria hepàtica esquerra cap avall i a l'esquerra. Lleugera estenosi de l'artèria hepàtica dreta abans de la seva bifurcació.

Pel lloc d'origen del malalt, la manca d'antecedents de litiasi biliar, la clínica de tipus colangiolític, la lentitud de l'evolució del procés amb poca afectació de l'estat general, juntament amb les alteracions de les proves inespecífiques de laboratori (VSG poc accelerada i eosinofília

important), les radiografies, així com la gammagrafia hepàtica, el diagnòstic s'orientà cap a la probable etiologia parasitària del procés. La reacció de Weimberg donà un resultat negatiu, mentre que la immuno-electroforesi amb antigen de líquid hidatídic detectà la presència de 3 arcs de precipitació, incloent l'arc 5.

Acte quirúrgic i postoperatori immediat: És intervingut amb aquesta sospita diagnòstica. En fer la laparotomia mitja, ens trobem amb una tumoració hepàtica d'aspecte granulós a nivell de la cara anterior de la regió interlobar; a la palpació fa la impressió que es troba infiltrada tota la zona pedicular. Es tracta d'un teixit d'aspecte tumoral, d'un color blanc-verdós, de consistència dura i del que punxions repetides no permeten obtenir líquid. Amb la sospita de colangioma es practica biòpsia de la massa, i finalitza la intervenció sense poder fer cap mena de ressecció.

Com podem veure a la figura 6, la biòpsia va confirmar el diagnòstic d'equinococcosi: la descripció histològica parla de la presència d'unes cavitats quístiques amb una paret formada per dues capes: una germinal, interna, i una cutícula, externa; a nivell del parènquima de

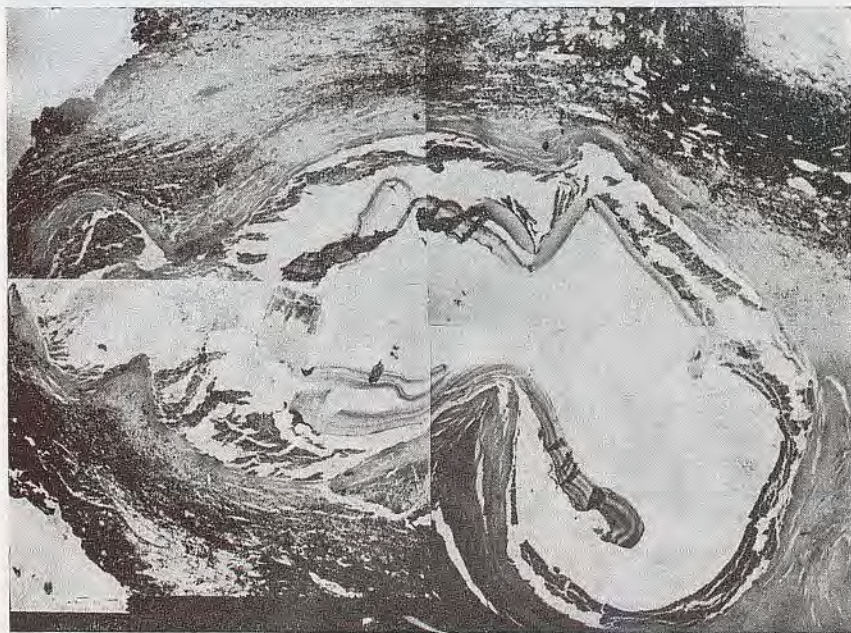


FIG. 6-a

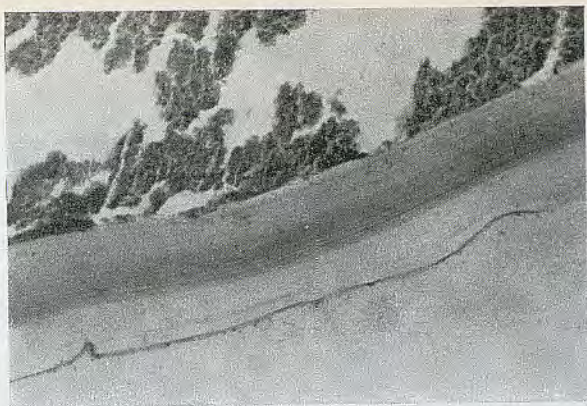


FIG. 6-b



FIG. 6-c

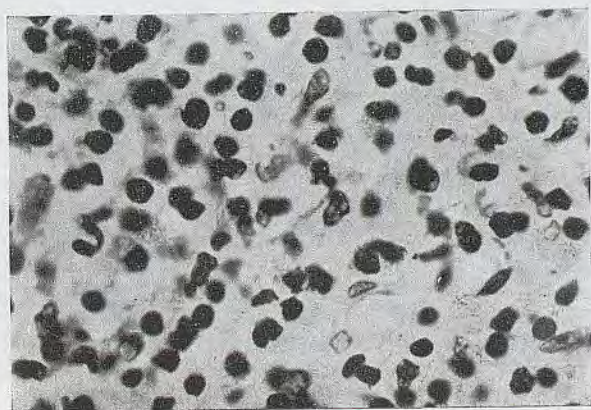


FIG. 6-d

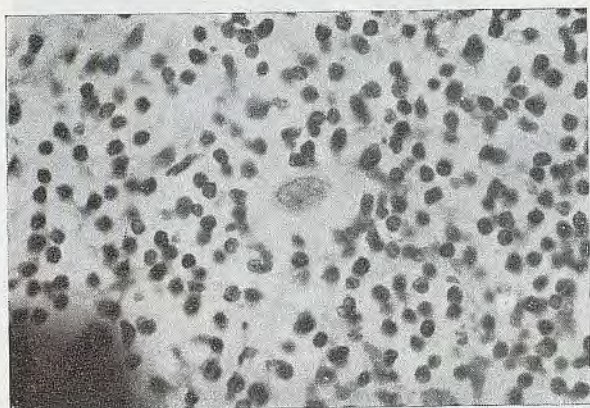


FIG. 6-e

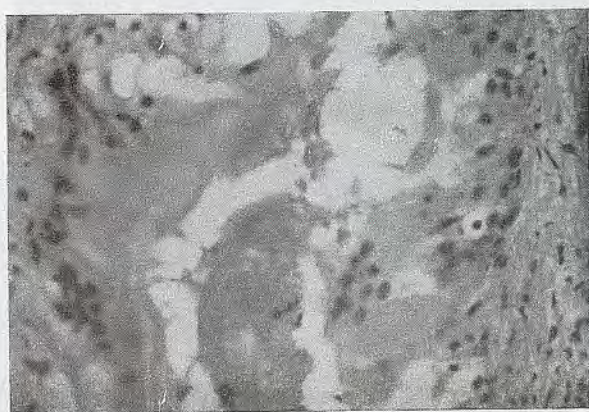


FIG. 6-f

FIG. 6. — Histologia: *a*) Quist vist a petit augment; per fora de la cutícula replegada sobre si mateixa, podem veure la reacció inflammatòria de l'hoste que procura aïllar el paràsit. *b*) Detall de la paret del quist: distingim la germinal, amb els seus nuclis, de la cutícula que forma unes capes concèntriques al voltant de la cavitat. *c*) Línia de separació entre el teixit fibrós reaccional i el parènquima hepàtic sa. *d*), *e*) i *f*) Detalls de la reacció inflammatòria periquística; per ordre tenim: un camp centrat per eosinòfils, cèl·lules limfoplasmocitàries i fibroblastos; histiòcits sobresortint dels altres elements cel·lulars; cèl·lula gegant del tipus de cos estrany.

l'hoste que envolta els quists, existeix una intensa reacció inflammatòria, amb un component fibrós força estructural. A la zona inflammatòria trobem un predomini de reacció histiocitària amb gran quantitat de cèl·lules epitelioides i alguna cèl·lula gegant; la resta de teixit inflamatori la forma un gran nombre d'eosinòfils, cèl·lules limfoplasmocitàries

i alguns polinuclears. El teixit fibrós penetra cap al parènquima hepàtic noble i inicia un procés degeneratiu.

Un cop s'ha arribat a aquest diagnòstic histològic i degut a l'aspecte macroscòpic, ens quedà el dubte sobre si es tractava d'una de les formes rares d'equinococcosi hidatídica d'evolució microvesicular, o bé ens trobàvem davant d'una equinococcosi alveolar, patologia que encara no ha estat demostrada amb certesa en el nostre país. Aquestes dues parasitosis tenen una evolució pseudo-neoplàstica, poden infiltrar les vies biliars i/o provocar un quadre caquètitzant.^{2, 36, 37, 38}

En el nostre cas, es va poder comprovar un ràpid empitjorament clínic del malalt, probablement afavorit pel mateix acte quirúrgic. Un cop descartada la possibilitat d'una nova intervenció quirúrgica, s'inicià tractament mèdic amb mebendazol (600 mg/dia, via oral). Els nous estudis immunoelectroforètics varen evidenciar un lleuger increment de la resposta serològica durant aquells dies, fet que s'atribuí a la manipulació del paràsit durant la intervenció. Als 15 dies de l'inici del tractament mèdic, es comprovà una franca millora del malalt.

Control del tractament mèdic: Els controls ulteriors no detectaren un augment de l'activitat immunològica davant de l'equinococcosi, troballa que hagués pogut indicar un procés de destrucció del paràsit.

No aparegueren signes de sembra peritoneal (disseminació considerada excepcional en el cas de la forma alveolar), ni es varen repetir les crisis colangiolítics. Fins i tot es va normalitzar l'analítica. Un cop comprovat, 3 mesos després d'haver iniciat el tractament, que la imatge hepàtica gammagràfica no havia evolucionat (fig. 7), varem reduir la medicació a la meitat de la dosi (300 mg/dia, via oral).

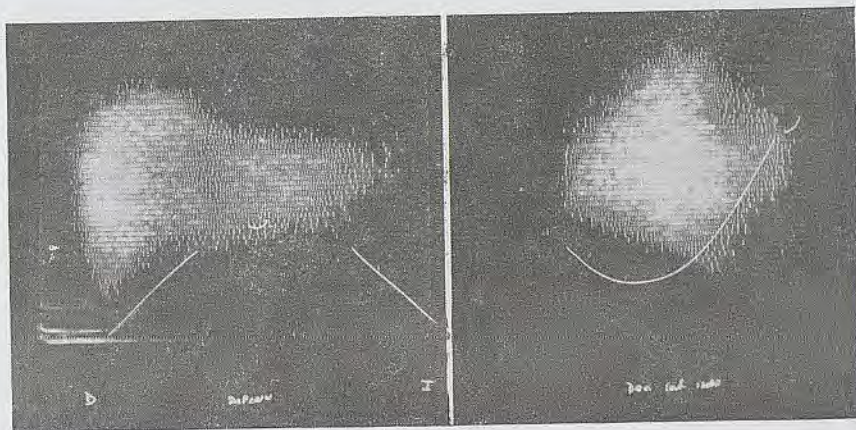


FIG. 7-a

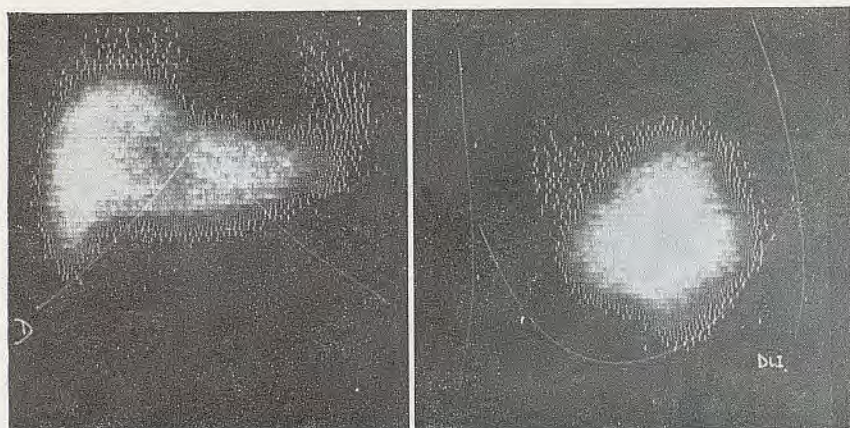


FIG. 7-b

FIG. 7. — Gammagrafia hepàtica durant el postoperatori immediat (a) i als 3 mesos de tractament (b): es pot comprovar, tant de front com de perfil, una reducció del volum de la massa quística.

Els estudis immunoelectroforètics durant els 6 primers mesos insinuaren un descens progressiu de la resposta immunològica, però, en arribar al 7è. mes de control terapèutic, vàrem tornar a trobar 3 arcs de precipitació.

Al 6è. mes apareix, per primera vegada en la gammagrafia hepàtica, una zona freda ben delimitada, compatible amb una imatge quística a la vessant superoanterior del lòbul dret, al costat de la imatge localitzada a la regió interlobar (fig. 8).

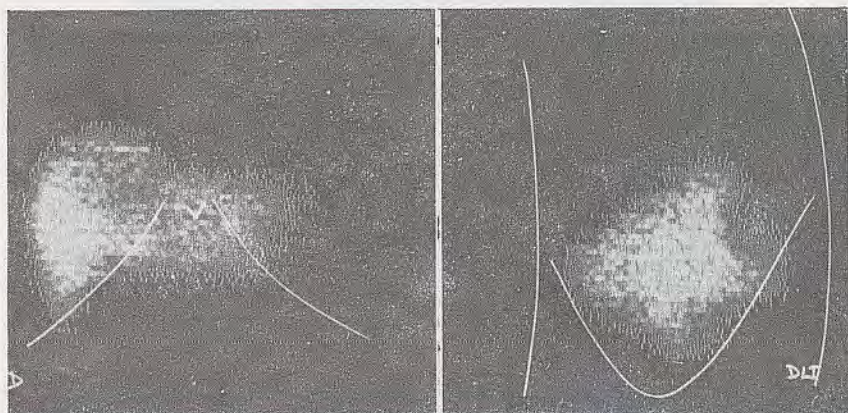


FIG. 8. — Gammagrafia als 6 mesos de tractament: augment de la zona freda, que fa sospitar el creixement d'un quist univesicular.

Mentre esperàvem una reintervenció del malalt per a tractar aquesta imatge quística i per a controlar l'efecte del mebendazol sobre les microvesícules, es tornà a incrementar la dosi de la medicació a 600 mg/dia.

Segon acte quirúrgic: Els estudis fets abans de la intervenció, als 9 mesos de tractament mèdic, foren compatibles amb la normalitat, exceptuant la gammagrafia, on persistia la imatge quística, i l'arteriografia (fig. 9), en la que podíem veure la persistència de la zona avascular a nivell de la regió interlobar. Les proves serològiques varen detectar un cert descens de la resposta, però l'arc 5 continuava essent present.

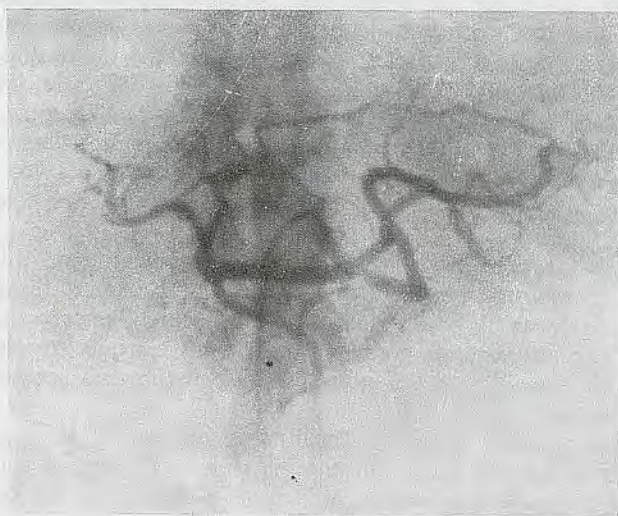


FIG. 9. — Arteriografia abans de la segona intervenció: persistència de la imatge avascular per sobre de l'arteria hepàtica dreta. L'arteria hepàtica esquerra sembla trobar-se al seu lloc.

A la laparotomia mitjana ens vàrem trobar amb un teixit fibrós a nivell de la regió interlobar, adherit a la cara anterior de la paret abdominal i al diafragma. Puncions repetides confirmaren que tota la massa estava formada per una zona de fibrosi sense cap element quístic.

L'evolució durant el postoperatori va ser bona i es donà d'alta al pacient amb una analítica completament normal i amb uns estudis immunoelectroforètics que tan sols detectaren un arc de precipitació inespecífic.

CRITERIS PER A ARRIBAR A UN DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL ENTRE LA HIDATIDOSI I L'EQUINOCOCCOSI ALVEOLAR. — En el nostre cas, el primer problema que se'ns va plantejar va ser la diferenciació entre la forma microvesicular de la larva d'*E. granulosus* i la d'*E. multilocularis*, aspecte que té interès per al pronòstic, ja que l'evolució d'una i d'altra són diferents: així com a la hidatidosi comuna és molt freqüent la sembra a distància, a l'equinococcosi alveolar el més corrent és la propagació per proximitat.^{2, 6, 19, 36, 37}

L'equinococcosi alveolar es descriu per primera vegada l'any 1852. BUHL, el descobridor d'aquesta malaltia, li posà el nom de «càncer colloide alveolar de fetge». L'any 1855 WIRCHOW demostrà la naturalesa parasitària del procés.^{6, 18} POSSELT arribà a la conclusió, després d'haver estudiat 216 casos en 8 anys, que l'equinococcosi alveolar és produïda per una larva diferent de la del quist hidatídic per *E. granulosus*; ^{6, 36} aquest fou l'origen de la teoria dualista. Les dades que va aportar RAUSCH l'any 1951^{6, 14, 19} sobre els estudis del cicle selvàtic de l'equinococcosi alveolar varen ser definitives perquè s'acceptés la teoria dualista. Malgrat això, queden alguns punts no gaire clars sobre les formes de presentació larvària d'aquests paràsits; fins i tot es parla de la possibilitat que existeixin diferents soques dins l'espècie *E. granulosus*.²

L'*E. multilocularis* o *E. alveolaris* és una petita tènica diferent de la de l'*E. granulosus* i que infesta de forma accidental l'home en la seva fase de larva. L'hoste definitiu és la guineu, encara que també podem trobar infestats els gossos, especialment els que arrosseguen els trineus, i els gats. Els hosts intermediaris acostumen a ser petits rosegadors salvatges.

La tènica o forma adulta es localitza en el budell de la guineu, i, a través de la matèria fecal, són eliminats els ous. Aquests són ingerits pels petits rosegadors salvatges, alliberant, a nivell del seu budell, els embrions hexacants, els quals constituïran l'estat larvari alveolar un cop arribin a les diferents vísceres. Aquest cicle queda tancat quan les guineus es mengen aquests rosegadors infestats. Es destaca que l'estat larvari que trobem en aquests animals salvatges és, d'una forma constant, fèril.^{6, 19}

Una altra característica que s'ha considerat important per a diferenciar les dues equinococcosis ha estat la distribució geogràfica. L'*E. alveolaris* s'acostuma a trobar a zones d'hivern cru (regió Àrtica, Sibèria, Tibet, Euroàsia i Europa Central), alta muntanya i zones forestals poc poblades on existeix una bona cacera.^{2, 6, 19, 30, 36, 37} L'home s'infesta de forma accidental en menjar fruites de bosc (maduixes) i en beure aigua contaminada pels excrements de les guineus, o bé en tenir les mans brutes després de treure la pell a una guilla, o en estar en contacte amb un gos de cacera que ha pogut contaminar-se.^{2, 6, 19, 37}

Evolució anatòmica de l'equinococcosi alveolar: Un cop ingerit l'embrió per l'home, es produeix l'alliberament de l'embrió hexacant el qual penetra cap al fetge, òrgan que actuarà de filtre i que permetrà el desenvolupament de la larva, en la seva forma d'hidàtide alveolar.

A diferència del quist hidatídic, la larva d'*E. multilocularis* es caracteritza per no presentar adventícia; el teixit de l'hoste no pot arribar a formar una capa adventícia que limiti el procés.^{2, 6, 19, 30, 36, 37} Es creu que, en l'home, aquest fenomen és degut a la manca d'una adequada adaptació hoste-paràsit enfront de l'*E. multilocularis*. Sembla ser que hi ha per part del paràsit una secreció de substàncies citolítiques que provoquen una ràpida necrosi de les cèl·lules hepàtiques que envolten la hidàtide, fet que permet un ràpid creixement dels quists.^{2, 6, 19, 36, 37} Aquesta ràpida progressió de les larves també és perjudicial per al mateix paràsit, degut que no dona temps a les seves vesícules per a formar escòlex, troballa que el diferencia del quist hidatídic i de l'evolució natural de l'*E. multilocularis* a nivell de l'hoste habitual.¹⁹

L'extensió centrífuga del paràsit, a diferència de la forma microvesicular de la hidàtide d'*E. granulosus*, va acompanyada d'una infiltració de venes i limfàtics.³⁶

Degut a la gran freqüència amb què trobem la síndrome coledociana, s'ha parlat de la possible existència d'un tropisme especial del paràsit per a les vies biliars.^{14, 19, 38} Les metàstasis a distància són molt rares, fet que també el diferencia del quist hidatídic.^{2, 6, 30, 36, 37}

Clínica de l'equinococcosi alveolar: Des de POSSELT s'ha anat considerant la icterícia de tipus obstructiu com la forma clínica més freqüent (85-90 % de casos);^{2, 6, 14, 18, 19, 30, 36, 37, 38} l'experiència dels autors russos,^{2, 18, 37} però, no coincideix amb la dels centroeuropeus. Els primers s'adonen que la icterícia obstructiva, precedida sempre per brots icterics passatgers, és un signe tardà, i la troben només a les formes més evolucionades (25-30 % dels casos).^{2, 18, 37} Per aquest motiu insisteixen sobre la valoració, a les zones endèmiques, de trastorns funcionals mínims, com poden ser la sensació de pesantor a nivell d'hipocondri dret, trastorns de tipus dispèptic o dolor agut simulant un còlic hepàtic; aquests símptomes els trobem en el 75 % dels malalts. Un signe quasi constant és l'hepatomegàlia; l'ascites es troba en el 5 % de malalts, mentre que menys del 10 % tenen metàstasis.^{2, 18, 37} Al següent esquema tenim tots els signes clínics que poden aparèixer a l'equinococcosi alveolar:

1) Signes precoços:

- Dispèpsia biliar.
- Dolor còlic a nivell d'hipocondri dret.
- Pesantor a nivell d'hipocondri dret.

- 2) Signe quasi constant:
 - Hepatomegàlia.
- 3) Signes tardans:
 - Icterícia obstructiva.
 - Esplenomegàlia.
 - Metàstasis a distància.
 - Ascites.

Dades biològiques inespecífiques de l'equinococcosi alveolar: Podem trobar una leucocitosi a causa d'una necrosi central sobreinfectada. És freqüent la tendència cap a l'eosinofília. Les proves hepàtiques ens detectaran un component obstructiu i, segons el moment evolutiu, s'hi podran afegir signes de patiment de l'hepatòcit. La majoria d'autors ^{6, 18} també troben una hiperproteïnèmia, fet no evidenciat en el nostre cas. Aquest augment de les proteïnes totals acostuma a anar acompanyat d'un descens relatiu de l'albumina i d'una gran pujada de les gammaglobulines.

Dades radiològiques de l'equinococcosi alveolar.^{2, 6, 14, 18, 23, 30, 36, 37, 38}

1) *Radiologia directa d'abdomen:* Pot demostrar la presència de calcificacions agrupades o d'imatges hidro-aèries (molt poc freqüent).

2) *Desplaçament o compressió extrínseca de vísceres veïnes:* Estómac, còlon, cúpula diafragmàtica. Les vies biliars poden aparèixer amb una imatge d'estenosi o de compressió pedicular, juntament amb zones ectasiades.

3) *Esplenoportografia:* Pot haver-hi deformació, compressió, trombosi o obliteració dels vasos. Pot existir, a més a més, signes d'hipertensió portal. En conjunt no aporta arguments vàlids per a poder establir un bon diagnòstic diferencial.

4) *Arteriografia selectiva:* Té un gran interès. A les fases inicials, gairebé es pot descartar tot procés neoforatiu maligne, degut a la manca de vasos neoformats a nivell de la massa tumoral, així com també el quist hidatídic per *E. granulosus*, per manca l'artèria que voreja normalment aquesta massa. No podem deixar de pensar, en aquesta fase, en tot procés expansiu intrahepàtic d'etiologia benigna.

A les formes ja avançades apareixen signes de malignitat, però sempre destaca la manca de vasos neoformats. A l'esquema que ve a continuació resumim els signes arteriogràfics que ens podem trobar en aquesta fase:

I. Signes tumorals:

- a) desplaçament de branques de l'artèria hepàtica
- b) zones d'hipovascularització arterial i arteriolar (permet descartar, en principi, tot procés maligne)
- c) imatges lacunars en el moment capil·lar

- II. Signes de patiment hepàtic:
 - a) artèries primes en forma de tirabuixó
- III. Signes d'invasió vascular:
 - a) erosions a nivell d'artèries
 - b) imatges lacunars a nivell arterial
 - c) amputació d'una branca de l'artèria hepàtica

L'arteriografia serveix fonamentalment per a precisar la localització i l'extensió del procés, facilitant així l'acció del cirurgià; no permet, però, obtenir les dades necessàries per a poder assegurar el diagnòstic d'equinococcosi alveolar.

5) *Gammagrafia hepàtica*: Detecta una falta de captació irregular, com si fos un procés neoforatiu maligne; a més a més, existeix una hiperplàsia compensadora de la resta del parènquima hepàtic.

6) *Ecotomografia*: Dóna una imatge semblant a un tumor sòlid, amb una estructura heterogènia, de límits irregulars i amb nombroses interfases rodones. Aquesta imatge permet descartar el quist hidatídic per *E. granulosus*.

Totes aquestes troballes també són compatibles amb la hidatidosi microvesicular per *E. granulosus*.

Dades de laboratori específiques de l'equinococcosi: Com podem veure, tant la clínica com la radiologia i les dades de laboratori inespecífiques són només orientadores i no permeten assegurar el diagnòstic. Aquest queda confirmat amb els estudis serològics amb antígens específics i, més tard, amb la histologia.

Entre les diverses proves immunològiques que s'han utilitzat per a arribar al diagnòstic d'equinococcosi, la immunoelectroforesi és la que té més especificitat. CAPRON i cols.¹¹ arriben fins i tot a considerar que aquesta prova pot permetre la diferenciació de les dues equinococcosis (*E. multilocularis* i *E. granulosus*), gràcies a la presència de l'arc 5, que seria exclusiu de l'*E. granulosus*.

En darrers treballs, s'ha demostrat que l'antigen responsable de l'arc 5 no és tan específic com se suposava;¹⁰ així, s'ha de destacar els estudis de YERZÁBAL i cols.,^{49, 50} en els quals es demostra que l'antigen 5 de l'*E. granulosus* no és específic del líquid hidatídic, sinó que forma part dels components dels extractes solubles de l'estat larvari de l'*E. multilocularis*. En un treball d'un de nosaltres,⁴⁶ es va comunicar que l'antigen 5 de l'*E. granulosus* es trobava present en els antígens solubles de la *T. hydatigena*, paràsit dels ovins en la seva forma larvària.

Malgrat aquests fets, es continua considerant que la presència de l'arc 5 en el sèrum ha de fer sospitar sempre una hidatidosi. En el nostre malalt, tots els estudis immunoelectroforètics varen confirmar la presència de l'arc 5, associat o no amb altres arcs no carac-

teritzats davant del líquid hidatídic. En canvi, no vàrem trobar cap sistema precipitant enfront d'antigen soluble d'*E. multilocularis* (obtingut de fetge de rata infestada experimentalment pel Dr. I. KAGAN).

Podem concloure que després d'aquestes dues proves, tenim unes dades que orienten, en el nostre cas, cap a l'etiologia hidatídica d'aquest procés parasitari (*E. granulosus*).

Bases anatomopatològiques de l'equinococcosi alveolar.

1) *Aspecte macroscòpic*: L'equinococcosi alveolar té l'aspecte d'un tumor maligne, gelatinós i fibrós, que infiltra el fetge de forma difusa. Les cavitats quístiques no acostumen a ser més grans de 2 mm.³⁶ En algunes ocasions podem trobar una zona central necrosada i plena d'un líquid verdós o purulent.^{2, 6, 18, 36, 37}

En determinades circumstàncies, la hidatidosi per *E. granulosus* pot adoptar una forma infiltrant o microvesicular, sense una gran cavitat central;³⁶ aleshores, però, les hidàtides formades tenen unes dimensions superiors a 1 cm de diàmetre i estan plenes de membranes cuticulars que donen un aspecte gelatinós.

A part de la diferència de volum de les hidàtides que pot existir entre les dues formes d'equinococcosi, en l'*E. multilocularis* existeix normalment una infiltració de venes i limfàtics, fet que no veiem quan es tracta de l'*E. granulosus*.³⁶

Més freqüent que la forma evolutiva anterior, és la sembra hidatídica a partir d'una membrana principal. Aquesta evoluciona produint saculacions i diverticles cap enfora del quist. Ací, sempre trobarem una gran bossa hidatídica multivesicular.^{2, 36, 37}

En el nostre malalt, el volum de les hidàtides aniria en contra de l'*E. multilocularis*.

2) *Aspecte microscòpic*: Les diferències histològiques entre els dos tipus d'equinococcosi amb evolució pseudo-tumoral es basen en la forma de reaccionar de l'hoste:^{2, 6, 18, 19, 36, 37} en el cas de l'*E. multilocularis* criden l'atenció les zones de necrosi del teixit infiltrat (component citolític), mentre que a la hidatidosi per *E. granulosus* existeix sempre un predomini de la reacció fibrosa (component compressiu). Hem de destacar que la hidatidosi òssia³⁶ té el mateix comportament que la forma alveolar, però, quan s'arriba a trencar la cortical de l'os, torna a la seva forma univesicular habitual.

GAUDET i colls.¹⁸ classifiquen les lesions histopatològiques de l'equinococcosi alveolar, segons l'estat evolutiu, en: formes velles, formes recents —que són les més freqüents— i formes fèrtils, excepcionals en l'home i caracteritzades pel seu contingut format per microvesícules i càpsules prolígeres amb escòlex.

Les formes recents sintetitzen l'aspecte histològic típic d'aquesta parasitosis. Es troben unes vesícules plenes d'una substància gelatinosa i amb una paret formada per una capa germinal, interna, i una cutícula,

externa. La resposta de l'hoste està representada per una intensa reacció inflammatòria de tipus granulomatós, amb polinuclears, eosinòfils i cèl·lules limfoplasmocitàries. Prop de la paret del paràsit la reacció és més de tipus histiocitari, amb abundància de cèl·lules epitelioides i cèl·lules gegants de cos estrany. També trobem els fenòmens de necrosi i de formació d'un teixit fibrós molt desestructurat amb la creació de bandes que penetren dins del parènquima hepàtic en fase de destrucció, però encara relativament ben conservat.^{2, 6, 18, 36, 37}

A continuació resumim les característiques de la reacció de l'hoste en front de l'equinococcosi alveolar, des de la zona més pròxima al paràsit fins el fetge normal:

1) Zona de necrosi amb reacció histiocitària (cèl·lules epitelioides i cèl·lules gegants).

2) Zona leucocitària amb cèl·lules inflammatòries que tendeixen a la formació de granulomes.

3) Zona fibrosa anàrquica que penetra dins del parènquima hepàtic més o menys sa.

Aquests aspectes histopatològics recorden els que es troben a nivell de l'adventicial d'un quist hidatídic de 3 mesos d'evolució³⁶ (de 1,5 a 2 mm de diàmetre), però en aquest cas el teixit fibrós està ben organitzat i no es veu cap zona important de necrosi a nivell del parènquima hepàtic.³⁶

Com s'ha pogut veure, l'estudi histopatològic del nostre malalt va demostrar la presència d'unes hidàtides de petit volum, amb una llum ocupada per la cutícula replegada. La reacció del teixit hepàtic del voltant estava formada per un teixit fibrós força estructurat i per una reacció inflammatòria on predominava la de tipus histiocitari, amb poques cèl·lules gegants i molts eosinòfils. La necrosi era poc intensa. En conjunt, aquestes dades semblaven confirmar la impressió diagnòstica despres dels estudis biològics específics.

Evolució i pronòstic de l'equinococcosi alveolar: El curs d'aquest procés és similar al neopàstic, però amb una evolució més lenta.

Existeixen diferents formes evolutives: caquectitzant, amb insuficiència hepàtica, icterícia obstructiva, infiltració proximitat cap a diafragma i pleura, raquis, cavitat abdominal i peritoneu, o bé cella renal. Són excepcionals les metàstasis a distància (cervell i pulmó).^{2, 6, 14, 18, 19, 30, 36, 37}

TRACTAMENT MÈDIC DE L'EQUINOCOCCOSI. — El tractament de la hidatidosi hepàtica ha estat fonamentat en la cirurgia; ara bé, quan ens trobem en els casos on les tècniques quirúrgiques no poden solucionar el problema (sembra peritoneal, algunes formes microvesiculars, o bé el malalt no es troba en condicions de suportar una intervenció quirúrgica), s'ha de plantejar la possibilitat d'un tractament farmacològic.

La finalitat del tractament quirúrgic de l'equinococcosi, tant en la seva forma univesicular com microvesicular, és la supressió del paràsit i de la cavitat residual a nivell del teixit de l'hoste. La tècnica definitiva és la que aconsegueix una extirpació radical. Però aquesta no és sempre possible, i això fa que s'apliquin tècniques palliatives, com poden ser: la instal·lació d'un drenatge, d'unes derivacions o les reseccions atípiques no reglades; cirurgia que freqüentment va acompanyada de complicacions del tipus de ruptures o sembres peritoneals o a vísceres buides, i reaccions anaflàctiques. En el cas de la forma microvesicular o de l'alveolar, les tècniques quirúrgiques fracassen normalment, bé per irrealitzables, bé per deficiència de la resecció.

El tractament mèdic, en les formes en què la cirurgia ha fracassat, no ha tingut, fins el moment actual, cap èxit. S'ha provat la inoculació d'antigen hidatídic, amb molt pocs resultats;⁴⁵ més tard s'ha utilitzat les sals d'arsènic, de bismut, de mercuri, l'emetina, els antimitòtics (ciclofosfamida), les sals de timol iodat, antipalúdics de síntesi, fins i tot BCG i radioteràpia.^{6, 18, 35, 37, 39} Amb totes aquestes terapèutiques, el màxim resultat que s'ha aconseguit ha estat el poder alentir una mica el procés evolutiu de la malaltia.

El cas que presentem va plantejar el problema terapèutic degut a la impossibilitat d'una resecció quirúrgica. Basant-nos en recents comunicacions^{4, 13} que parlaven d'una acció eficaç del mebendazol sobre la forma larvària de l'*Echinococcus*, vàrem iniciar aquesta terapèutica farmacològica amb una dosi de 600 mg/dia durant 3 mesos, i després es va continuar amb una dosi de 300 mg/dia durant uns altres 3 mesos. Abans de la segona intervenció, es va fer 3 mesos més de 600 mg/dia.

El metil-benzoil-benzoimidazol-carbamat ($C_{16}H_{13}N_3O_3$),^{43, 47} nom genèric del mebendazol, és insoluble a l'aigua, alcohol, èter i cloroform. Als estudis realitzats amb animals, s'ha vist que amb una dosi de 640 mg/Kg, no produeix efectes tòxics, i en l'home no s'ha pogut apreciar cap mena d'efecte colateral ni tòxic amb una dosi de 400 mg, 3 cops al dia, administrats durant una setmana.^{4, 13}

Diversos estudis clínics han demostrat la gran eficàcia del mebendazol sobre la majoria de les infeccions degudes als nematodes i cestos des que poden afectar l'home (enterobiasi, ascaridiasi, anquilostomiasi, tricocefalosi, teniasi).^{1, 3, 12, 16, 17, 27, 29, 31, 32, 33, 40, 41, 47, 48, 51} Les dosis mitjanes acceptades varien al voltant de 100 mg, 2 cops al dia, durant 3-5 dies. Els índexs de guariment aconseguits són superiors al 90 %.

VAN DER BOSSHE⁴⁴ i MERSBOAN⁷ estudien el mecanisme d'acció del mebendazol i demostren que inhibeix de forma significativa la taxa de captació de la glucosa per part dels nematodes. Es tracta d'un efecte específic sobre els paràsits. Aquesta incapacitat d'utilització de la glucosa exògena porta a un descens dels dipòsits de glucogen i disminueix

de manera significativa el contingut d'ATP, necessari per a la supervivència i la reproducció del paràsit.

VAN WIJNGAARDEN i BRUGMANS^{8, 43} estudien l'absorció, distribució, metabolisme i excreció del mebendazol marcat amb C¹⁴ administrat a gossos, rates i a l'home, i arriben a les següents conclusions: la major part de la droga marcada s'elimina abans de 48 hores pel tracte digestiu, sense patir cap alteració. Els nivells trobats a la sang foren baixos, entre el 5 i el 10 %, durant un temps de 32 hores. Els nivells obtinguts a la víscera hepàtica no superen mai el 4 %.

HEATH i CHEVIS,²² treballant amb rates infestades experimentalment amb *E. granulosus*, varen veure que el mebendazol destruïa les membranes germinals dels quists hidatídics secundaris. CAMBELL i colls.⁹ demostraren la seva eficàcia sobre l'*E. multilocularis* en la rata, aconseguint una reducció del volum dels microquists. KAMMERER i JUDGE²⁴ troben canvis, al microscopi electrònic, a nivell de les cèl·lules germinals dels quists. Segons BORGERS,⁷ els canvis que es produeixen a nivell del citoplasma d'aquestes cèl·lules serien deguts a l'acumulació de productes de secreció i la seva posterior activació, provocant l'autòlisi i la mort del paràsit. CHEVIS¹³ crida l'atenció sobre el fet que el tractament amb mebendazol en l'animal d'experimentació, a les 48 hores produeix un col·lapse del quist, preludi de la mort del paràsit. Al mateix temps, observa un augment de la vascularització i del volum de l'adventicial.

GOODMAN²⁰ exposa els resultats exitosos de 15 casos tractats amb mebendazol, a les dosis recomanades per HEATH i CHEVIS.²² Al grup de malalts postoperats no es registraren recaigudes (temps d'observació d'1 a 19 mesos); als no quirúrgics es demostrà una disminució del volum dels quists. A un dels malalts se li practicà una biòpsia, després del tractament mèdic, que demostrà l'existència de la degeneració de la membrana quística, semblant a les alteracions vistes als animals d'experimentació.

BEKHI i colls.,⁵ en una publicació recent, exposen l'evolució de 4 malalts tractats amb mebendazol amb una dosi de 400-600 mg, 3 cops al dia, durant 9 tandes de 21 a 30 dies. Utilitzen els següents paràmetres per a poder valorar els resultats: ecotomografia, taxa d'anticossos específics i nivells d'IgE i taxa d'immunocomplexos circulants. Els resultats assenyalen que el mebendazol té un efecte letal sobre els quists d'hidatidosi, quedant substituïts per un teixit dens cicatricial.

Al nostre cas, el tractament farmacològic, malgrat que s'havia fet una biòpsia del paràsit, va evitar una sembra peritoneal i un augment de l'extensió de la infiltració. La segona intervenció quirúrgica va permetre comprovar dos fets: 1) la substitució del paràsit per un teixit fibrós, i 2) la verificació que la imatge pseudo-quística gammagràfica apareguda als 6 mesos de tractament no era res més que una zona

d'esclerosi residual, fet que va permetre descartar l'existència d'un quist univesicular. Als 10 mesos de tractament, coincidint amb el segon acte quirúrgic, es demostrà un gran descens de la resposta serològica.

Com a conseqüència de totes les dades recollides, es pot assegurar que en aquests moments el mebendazol pot ser un tractament complementari de la cirurgia i sembla raonable la proposta d'aquesta teràpia farmacològica en les circumstàncies que a continuació citem:

- 1) en el cas que la cirurgia sigui contraindicada;
- 2) després d'una intervenció en la qual s'ha pogut provocar una sembra;
- 3) en el pre-operatori, si existeix la necessitat d'eliminar la tensió intraquística i de reduir la fertilitat.

És discutible el tractament amb mebendazol com una nova alternativa davant de la cirurgia, ja que no hi ha experiència suficient sobre els efectes d'aquesta medicació en l'home, enfront dels quists univesiculars.

RESUM. — Es presenta un cas d'equinococcosi microvesicular tractat amb mebendazol i es destaca l'interès que tenen l'arteriografia, els estudis immunoelectroforètics i l'anatomia patològica per a arribar al diagnòstic etiològic. També es consideren les dificultats que encara existeixen per a aconseguir un diagnòstic diferencial entre les dues formes larvàries de l'equinococcosi: la hidatídica per *E. granulosus* quan es presenta sota la forma microvesicular, i l'alveolar per *E. multilocularis*. Es discuteix el valor que pot tenir la troballa de l'arc 5 per immunoelectroforesi i l'estudi anatomopatològic. Finalment es remarca la importància del tractament farmacològic de l'equinococcosi amb mebendazol, destacant les seves indicacions i els resultats que hem obtingut en el malalt que es presenta.

BIBLIOGRAFIA

1. AGUILAX J., FRANCISCO i cols.: Tricuriasis: tratamiento con mebendazol. Revista del Colegio Médico de Guatemala, setembre 1973.
2. AMBROISE THOMAS, P.: Hydatidose-Echinococcose alvéolaire. EMC, 8107-A¹⁰, 4, 1972.
3. AMATO NETO i cols.: Nossas primeiras obsercoes sobre açao terapeutica do mebendazole, novo medicamento anti-helmintico dotado de amplo especto de atividade. Rev. Inst. Med. Trop., São Paulo, 15 (1); Janeiro, 1973, 34-37.
4. BEARD, T. C.: Mebendazole. The Medical Journal of Australia, agost, 7, p. 230, 1976.
5. BEKHTI, A., i cols.: Treatment of hepatic hydatid disease with mebendazole: preliminary results in four cases. British Medical Journal, 22 octubre 1977.
6. BEL, M. A.: L'échinococcose alvéolaire (revue générale). Le Journal de Médecine de Lyon, ps. 501-520, 1969.
7. BORGENS, M., i cols.: Morphological changes in cysticerci of Taenia taeniformis after mebendazole treatment. Laboratory of Cell Biology and Department of Chemotherapy, Janssen Pharmaceutica, 1975.
8. BRUGMANS, J. P., i cols.: Mebendazol in enterobiasis. Radiochemical and Pilot Clinical Study in 1.278 subjects. JAMA, 19 juliol, vol. 217, núm. 3, ps. 313-316, 1971.

9. CAMPBELL, W. C., MC CRACKEN, R. O., BLAIR, L. S.: Therapy of Hydatid disease. JAMA, vol. 320, núm. 6, p. 825, 1974.
10. CAPRON, A., VERNES, A., BIQUET, I.: Le diagnostic immunoélectrophorétique de l'hydatidose. Le kyste hydatique du foie. Journées Lyonnaises d'hydatidologie, Lió, SIMEP, 1967.
11. CAPRON, A., VERNES, A., FRUIT, I.: Rev. Med. Franç., núm. 45, ps. 307-310, 1970.
12. CHAIA, G., SALES DE CUNHA, A.: Therapeutic action of mebendazole against human helminthiasis. A Folha Médica, vol. 63, núm. 6, ps. 843-852, desembre 1971.
13. CHEVIS, R. A. F.: Mebendazole, in surgical and non-operative management of hydatid disease. The Medical Journal of Australia, p. 580, 9 octubre 1976.
14. LAQUERRIERE, M.: Echinococose alvéolaire du foie. Diagnostic immunologique. Echographie de repérage. La semaine des Hôp. de Paris, ps. 3.420-3.426, 20 des. 1970.
15. DESPREZ-CURLEY, J. P., PICARD, J. D.: Les clacifications hépatiques. Ann. Radiol., núm. 3, ps. 341-356, 1960.
16. FIERLAFIJN, E.: La oxiuriasis: antiguo y nuevo tratamiento. Facilitat per Janssen Pharmaceutica.
17. GATTI, F., i cols.: Experiencia clínica con mebendazol. Nuevo antihelmíntico de amplio espectro. Janssen Pharmaceutica.
18. GAUDET, M., RIFLE, G., VIARD, H., CORTET, P.: L'échinococose alvéolaire de foie. Sem. Hôp. Paris, ps. 753-767, març 1971.
19. GOLVAN, Y. J., GARGOURI, M., CAROLI, J.: L'échinococose alvéolaire. Anatomopathologie comparée. Essai d'explication pathogénique de l'ictère. La Presse Médicale, 74, núm. 53, ps. 2.729-2.734, 10 des. 1966.
20. GOODMAN, H. T.: Mebendazole. The Medical Journal of Australia, p. 662, 23 octubre 1976.
21. GROSIDIER, J., GAUCHER, P., PARLETTI, R.: Echinococose alvéolaire de foie. Se. Hôp. Paris, núm. 45, ps. 1.226-1.228, 1969.
22. HEATH, D. D., CHEVIS, R. A. F.: Mebendazole and hydatid cysts. The Lancet, número 2, ps. 218-219, 1974.
23. HEULLY, M. M. F., GROSIDIER, J., GAUCHER, P., GAUCHER, F., FAYS, J., PERRIN, F.: Apport de l'angiographie hépatique dans le diagnostic de l'échinococose alvéolaire du foie. A propos de 4 observations. Arch. Franç. Malad., Appareil Digestif Paris, 58, núms. 7-8, ps. 457-468, 1969.
24. KAMMERER, W., JUDGE, D.: Chemotherapy of hydatid disease (*E. granulosus*) in mice with mebendazole and bithionol. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 25, núm. 5, ps. 714-717.
25. LAFOND, D. J., THATCHER, D. S., HANDEYSIDE, R. G.: Alveolar hydatid disease. JAMA, 186, núm. 1, ps. 35-37, 5 oct. 1963.
26. LARGHERO, P., VENTURINO, W., BROLI, G.: Equinococosis hidatídica del abdomen, Ed. Delta, Montevideo, Uruguai, 1962.
27. LORMANS, J. A. G., i cols.: Mebendazole in enterobiasis.
28. MARTIN, J. F., TISSERAUD, G.: L'échinococose alvéolaire de foie. Etude critique à propos de 7 observations personnelles. J. Med. Lyon, ps. 765-774, 1933.
29. MERTIN, S., WOLFE, JULIE M. WERSHING: Mebendazole treatment of trichuriasis and ascariasis in Bahamian children. JAMA, vol. 230, núm. 10, ps. 1.408-1.411, 9 desembre 1974.
30. NIÑO FLAVIO, L.: Parasitología (zooparásitos y patología de las zooparasitosis humanas), Ed. Beta, Buenos Aires, 1965.
31. OLIVEIRA GOMES, M. C.: Tratamiento de la teniasis con mebendazol. A Folha Médica, vol. 66, núm. 5, maig 1973.
32. PAULA DE CASTRO, L., i cols.: Estudo farmacológico e terapêutico de um novo antihelmíntico, o mebendazole em crianças poliparasitadas. Revista Ass. Med. Brasil, vol. 19, núm. 11, ps. 441-446.
33. PEÑA CHEVARRIA, A.: Mebendazol en el tratamiento de la tenia solium y tenia saginata, San José de Costa Rica.
34. RADIOCHEMICAL DEPARTMENT: The distribution of mebendazol in diferents organs of the rat. Janssen Pharmaceutica, setembro 1970.
35. RAU, M. E., TANNER, C. E.: BCG suppresses growth and metastasis of hydatid infections. Nature, vol. 256, ps. 318-319, 24 juliol 1975.
36. RUBEN ARDAO, A.: Anatomía Patológica Quirúrgica, tom I. Universitat de la República, Ed. Científica de la Facultat de Medicina, Montevideo, Uruguai, 1962.
37. SEROR, J., JAEK, D.: Hydatidose hépatique. EMC, 7023-A¹⁰, 3-1973.

38. SEROR, M. M. J., JAECK, D., SAVA, G., THOMAS, M., DANCHEL, J.: Les rapports des ystes hydatiques du foie avec les voies biliaires intrahépatiques. Arch. Franç. Mal. App. Dig., núm. 61, p. 243, 1972.
39. SESTIER, G., Echinococcose alvéolaire du foie. Essai de traitement médical par un antipaludéen de synthèse. Tesi de Medicina, Grenoble, 1975.
40. SHAFEL, A. Z.: Ensayos clínicos con mebendazol en el tratamiento de los Nematodes intestinales, facilitat per Janssen Laboratorio Farmacéutico.
41. SOUZA, D. W. C., i colls.: Acao terapeutica do mebendazole em pacientes poliparasitados. Resultados finais. Revista Soc. Bras. Med. Trop., 7 (4), ps. 237-241, 1973.
42. VAN DEN BOSSHE: Biochemical effects of the anthelmintic drug mebendazole. Department of comparative biochemistry. Janssen Pharmaceutica, set. 1971.
43. VAN WIJNGAARDEN, I.: Excretion and metabolism of 14 C-labelled mebendazole in rats and men. Janssen Pharmaceutica, gener 1971.
44. VANPARIJS, O. F., THIEPNT: Prevalence of enterobiasis in a semiclosed community and influence of mebendazole under different experimental condition. Final report, Janssen Pharmaceutica, agost 1973.
45. VARELA-DÍAZ, V. M.: Immunological aspects of biological treatment of hydatidosis. Bol. Zoonosis, 15 (I), 1973.
46. VARELA DÍAZ, V. M., COLTORTI, E. A., RICKARD, H. D., TORRES, J. M.: Comparative antigenic characterization of *Echinococcus granulosus* and *Taenia hydatigena* fluids by immunoelectrophoresis. Res. Vet. Sci., núm. 23, ps. 1-4, 1977.
47. VASALLO MATILLA, F., HERRERO ALONSO: Ensayo terapéutica en helmintos intestinales con mebendazol. Extracte de la comunicació presentada al I Congreso Nacional de Parasitología, Granada, setembre-octubre de 1976.
48. WAGNER, E. D., i colls.: Efectos *in vivo* de un nuevo antihelmíntico, mebendazol, sobre los huevos de Thichiuira y Anquilostoma. Universitat de l'Estat de Luisiana, San José de Costa Rica.
49. YARZÁBAL, L. A., BONT, D. T., NAQUIRA, F., CAPRON, A.: Further observations on the specificity of antigens of *Echinococcus granulosus*. J. Parasit, núm. 63, ps. 95 499, 1977.
50. YARZÁBAL, L. A., DUPAS, L. H., BONT, D. T., CAPRON, A.: *Echinococcus granulosus*. Distribution of hydatid fluid antigens in tissues of the larval stage. I localization of the specific antigen of hydatid fluid. Exp. Parasitol., núm. 40, ps. 391-396.
51. ZAINI LOUZADA i colls.: Experimentação clinica com mebendazole. A Folha Medica, vol. 66, núm. 2, ps. 93-110, 1973.