

S. Babuci, N. Dogotari
**ASPECTE BIOLOGICE ȘI CONSIDERAȚIUNI CLINICO-EVOLUTIVE
ÎN CHISTUL HIDATIC PULMONAR**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
(rector – academician al AȘM Ion Ababii)*

IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

Hidatidoza chistică reprezintă o ciclozoonoză endemică cauzată de stadiile larvare (metacestode) ale cestodului *Echinococcus granulosus*, caracterizată prin leziuni chistice, situate în orice organ, mai frecvent fiind implicate ficatul și plămânii [20]. Considerată o afecțiune a neglijenței, legată de un nivel scăzut de salubritate, hidatidoza umană este răspândită în multe regiuni geografice ale lumii [22, 95]. Printre țările europene cu prevalență sporită a hidatidozei se numără Turcia, Grecia, Italia, Spania, Franța, România [65, 74], inclusiv Republica Moldova [76, 77]. Afectând peste trei milioane de oameni din întreaga lume și cauzând creșterea semnificativă a indicilor morbidității și mortalității [16], hidatidoza a devenit și o problemă cu impact socioeconomic și de sănătate publică [96].

În zonele endemice, incidența anuală a hidatidozei chistice variază între 1-200:100000 de locuitori [15, 19, 68], afecțiunea dată fiind responsabilă pentru aproximativ 1 % din cazurile de internare în secțiile chirurgicale [2].

În Republica Moldova, incidența morbidității prin hidatidoză constituie 4,74:100000 de populație, mai afectată fiind populația din raioanele sudice ale republicii, unde acest indice depășește media pe țară de 3-4 ori [57].

Deși cele mai multe cazuri înregistrate de chist hidatic sunt la adulți, incidența bolii și necesitatea tratamentului chirurgical sunt mai mari în rândul populației tinere de la sate [12]. Incidența reală la nivel mondial a hidatidozei la copii nu este cunoscută, în unele țări (Turcia) acest indice fiind de 150 cazuri la 100000 de copii [67].

Conform unor studii contemporane, hidatidoza hepatică prevalează față de alte forme cu 50-80 % [49, 79], inclusiv la copii [32]. Raportul de implicare ficat/plămân poate varia de la 2:1 până la 7:1 [19]. Unii autori indică prevalența la copii a chistului hidatic pulmonar (64 %), față de forma hepatică (28 %) [24, 50], și o incidență mai mare decât la adulți a chisturilor pulmonare și hepatice combinate (34,8 %) [8, 82], incidența afectării multiorganice fiind în creștere [58]. La 15-35 % dintre bolnavii cu hidatidoză hepatică se înregistrează forme clinico-evolutive avansate, cu complicații, care determină prognosticul nefavorabil

al bolii. Indicele mortalității în această afecțiune parazitara constituie circa 2 % [89].

Echinococcus granulosus este o tenie mică (rareori depășește 7 mm în lungime), care trăiește fixată de mucoasa intestinului subțire al gazdei definitive, formele adulte ajungând la maturitate sexuală în 4-5 săptămâni [90]. Cestodul adult constă din cap (scolex) înarmat cu 30-36 de cârlige dispuse în două rânduri, urmat de 3 proglote. Organele sexuale mature și ouăle se găsesc în proglota distală [91].

În literatura de specialitate sunt descrise câteva specii ale acestui parazit responsabile de dezvoltarea patologiei la om, inclusiv: *E. granulosus* – provoacă echinococoza chistică sau hidatidoza; *E. multilocularis* – echinococoza alveolară și *E. vogeli* și *E. oligarthrus* – echinococoza polichistică. Recent au fost identificate două specii noi, *E. felidis* și *E. shiquicus* [63, 66].

Întrucât *E. granulosus* are mai multe gazde, acest fapt sugerează prezența unor variații fenotipice considerabile ale acestei specii din punct de vedere morfologic, sub aspectul creșterii larvare *in vivo* și *in vitro*, al infectivității diferitelor gazde și al caracteristicilor biochimice [80]. Variabilitatea genetică a speciei *E. granulosus* determină existența numeroaselor variante intraspecifiche, care reflectă o heterogenitate considerabilă intra- și interspecifică a genului *Echinococcus* [61]. Această variabilitate intraspecifică poate influența ciclul vital al parazitului, specificitatea față de gazdă, viteza de dezvoltare, patogenitatea, capacitatea de a iniția răspunsul imun, sensibilitatea la agenții chimioterapici, dinamica răspândirii bolii, profilul epidemiologic și metodele de control al maladiei [5, 97]. Până în prezent, au fost identificate 10 tulpini genotipice (G1 - G10) de *E. granulosus* [18, 53, 54, 85]. Genotipurile sunt grupate în 4 specii care constituie complexul *E. granulosus*: *E. granulosus sensu strictu* (G1 - G3), *E. equinus* (G4), *E. ortleppi* (G5) și *E. canadensis* (G6 - G10). Majoritatea viermilor *E. granulosus* izolați de la om fac parte din genotipul specific pentru oaie (G1) [35, 44, 61, 87, 92].

Statisticile epidemiologice aduc dovezi tot mai pregnante că anumite variante de *E. granulosus* au o capacitate de invazie joasă sau nulă pentru organismul uman. Ca exemplu poate servi tulpina de *E.*

granulosus specifică pentru cai [37]. Rezultatele unor studii moleculare și izoenzimatică au confirmat obiectiv ipoteza, bazată anterior pe date epidemiologice, referitor la capacitatea de invazie sporită pentru organismul omului a tulpinii *E. granulosus* specifice pentru oi [4]. Unii autori sunt de părere că în anumite circumstanțe tulpina de *E. granulosus* specifică pentru porcine posedă o rată de invazivitate joasă pentru om. Cercetătorii polonezi, prin analiza moleculară a hidatidozei chistice, au identificat o nouă tulpină de *E. granulosus*- G9, care genotipic, cu puține diferențe, este foarte apropiată de tulpina porcină [34]. Examenul post-mortem al animalelor domestice a pus în evidență o prevalență de cinci ori mai mare a hidatidozei chistice la porcine decât la oi, ceea ce justifică ipoteza că în Polonia rezervor natural pentru *E. granulosus* sunt porcinele. În mod similar a fost demonstrată invazivitatea pentru om a tulpinilor de *E. granulosus* specifice pentru cămile și capre în Argentina [33].

Rezultatele unui alt studiu epidemiologic molecular, efectuat în baza analizei polimorfismului genelor mitocondriale (366bp), nucleare (214bp) și al genei *EgAgB4* (281-283) a *E. granulosus sensu lato*, a demonstrat o variabilitate genetică totală de 79 % între grupurile haplotipice G1-G7, ceea ce confirmă cele două ipoteze de evoluție a speciei, care nu se exclud reciproc: (a) polimorfismul haplotipurilor de *E. granulosus* este de origine ancestrală și (b) izolarea reproductivă între paraziții cu haplotipuri diferite nu este completă, ceea ce face posibil fenomenul de introgresie a genelor. Impactul acestor rezultate științifice asupra delimitării taxonomice a genului *Echinococcus* și a măsurilor de prevenție, urmează să fie analizat de specialiștii în domeniu [3, 43].

Ciclul vital al *E. granulosus* implică câinii și alte canide, care adăpostesc formele adulte ale parazitului, și erbivorele (ocasional omul) ca gazdă intermediară, unde forma larvară, metacestodă, se dezvoltă în diferite organe, mai frecvent în ficat, până la 70 % din cazuri [59]. După ce sunt ingerate de gazda intermediară, ajung în stomac unde are loc eliberarea oncosferei de embrioforul cheratinizat. Penetrând peretele intestinului subțire cu ajutorul cârligelor, oncosfera pătrunde în fluxul portal care o transportă în ficat și în alte organe. Oamenii, o verigă de impas în ciclul vital al parazitului, se infectează după contactul cu masele fecale ale gazdelor definitive sau consumând alimente contaminate cu ouăle parazitului [9, 98]. Oncosferele închistate dezvoltă un strat monocelular germinativ. Celulele acestui strat secretă la exterior un complex de proteine și polizaharide PAS-pozitive, care formează stratul aceluilar laminar (cuticula laminară) care protejează stratul germinativ fragil, iar în interior lichid limpede, care atinge o presiune de până la 80 cm ai coloanei de apă. Prin îmugurirea membranei germinative iau naștere capsulele proligeră, iar în interiorul lor, tot prin îmugurire se formează proto-

scolexuri. Astfel se dezvoltă hidatidoza primară [55]. *Hidatidoza secundară* se produce prin deversarea de protoscolex sau chisturilor-vice din chistul inițial în urma ruperii acestuia sau în timpul intervențiilor chirurgicale [98].

Din cauza expresiei diferitor antigeni la diferite etape de dezvoltare, gazda inintermediară, în cazul dat omul, răspunde în mod diferit la stimulii antigenici ai invaziei cu oncosfere, la transformarea oncosferei în metacestod și în perioada de metacestod matur (larvă) [90]. Procesele imunologice în această afecțiune pot fi divizate în două faze principale: faza de „stabilire”, în cursul căreia parazitul este susceptibil față de efectorii gazdei, și faza „metacestodului format”, în care parazitul provoacă leziunea cronică. În stadiile incipiente ale dezvoltării agentului parazitărilor, răspunsurile celulare pot juca un rol crucial în protecția gazdei față de infecția parazitărilor [81].

Metacestodul (chistul hidatic) reprezintă un chist parazitărilor, unilocular, de dimensiuni variabile (de la 1mm până la 40 cm în diametru), crescând anual în diametru cu 1-5 cm. Această structură turgescență este constituită dintr-un strat germinativ intern (membrana proligeră), susținut de stratul laminar (cuticula laminară), aceluilar [10, 76], înconjurat de un strat perichistic, denumit de unii autori strat adventițial sau capsulă fibroasă, format în întregime de celulele gazdei ca reacție la agresiunea parazitărilor (capsula fibroasă) [40].

Cavitatea chistului este plină cu lichid, care este principalul factor responsabil pentru stimularea antigenică. Lichidul chistului hidatic este un amestec complex de glico- și lipoproteine, carbohidrați și săruri. În acest lichid au fost identificate trei proteine: beta-hemoglobina, albumina și transferina serică. Unele dintre componentele lichidului hidatic provin de la gazdă (albumina și imunoglobulinele) sau în urma activității metabolice a metacestodului. Unele proteine specifice din lichidul chistului, cum ar fi AG5 și AGB, îi conferă proprietăți antigenice. Concentrațiile de elemente anorganice în lichidul hidatic variază în funcție de gazdă. Astfel concentrația intrachistică a ionilor de Na este aproximativ în jumătate comparativ cu cea din serul omului sănătos, iar conținutul ionilor de K, Mg și Ca depășește nivelul seric [3, 90].

Pe membrana proligeră există o multitudine de capsule germinative, în care se dezvoltă scolexuri dotate cu ventuze și cârlige. Scolexurile mature plutesc liber în lichidul chistic, provocând fenomenul „nisipului hidatic”. Din scolexuri se dezvoltă veziculele-vice de ordinele I și II, cu o structură identică cu formațiunea parazitărilor maternă. Experiențele pe animale au demonstrat că primele protoscolexuri apar după 10 luni de la infestare [26, 28]. Din motive necunoscute, unele chisturi hidatice sunt infertile și nu produc elemente germinative (protoscolexuri), aceste forme mai frecvent sunt determinate la bovine [29]. Mecanismele

care determină gradul de fertilitate al larvochistului hidatic nu sunt cunoscute, deși în cazurile de chisturi infertile au fost constatate niveluri crescute ale apoptozei [73]. Chistul hidatic, care nu conține scolexuri și vezicule, este numit acefalochist [100]. Unele studii confirmă posibilitatea dezvoltării veziculelor-fiice din protoscolexuri [10], iar altele susțin ideea dezvoltării exogene a acestora [99]. Există studii morfopatologice complexe care indică la posibilitatea de migrare a scolexurilor prin capsula laminară, aceste elemente germinative fiind depistate în grosimea capsulei fibroase, atât în cazurile de chist hidatic pulmonar [10], cât și hepatic [76].

Perichistul reprezintă stratul exterior al chistului hidatic, cunoscut și sub numele de strat adventițial sau ectochist. Celulele endoteliale inițiale, cuprinzând agentul parazitar, provoacă dezvoltarea unei capsule fibroase, care delimitează chistul parazitar de organul-gazdă. Grosimea stratului perichistic diferă în funcție de organul-gazdă, dar nu depășește câțiva milimetri. Se presupune că funcția perichistului este de protecție și de nutriție [40].

Hidatidoza pulmonară poate fi uni- sau bilaterala, unică sau multiplă, de asemenea poate coexista cu hidatidoza hepatică sau cu implicarea oricărui alt organ al corpului uman [8, 45]. Chisturile hidatice pulmonare sunt de regulă solitare (79,2 %), chisturile multiple fiind constatate în 14-30 % din cazuri. Mai frecvent este implicat plămânul drept și lobii inferiori ai ambilor plămâni (68 % din cazuri) [48, 94]. Hidatidoza pulmonară bilaterală variază între 4 % și 26,7 % [41, 75].

Chisturile hidatice pulmonare cu un diametru mai mic de 5 cm au fost constatate la 25,5 % dintre pacienți, iar cele de 5-10 cm – la 45,5 %. Chisturile cu un diametru mai mare de 10 cm sunt clasificate ca gigantice și sunt observate la 29,1 % dintre pacienții adulți [2, 39], fiind mai frecvente la copii și adolescenți [62]. Hidatidoza cu chist hidatic gigantic trebuie tratată ca o entitate clinică diferită de hidatidoza simplă din cauza complicațiilor postoperatorii frecvente și necesității unei îngrijiri prelungite [47].

Chistul hidatic pulmonar poate apărea și la copii cu malformații congenitale bronhopulmonare, inclusiv la cei cu malformație chistică adenomatoidă, caracteristicile imagistice ale malformației umbrind prezența acestuia [83].

În literatura de specialitate sunt publicate cazuri sporadice de dezvoltare concomitentă a chistului hidatic pulmonar și a tuberculozei [1], inclusiv la copii [14].

Sunt raportate cazuri de coexistență a chistului hidatic pulmonar cu infecția fungică cu *Aspergillus* [72], inclusiv în chistul hidatic complicat la copii [10], cu invazia activă și proliferarea fungilor în membrana laminară a ectochistului [38]. Această infecție fungică poate fi fatală la copiii imunocompromiși [71]. Este

descriș aspergilomul cavităților reziduale după îndepărtarea chistului hidatic pulmonar [36].

Chisturile hidatice pulmonare pot fi inițial asimptomatice, fiind diagnosticate întâmplător în timpul unei evaluări radiologice pentru alte motive [86]. Caracterul compresibil al țesutului pulmonar la copii permite chistului să atingă dimensiuni mari înainte de apariția simptomelor [47, 62]. În același timp, 90 % dintre pacienții adulți cu chisturi hidatice pulmonare au forme simptomatice ale maladiei [93], unii autori indicând că doar 1 % din pacienții adulți cu hidatidoză pulmonară sunt asimptomatici [11].

Spectrul simptomelor este determinat de dimensiunile chistului și de localizarea acestuia, de interacțiunea dintre expansiunea lui și structurile anatomice adiacente, de caracterul complicațiilor și dezvoltarea reacțiilor imunologice (astm, anafilaxie, nefropatie membranoasă secundară [13, 15]. Majoritatea chisturilor hidatice pulmonare simptomatice depășesc 5 cm în diametru. Unii pacienți adulți cu chisturi hidatice pulmonare intacte pot prezenta dureri toracice (50 %), tuse (27 %), dispnee (18 %) și febră (12 %) [52]. La copii simptome mai frecvente sunt tusea (83%), durerile toracice (37%), hemoptizia (19-26 %), febra (15 %) și fatigabilitatea [7, 25, 62]. În unele cazuri, copiii pot prezenta dureri abdominale (29 %) și erupții cutanate (17 %) [21]. Sunt descrise cazuri când pacienții cu hidatidoză pulmonară prezintă hemoptizie masivă, cauzată de eroziuni prin presiune ale unei bronhii, sau în urma efectului obstructiv al infecției bronșice sau rupturii chistului hidatic [64]. Chisturile hidatice pot determina erodarea vaselor mari, de exemplu a aortei, cauzând hemoptizie masivă [42].

Evoluția chistului hidatic pulmonar poate fi agravată de asocierea unor complicații, care pot determina rezultate clinice grave [82, 84]. Extinderea progresivă a chistului hidatic poate eroda bronhiile adiacente, care inițial nu funcționează în calitate de fistulă din cauza presiunii intrachistice și obliterării comunicării bronșice, provocând ruptura endobronșică a chistului sau intrapleură, cu dezvoltarea pneumotoraxului sau hidropneumotoraxului [27, 78]. La copii, incidența chistului hidatic pulmonar complicat prin ruptură este mică în comparație cu adulții, rata chisturilor intacte fiind de 42,7-71 %, comparativ cu 35-52,6 % la adulți, raportul chisturilor intacte fiind 3:1 [11, 15, 31, 48]. Chistul hidatic pulmonar complicat prin ruptură endobronhială sau intrapleură (spontană sau posttraumatică) reprezintă un eveniment grav, dezvoltând un șir de complicații parenchimatose și pleurale, iar infecția – simptome septice, de multe ori acestea fiind principalele simptome clinice care indică deteriorarea stării pacientului [17, 82]. Ruptura chistului poate duce la eliberarea de material antigenic, provocând reacții imunologice cu dezvoltarea unei simptomatologii generalizate cum ar fi febra și reacții de hipersensibilitate acută [60], inclusiv șoc anafilactic și detresă respi-

ratorie [69]. Mai frecvent se constată ruptura chisturilor hidatice pulmonare în arborele bronșic (56,8 % din numărul total de cazuri complicate) comparativ cu cele rupte în cavitatea pleurală (43,2 %) [4]. Pacienții cu chist hidatic pulmonar complicat, în afară de tuse, dispnee și durere în piept, pot prezenta expectorație cu membrane parazitare și lichid hidatic, hemoptizie persistente, spută productivă și febră [88], iar infecția ulterioară a chistului poate duce la distrugerea purulentă totală a parazitului [78].

Ruperea în cavitatea pleurală a chistului hidatic pulmonar provoacă dezvoltarea pneumotoraxului, pleureziilor extinse sau empiemului cu declanșarea unor reacții alergice și anafilactice fatale [52]. Ruperea intrapleurală a chistului hidatic este numită și hidatidotorax [46].

Implicarea pleurală a chistului hidatic poate fi sub forma de infestare primară (chist hidatic toracic extrapulmonar) sau secundară, dezvoltată la un pacient care a avut anterior o intervenție chirurgicală pentru hidatidoze pulmonare [6, 70].

Coexistența chistului hidatic pulmonar cu cel hepatic (chist hidatic hepatopulmonar) se întâlnește în 7-18 % din cazuri și constituie o entitate distinctă față de localizările separate ale hidatidozei, ridicând unele probleme de terapeutică chirurgicală [30, 51].

Chistul hidatic hepatopulmonar cumulează particularitățile evolutive ale chistului hidatic pulmonar și ale celui hepatic, evoluând mulți ani asimptomatic sau cu manifestări nespecifice, fiind diagnosticat întâmplător sau cu ocazia unei complicații [30]. Manifestările clinice ale chistului hidatic hepatopulmonar pot fi polimorfe și depind în principal de faza de dezvoltare a parazitului, de caracterul răspunsului nespecific al organismului la oncosfera inoculată, precum și de viteza de creștere, numărul, dimensiunile și localizarea larvochisturilor, de complicațiile asociate. După cum afirmă mai mulți autori, boala poate evolua asimptomatic sau cu o simptomatologie gravă, potențial fatală [80].

Așadar, analiza literaturii de specialitate ne permite de a conchide că pentru echinococoză pulmonară și în formele coexistente hepatice, îndeosebi în cazurile însoțite de complicații, sunt caracteristice un șir de modificări funcționale care au la bază mai mulți factori, inclusiv: comprimarea mecanică a structurilor tisulare și anatomice, leziunile degenerativ-distructive parenchimotoase, asocierea modificărilor toxice și imunologice etc., care determină aspectele clinico-evolutive ale maladiei.

Bibliografie

1. Abraham V.J., Mathur R.M., Sisodia A. et al. Coexistent pulmonary hydatid disease and tuberculosis in an adult male. *Egyptian J. Chest Dis. Tuberc.* 2013. 62:651-3.

2. Ahmadi N.A., Badi F. Human hydatidosis in Tehran, Iran: a retrospective epidemiological study of surgi-

cal cases between 1999 and 2009 at two university medical centers. *Trop. Biomed.* 2011. 28:450-6.

3. Ammann R.W., Eckert J. Cestodes: Echinococcus. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 1996. 25:655-89.

4. Amri M., Aissa S.A., Belguendouz H. et al. *In vitro* antihydatic action of gamma interferon (IFN- γ) is dependent on nitric oxide (NO) pathway. *J. Int. Cytokine Res.* 2007. 27(9):781-7.

5. Andresiuk M.V., Ponce Gordo F., Cuesta Bandera C. et al. Echinococcus granulosus: biological comparison of cattle isolates from endemic regions of Argentina and Spain. *Rev. Argent. Microbiol.* 2009. 41:218-25.

6. Aribas OK, Kanat F, Turk E, Kalayci M.U. Comparison between pulmonary and hepatopulmonary hydatidosis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002. 21(3):489-96.

7. Arroud M., Afifi M.A., El Ghazi K. et al. Lung hydatid cysts in children: comparison study between giant and non-giant cysts. *Pediatr. Surg. Int.* 2009. 25:37-40.

8. Aslanabadi S., Zarrintan S., Abdoli-Oskouei S. et al. Hydatid cyst in children: A 10-year experience from Iran. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2013. 10:140-4.

9. Aziz A., Zhang W., Li J. et al. Proteomic characterisation of Echinococcus granulosus hydatid cyst fluid from sheep, cattle and humans. *J. Proteom.* 2011. 74:1560-72.

10. Babuci S. Argumentarea patogenetică și clinicomorfologică a tratamentului medico-chirurgical în hidatidoza pulmonară la copil. Teza Dr. Hab. Med. Chișinău. 2005.

11. Bagheri R., Haghi S.Z., Amini M. et al. Pulmonary Hydatid cyst: analysis of 1024 case. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. 59(2):105-9.

12. Bakal A., Kazez A., Akyol M. et al. A portable ultrasound based creening study on the prevalence and risk factors of cystic echinococcosis in primary school children in East Turkey. *Acta Tropica.* 2012. 123:91-5.

13. Basavana G.H., Siddesh G., Jayaraj B.S., Jrishnan M.G. Ruptured hydatid cyst of lung. *JAPI.* 2007. 55:141-5.

14. Begum T., Afroza S., Ahmed F. et al. Pulmonary hydatid cysts and tuberculosis in a child – a case report. *J. Bangl. Coll. Phys. Surg.* 2011. 29:102-5.

15. Bekci T.T. Diagnosis and treatment of human hydatid disease. *Eur. J. Gen. Med.* 2012. 9:15-20.

16. Belhassen-Garcia M., Romero-Alegria A., Velasco-Tirado V. et al. Study of hydatidosis-attributed mortality in endemic area. *PLoS ONE.* 2014. 9(3):e91342. Doi:10.1371/journal.pone.0091342.

17. Bouchikh M., Achir A., Maida M. et al. Intrapleural rupture of pulmonary hydatid cysts. *Rev. Pneumol. Chir.* 2014. 70(4):203-7.

18. Bowles J., Blair D., MacManus D.P. Genetic variants within the genus Echinococcus identified by mitochondrial sequencing. *Mol. Biochem. Parasitol.* 1992. 54:165-74.

- 19. Brunetti E., Kern P., Vuiton D. A.** Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica*. 2010. 114:1/16.
- 20. Budke C.M., Carabin H., Ndimubanzi P.C. et al.** A systemic review of the literature on cystic echinococcosis frequency worldwide and its associated clinical manifestations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013. 88(6):100-27.
- 21. Çakır D., Çelebi S., Gürpınar A. et al.** Evaluation of cases with hydatid diseases. *J. Pediatr. Inf.* 2009. 3:104-8.
- 22. Cappello E., Cacopardo B., Caltabiano E. et al.** Epidemiology and clinical features of cyclic hydatidosis in Western Sicily: a ten-year review. *World J. Gastroenterol.* 2013. 19(48):9351-8.
- 23. Carmena D., Benito A., Eraso E.** Antigens for the immunodiagnosis of *Echinococcus granulosus* infection: An update. *Acta Tropica*. 2006. 98:74-86.
- 24. Cevik M., Boleken M.E., Kurcuoglu C. et al.** Pulmonary hydatid disease is difficult recognized in children. *Pediatr. Surg. Int.* 2014. 30(7):737-41.
- 25. Ciubotaru M.D., Luca M., Cobzaru R.G.** Surgical management of pulmonary hydatidosis in children. *Rev. Med. Chir. Sco. Med. Nat. Iasi.* 2014. 118(3):753-8.
- 26. Cumino A., Elissondo M., Denegri G.** Flubendazole interferes with wide spectrum of cell homeostatic mechanisms in *Echinococcus granulosus* protoscolexes. *Parasitol. Intern.* 2009. 58: 270-7.
- 27. Dagfous H., Zendah I., Kahloul O., Tritar-Cherif F.** Pleural complications of pulmonary hydatid disease. *Tunis Med.* 2014. 92(1):6-11.
- 28. Dar F.K., Alkarmi T.** Public health aspects of cystic echinococcosis in Arab countries. *Acta Trop.* 1997. 67:125-32.
- 29. Daryani A., Sharif M., Amouei A., Nasrolahei M.** Fertility and viability rates of hydatid cysts in slaughtered animals in the Mazandaran Province, Northern Iran. *Trop. Anim. Health Prod.* 2009. 41:1701-5.
- 30. Diaconescu S., Barbuță O., Vasca B. et al.** Coexistența chistului hidatic pulmonary cu cel hepatic. *J. Chir. Iași.* 2011. 7(2):274-8.
- 31. Dincer S.I., Demir A., Sayar A. et al.** Surgical treatment of pulmonary hydatid disease: a comparison of children and adults. *J. Pediatrurg.* 2006. 41:1230-6.
- 32. Djuricic S.M., Grebeldinger S., Kafka D.I. et al.** Cystic echinococcosis in children - The seventeen-year experience of two large medical centers in Serbia. *Parasitol. Int.* 2010. 59:257-61.
- 33. Dorny P., Praet N., Deckers N., Gabriel S.** Emerging food-borne parasites. *Vet. Parasitol.* 2009. 163:196-206.
- 34. Durakbasa C.U., Sander S., Sehiralti V. et al.** Pulmonary hydatid disease in children: outcome of surgical treatment combined with perioperative albendazole therapy. *Pediatr. Surg. Int.* 2006. 22(2):173-8.
- 35. Eckert J., Deplazes P.** Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. 17:107-35.
- 36. El Hammoumi M., Traibi A., El Oueriachi F. et al.** Surgical treatment of aspergilloma grafted in hydatid cyst cavity. *Rev. Poer. Pneumol.* 2013. 19(6):281-3.
- 37. Elissondo M.C., Albani C.M., Gende L. et al.** Efficacy of thymol against *Echinococcus granulosus* protoscolexes. *Parasitol. Int.* 2008. 57:185-90.
- 38. Garcia M.B., Lledias J.P., Perez I.G. et al.** Primary superinfection of hydatid cyst – clinical setting and microbiology in 37 cases. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010. 82:376-8.
- 39. Ghallab N.H., Alsabahi A.A.** Giant viable hydatid cyst of the lung: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2008. 2:239. Doi:10.1186/1752-1947-2-359.
- 40. Golzari S.E.J., Sokouti M.** Pericyst: the outermost layer of hydatid cyst. *World J. Gastroenterol.* 2014. 20(5):1377-8.
- 41. Gupta R.K., Gupta R.** Bilateral pulmonary cyst in a child. *JK Sci.* 2008. 10(2):91-3.
- 42. Harris D.G., Van Vuuren W.M., Augustyn J., Rossouw G.J.** Hydatid cyst fistula into the aorta presenting with massive hemoptysis: case report and literature review. *J. Cardiovasc. Surg. (Toronto)*. 2001. 42:565-7.
- 43. Hosseinzadeh S., Fazeli M., Hosseini A., Shekarforoush S.S.** Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* in South of Iran. *Open J. Vet. Med.* 2012. 2:201-6.
- 44. Huttner M., Nakao M., Wassermann T. et al.** Genetic characterization and phylogenetic position of *Echinococcus felidis* Orllepp, 1937 (Cestoda: Taeniidae) from the African Lion. *Int. J. Parasitol.* 2008. 38:861-8.
- 45. Iorga C., Strâmbu V., Pușcu C. et al.** Chist hidatic pulmonar – prezentare de caz. *Pneumologia*. 2011. 60:51-3.
- 46. Joshi J.M.** Hydatidotorax. *Lung India.* 2011. 28(4):315-6.
- 47. Karaoglanoglu N., Kurkcuoğlu I.C., Gorguner M. et al.** Giant hydatid lung cysts. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001. 19(6):914-7.
- 48. Karavdic K., Gusca S.** Surgical treatment of pulmonary hydatid disease in children – a retrospective study. *Med. Arh.* 2011. 65(1):16-9.
- 49. Kayal A., Hussain A.** A comprehensive prospective clinical study of hydatid disease. *ISRN Gastroenterol.* 2014. Art. ID 5147757. 5 pag. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/514757>.
- 50. Khan M.Y., Khan M.J., Maroof S.A. et al.** Surgical management of hepatic hydatid cyst in children. *JPMI.* 2008. 22(2):144-7.
- 51. Khurana M.S., Narang G.S., Ded K.S., Kaur L.** Ruptured Hydatid cyst of lung. *Curr. Pediatr. Res.* 2012. 16(2):156-8.
- 52. Kuzucu A., Soysal O., Ozel M, Yoluglu S.** Complicated hydatid cysts of the lung: clinical and therapeutic issues. *Ann. Thorac. Surg.* 2004. 77(4):1200-4.

- 53. Latif A.A., Tanveer A., Maqbool A. et al.** Morphological and molecular characterization of *Echinococcus granulosus* in livestock and humans in Punjab, Pakistan. *Vet. Parasitol.* 2010. 170:44-9.
- 54. Lavikainen A., Lehtinen M.J., Meri T. et al.** Molecular genetic characterization of the Fennoscandian cervid strain, a new genotypic group (G10) of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology.* 2003. 172 (Pt3):207-15.
- 55. Lewal D.B.** Hydatid disease: biology, pathology, imaging and classification. *Clin. Radiol.* 1998. 53:863-74.
- 56. Li J., Ju Y., Wang X. et al.** Analysis of the chemical components of hydatid fluid from *Echinococcus granulosus*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2013. 46(5):605-10.
- 57. Lungu V.** Aspecte legate de Hydatidosis humanis în Republica Moldova. *Sc. Parasit.* 2009. 1-2:21-5.
- 58. Mahmoudi S., Elikae S., Keshavarz H. et al.** Pediatric hydatidosis in Iranian Referral Pediatrics Center. *Iran. J. Parasitol.* 2012. 7(2):87-91.
- 59. Mandal S., Mandal M.D.** Human cystic echinococcosis: epidemiologic, zoonotic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Asian Pacif. J. Trop. Med.* 2011. Pp. 253-60.
- 60. Michas G., Varytimiadi E., Varytimiadi A. et al.** Pulmonary echinococcosis presenting as a pulmonary mass with chest pain, fever and non-productive cough. *Arch. Hellenic Med.* 2013. 30(2):225-8.
- 61. M'irad S., Oudni-M'irad M., Filisetti D. et al.** Molecular identification of *Echinococcus granulosus* in Tunisia: first record of the Buffalo Strain (G3) in human and bovine in the country. *Open Vet. Sci. J.* 2010. 4:27-30.
- 62. Montazeri V., Sokouti M., Rashidi M.R.** Comparison of pulmonary hydatid disease between children and adults. *Tanaffos.* 2007. 6(1):13-8.
- 63. Moro P., Schantz P.M.** Echinococcosis: a review. *Int. J. Inf. Dis.* 2009. 13:125-33.
- 64. Narayanappa D., Rajani H.S., Anilkumar M.G., Mamatha S.** Massive hemoptysis in a child: an unusual presentation of hydatid cyst. *Int. J. Med. Public Health.* 2014. 4:304-6.
- 65. Neghina R., Neghina A.M., Marincu I., Iacobiciu I.** Epidemiology and history of human parasitic diseases in Romania. *Parasitol. Res.* 2011. 108:1333-46.
- 66. Nunnari G., Pinzone M.R., Gruttadauria S.** Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J. Gastroenterol.* 2012. 18(13):1448-58.
- 67. Ok U.Z., Ozkol M., Kilimcioglu A.A. et al.** A province-based study using sampling method to investigate the prevalence of cystic echinococcosis among primary school children in Manisa, Turkey. *Acta Trop.* 2007. 103:116-22.
- 68. Oral A., Yigiter M., Yildiz A. et al.** Diagnosis and management of hydatid liver disease in children: a report of 136 patients with hydatid disease. *J. Pediatr. Surg.* 2012. 47:528-34.
- 69. Ozdemir A., Bozdemir Ş.E., Akbiyik D. et al.** Anaphylaxis due to ruptured pulmonary hydatid cyst in a 13-year-old boy. *Asia Pac. Allergy.* 2015. 5:128-31.
- 70. Ozyurtkan M.O., Kocyyigit S., Cakmak M. et al.** Case report: secondary pleural hydatidosis. *Turk. Parazitol. Der.* 2009. 33(2):177-8.
- 71. Pacharn P., Pacharn Punchama, Rongviriyapanich C., Bryce T.J.** Pediatric pulmonary and thoracic aspergillosis. *Siriraj Med. J.* 2011. 63:34-8.
- 72. Pandey P., Dixit A.K., Tanwar A., Manajan N.C.** Pulmonary echinococcal cyst a filamentous fungus co-infection. *Ghana Med. J.* 2013. 47(3):148-52.
- 73. Paredes R., Jiménez V., Cabrera G. et al.** Apoptosis as a possible mechanism of infertility in *Echinococcus granulosus* hydatid cysts. *J. Cell Biochem.* 2007. 100:1200-9.
- 74. Petrone L., Cuzzi G., Colace et al.** Cystic echinococcosis in a single tertiary care center in Rome, Italy. *HPC. BioMed. Res. Int.* 2013. Art. ID 978146. 9. Pag. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/978146>.
- 75. Petrov D.B., Terzinacheva P.P., Djambazov V.I. et al.** Surgical treatment of bilateral hydatid disease of the lung. *Eur. J. Cardiorac. Surg.* 2001. 19:918-23.
- 76. Petrovici V.** Particularități clinico-morfologice ale hidatidozei hepatice la copil. *Tez. Doc. Med. Chișinău-* 2012. 170 p.
- 77. Prisacari V., Pânteă V., Lungu V., Iarvoiu P.** Echinococoză (hidatidoză): etiologie, patogenie, tabloul clinic, diagnostic, tratament, epidemiologie și profilaxie. *Ind. metod. Chișinău.* 2012. 29 p.
- 78. Puri D., Mandal A.K., Kaur H.P., Mahant T.S.** Ruptured hydatid cyst with an unusual presentation. *Case rep. Surg.* 2011. Art. ID 730604. 4 pag. [Doi:10.1155/2011/730604](https://doi.org/10.1155/2011/730604).
- 79. Ranjan R., Chowdhary P., Pandey A. et al.** Recurrent hydatid cyst of liver with asymptomatic concomitant hydatid cyst of lung: an unusual presentation – case report. *Iran. J. Parasitol.* 2015. 10(1):136-40.
- 80. Rinaldi F., Brunetti E., Neumayr A. et al.** Cystic echinococcosis of the liver: a primer for hepatologists. *World J. Hepatol.* 2014. 6(5):293-305.
- 81. Rogan M.T., Craig P.S., Zehly E. et al.** In vitro killing of taeniid oncospheres, mediated by human sera from hydatid endemic areas. *Acta Tropica.* 1992. 51(3-4):291-6.
- 82. Santivaner S., Garcia H.H.** Pulmonary cystic echinococcosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010. 16(3):257-61.
- 83. Sarin Y.K., Sinha S., Bhalotra A.R. et al.** Giant hydatid cyst within a congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *APSP J. Case Rep.* 2013. 4(2):14.
- 84. Sayir F., Cobanoglu U., Sehitogullari A.** Surgical treatment of pulmonary hydatid cysts, which perforated to the pleura. *Eurasian J. Med.* 2012. 44:79-83.
- 85. Scott J.C., Stefaniak J., Pawlowski Z.S. et al.** Molecular genetic analysis of human cystic hydatid cases from Poland: identification of a genotypic group

(G9) of *Echinococcus granulosus*. Parasitology. 1997. 114:37-43.

86. Shameem M., Akhtar J., Bhargava R. et al. Ruptured pulmonary hydatid cyst with anaphylactic shock and pneumothorax. Respir. Care. 2011. 56(6):863-5.

87. Sharma M., Sehgal R., Fomda B.A. et al. Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* cysts in North Indian patients identification of G1, G3, G5 and G6 genotypes. Plos. Negl. Trop. Dis. 2013. 7(6):e2262. doi:10.1371/journal.pntd.0002262.

88. Showkat H.I., Sarmast A.H., Amin A. et al. Hydatid lung cyst in a 5-year-old boy presenting with prolonged fever. SAJCH. 2012. 6(1):23-5.

89. Silva M.A., Mirza D.F., Bramhall S.R. et al. Treatment of hydatid disease of the liver. Dig. Surg. 2004. 21:227-34.

90. Siracusano A., Delunardo F., Teggi A., Ortona E. Host-parasite relationship in cystic echinococcosis: an evolving story. Clin. Develop. Immunol. 2012. Art. ID639362, 12 pag. doi:10.1155/2012/639362

91. Tagliacozzo S., Miccini M., Bonapasta S.A. et al. Surgical treatment of hydatid disease of the liver: 25 years of experience. Am. J. Surg. 2011. 201:797-804.

92. Thompson R.C. The taxonomy, phylogeny and transmission of *Echinococcus*. Exp. Parasitol. 2008. 119:439-46.

93. Tor M., Ozvaran K., Ersoy Y. et al. Pitfalls in the diagnosis of complicated pulmonary hydatid disease. Resp. Med. 2001. 95(3):237-9.

94. Usluer O., Ceylan K.C., Kaya S. et al. Surgical management of pulmonary hydatid cysts. Tex. Heart Inst. J. 2010. 37(4):429-34.

95. Wang Q., Huang Y., Huang L. et al. Review of risk factors for human echinococcosis prevalence on the Qinghai-Tibet Plateau; China: a prospective for control options. Infect. Dis. of poverty. 2014. 3:3. <http://www.idpjournals.com/content/3/1/3>.

96. Yildiz A., Oral A., Akin M. et al. A cystic mass does not always mean hydatid cyst in endemic areas. Eurasian J. Med. 2014. 46:64-6.

97. Yildiz K., Gurcan S. The detection of *Echinococcus granulosus* strains using larval rostellar hook morphometry. Turk. Parasitol. Der. 2009. 33(2):199-202.

98. Zhang W., Wen H., Li J. et al. Immunology and immunodiagnosis of cystic echinococcosis: an update. Clin. Develop. Immunol. Vol. 2012. Art. ID 101895, 10 pag. doi:10.1155/2012/101895.

99. Дейнека И.Я. Эхинококкоз человека. М. 1968.

100. Поляков В.Е., Лысенко А.Я., Константинова Т.Н., Авдюхина Т.И. Однокамерный эхинококкоз у детей и подростков. Детская хир. 2002. №5. С.34 - 39.