



Ministero della Salute

SEZIONE SICUREZZA ALIMENTARE - CNSA (COMITATO NAZIONALE PER LA SICUREZZA ALIMENTARE)

PARERE DEL 22 SETTEMBRE 2021

Echinococcosi cistica: conoscenze attuali e suggerimenti per la prevenzione e il controllo della diffusione

Sommario

L'Echinococcosi cistica (EC) è una malattia cronica disabilitante di origine parassitaria, diffusa in tutto il mondo e storicamente endemica in Italia, che costituisce un caso esemplare di *one-health*, coinvolgendo l'uomo, i cani, gli animali da reddito, l'ambiente e i prodotti alimentari.

Su scala internazionale, nonostante lo svolgimento di importanti programmi di ricerca, sussistono ancora numerose incertezze scientifiche e diverse criticità che non consentono di delineare un preciso quadro epidemiologico, sia per l'uomo che per gli animali. Nonostante, quindi, sia difficile calcolare con precisione l'onere sanitario ed economico dell'echinococcosi, si stima che tale patologia sia responsabile di perdite economiche significative nel settore della sanità pubblica. A livello globale, uno studio del 2006 ha stimato costo di almeno 760 milioni di dollari di perdite per l'infezione umana e di almeno 140 milioni di dollari per le perdite annuali di produzione degli animali da reddito. Per quanto riguarda l'Italia, l'EC risulta essere la seconda zoonosi per ospedalizzazione, e sono stati stimati un onere finanziario medio nazionale di circa 4.000.000 di euro l'anno per l'infezione umana e notevoli perdite economiche per la riduzione della produzione lattea negli animali da reddito.

La Sezione per la Sicurezza Alimentare del CNSA evidenzia la necessità di sensibilizzare ed informare cittadini ed operatori sanitari, al fine di assicurare il contenimento della parassitosi, ed auspica lo svolgimento di studi scientifici che possano contribuire alla conoscenza delle fonti di infezione e delle abitudini socioculturali coinvolte nella trasmissione della patologia nelle aree endemiche.



Ministero della Salute

Parole chiave

Echinococcosi cistica, E. granulosus sensu lato, tenia, zoonosi, parassiti

Introduzione

L'Echinococcosi cistica (EC) è una malattia cronica disabilitante di origine parassitaria, storicamente endemica in Italia, che costituisce un caso esemplare di *one-health*.

In Italia, l'echinococcosi, con circa 900 casi all'anno, rappresenta la seconda zoonosi per ospedalizzazione, ma tale dato è certamente sottostimato, a causa della notevole sotto-notifica dei ricoveri, cui va aggiunto un numero imprecisato di casi trattati a livello ambulatoriale. A causa della mancanza di dati certi, è difficile calcolare con precisione l'onere sanitario ed economico dell'EC nell'uomo, ma uno studio effettuato sulla base delle registrazioni delle dimissioni ospedaliere ha stimato un onere finanziario medio nazionale di circa 53 milioni di euro nel 2001-2014 (pari a circa 4 milioni di euro l'anno).

Negli animali l'infezione da *E. granulosus s.l.* è generalmente asintomatica ma comporta riduzione di produttività negli animali da reddito e perdite per sequestro e distruzione di organi alla macellazione. Tuttavia, anche per gli animali sussistono diverse criticità che non consentono di delineare un preciso quadro epidemiologico.

Si è ritenuto, quindi, estremamente importante inserire tale argomento nella "Programmazione delle attività del CNSA in materia di valutazione e comunicazione del rischio in sicurezza alimentare", al fine di sensibilizzare opportunamente tutti i portatori di interesse.

Il presente parere è stato elaborato sulla base della Relazione tecnica predisposta in collaborazione con l'EUURL per i parassiti e WHO Collaborating Centre for cystic and alveolar echinococcosis (Istituto Superiore di Sanità), il CeNRE - National Reference Laboratory for Echinococcosis e OIE Reference Laboratory for Echinococcosis (Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sardegna "G. Pegreff") e le Direzioni generali del Ministero della salute della prevenzione sanitaria (DGPRES), per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione (DGISAN) e della sanità animale e dei farmaci veterinari (DGSAF).



Ministero della Salute

Eziologia e ciclo biologico

L'echinococcosi è una zoonosi complessa il cui agente eziologico, un cestode del genere *Echinococcus* (1, 2), compie cicli biologici in differenti specie animali che fungono da ospiti intermedi o definitivi (3). Gli esseri umani infettati da *Echinococcus* sono ospiti "a fondo cieco" in quanto non contribuiscono alla perpetuazione del ciclo biologico del parassita.

La tassonomia del genere *Echinococcus* è piuttosto complessa: tra le specie riconosciute, si segnalano, in particolare: *Echinococcus granulosus sensu lato* (complesso di specie criptiche, agenti eziologici della EC) ed *Echinococcus multilocularis* (agente eziologico della echinococcosi alveolare).

Echinococcus granulosus sensu lato (s.l.) ha una distribuzione mondiale con aree endemiche nei sei continenti (4) e un'elevata prevalenza nella regione mediterranea. Il ciclo biologico prevede un ospite definitivo (canidi domestici e selvatici) ed un ospite intermedio (mammiferi domestici e selvatici). Gli ospiti intermedi si possono infettare ingerendo le uova rilasciate nell'ambiente dall'ospite definitivo con le feci. Il ciclo pastorale, nel quale i cani da pastore sono ospiti definitivi e gli animali da allevamento (soprattutto gli ovini, ma anche suini, bovini e caprini) sono ospiti intermedi, predomina come fonte di infezione degli esseri umani in tutto il mondo (5, 6). Il ciclo silvestre si verifica nei canidi selvatici e nei ruminanti selvatici ed è meno importante come fonte di infezione umana, tranne nelle comunità di cacciatori i cui cani possono infettarsi per ingestione di visceri di animali selvatici. Esiste anche la possibilità di un ciclo sinantropico con la predazione da parte dei lupi o altri canidi selvatici di ruminanti domestici.

Echinococcus multilocularis ha un'ampia distribuzione nell'emisfero settentrionale. Il ciclo biologico è principalmente silvestre in Europa ed in molte aree dell'emisfero settentrionale, ma in funzione delle condizioni epidemiologiche può essere domestico. Gli ospiti definitivi sono principalmente le volpi rosse (od artiche) e, in misura minore, altri canidi come cani, cani procioni, sciacalli e lupi; le forme larvali si sviluppano principalmente in piccoli roditori, appartenenti al genere *Microtus* ed *Arvicola*. Anche gli esseri umani possono essere infettati (7), sviluppando la cosiddetta echinococcosi alveolare.



Ministero della Salute

In generale, il verme adulto di *Echinococcus* vive nell'intestino tenue degli ospiti definitivi ed espelle le uova nell'ambiente attraverso le feci dell'ospite. I cani infetti espellono la maggior parte delle uova nei primi mesi dopo l'infezione, ma possono rimanere infettati a lungo (8). Le uova sono estremamente resistenti nell'ambiente esterno e sopravvivono per diversi mesi (anche anni) in ambienti umidi e a basse temperature(9). Una volta ingerite dagli ospiti intermedi, le uova si schiudono nell'intestino liberando l'embrione che perfora la parete intestinale e raggiunge diversi distretti dell'organismo in cui si localizza e passa allo stadio di cisti. La cisti di echinococco contiene numerose forme larvali che, se disseminate a causa della rottura o fessurazione della cisti, possono a loro volta dare vita ed echinococcosi secondarie con la formazione di altre cisti nei distretti anatomici infettati. La perpetuazione del ciclo biologico avviene per ingestione di cisti vitali da parte degli ospiti definitivi.

L'Echinococcosi cistica (EC)

L'echinococcosi, nelle forme cistica ed alveolare, rientra tra le Malattie Tropicali Neglette (*Neglected Tropical Diseases - NTDs*), per le quali il 28 gennaio 2021 l'OMS ha lanciato la nuova roadmap 2021-2030 (10). Negli ultimi anni sono state intraprese diverse iniziative internazionali per aumentarne le conoscenze; in particolare, tra le attività che hanno coinvolto Istituzioni italiane, vanno ricordate la creazione del Registro Italiano dell'Echinococcosi Cistica (RIEC), nel 2012, ad opera del WHO Collaborating Center for Clinical Management of Cystic Echinococcosis (Fondazione Ospedale San Matteo, Università di Pavia, Italia) e dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia, attraverso il finanziamento dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sardegna (11). Il RIEC nel 2014 è stato ristrutturato e ampliato nel Registro Europeo dell'Echinococcosi Cistica (ERCE), nell'ambito del progetto europeo FP7 Human cystic Echinococcosis ReseArch in Central and Eastern Societies (HERACLES) finanziato dalla Commissione Europea nel 2013 e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (12) (13). L'Istituto Superiore di Sanità coordina anche due progetti internazionali multicentrici: il progetto collaborativo MEmE (Multi-centre study on *Echinococcus multilocularis* and *Echinococcus granulosus* s.l. in Europe: development and harmonisation of diagnostic methods in the food chain - <https://onehealth.jp.eu/jrp-meme/>; avviato nel gennaio 2020, che mira a colmare le lacune di ricerca evidenziate dalle agenzie internazionali (EFSA, ECDC, WHO) per la

Parere CNSA Echinococcosi - 22 settembre 2021.docx



Ministero della Salute

standardizzazione di metodiche diagnostiche e la generazione di dati epidemiologici per la sorveglianza e il controllo dell'echinococcosi, sia cistica che alveolare) e il progetto PERITAS (Molecular epidemiological studies on pathways of transmission and long lasting capacity building to prevent cystic echinococcosis infection; finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del framework EULAC-Health, che ambisce ad una migliore comprensione delle vie di trasmissione dell'EC).

Tuttavia, a fronte delle numerose e importanti attività di ricerca svolte a livello nazionale e internazionale, sussistono ancora, come si vedrà di seguito, notevoli incertezze scientifiche.

Nell'uomo

In primo luogo, va precisato che molto spesso si parla genericamente di echinococcosi, laddove le forme alveolare e cistica sono profondamente differenti: l'alveolare è un carcinoma epatico di natura parassitaria, con letalità del 100% in assenza di trattamento farmacologico; la cistica (EC) è molto più frequente (si può stimare 1 caso di alveolare per 50 di cistica) ed ha un tasso di letalità inferiore. In Italia, talvolta le forme cistiche vengono erroneamente segnalate come casi di alveolare, ma in realtà non sono noti casi documentati di echinococcosi alveolare umana, anche se non si può escludere che possa essere presente in qualche area settentrionale. D'altra parte, è anche possibile che qualche caso di alveolare sia stato confuso con un tumore epatico.

L'EC è una malattia ad andamento cronico che necessita di terapia e di *follow-up* a lungo termine. Durante la fase di latenza, della durata di anni, il soggetto può non avvertire alcuna sintomatologia e frequentemente la cisti può andare incontro ad una involuzione spontanea, passando da stadi cistici attivi a transizionali, sino a stadi inattivi con degenerazione calcifica e morte del parassita, senza che l'ospite abbia mai manifestato sintomi, tant'è che spesso la diagnosi di EC avviene casualmente in seguito ad indagini diagnostiche per immagini svolte per altre patologie. La natura e l'intensità delle manifestazioni cliniche dipendono dalla tipologia di cisti, dal numero di cisti presenti nell'organismo, dalle loro dimensioni, dall'organo interessato e dall'azione compressiva locale. Inoltre, è possibile che la parete cistica subisca delle lesioni, spontanee o per traumi, con fuoriuscita di liquido cistico e conseguenti manifestazioni di tipo allergico di varia intensità, fino allo shock anafilattico, e disseminazione sistemica delle cisti. La localizzazione delle cisti da echinococco



Ministero della Salute

nell'uomo vede come sede principale il fegato (50-80% dei casi), seguito da polmone (10-40% ma predominante con circa il 70% dei casi totali nell'età infantile), milza, muscolo, osso, reni, encefalo e cuore.

La gestione clinica umana dell'EC è caso specifica e dipende dalle variabili corrispondenti allo stadio cistico, il numero, la dimensione e la localizzazione anatomica delle cisti. In funzione di questi parametri, le opzioni possibili per la gestione clinica dei pazienti sono quattro: chirurgia tradizionale, principalmente per le cisti complicate o ad alto rischio di rottura o grandi e con molte vescicole figlie; tecniche percutanee, preferibilmente per cisti uniloculari di media dimensione; terapia farmacologica con somministrazione orale di benzimidazolici, cui rispondono meglio e più velocemente le cisti uniloculari e piccole; attesa vigile ("watch and wait") con monitoraggio regolare al follow-up ecografico per le cisti asintomatiche ed inattive.

Per quanto riguarda la diffusione dell'EC, i dati disponibili, in ambito nazionale e internazionale, non risultano molto attendibili. In particolare, i dati riportati dal Sistema Europeo di Sorveglianza "TESSy" sono ritenuti sottostimati in quanto diversi Paesi, tra cui l'Italia, non notificano i casi di EC a tale sistema. A fronte di tale lacuna informativa, in Italia sono stati condotti diversi studi basati sulle schede di dimissione ospedaliera (SDO); in particolare: il Rapporto Istisan sulle zoonosi per il periodo 2009-2013 (14) rileva che l'echinococcosi risulta essere la seconda zoonosi per ospedalizzazione (dopo la salmonellosi e a parità della campilobatteriosi), comportando circa 15 ricoveri per milione di abitanti; Piseddu e colleghi (15) hanno identificato 21.050 registrazioni di dimissioni ospedaliere con diagnosi di EC dal 2001 al 2014, relative a 12.619 pazienti, con una mediana di ricoveri annuali pari a 848; Brundu e colleghi (16), per il periodo tra 2001 e 2012, hanno rilevato un tasso di incidenza annuale dei casi ospedalieri di $1,6/10^5$ abitanti, non equamente distribuiti nelle varie regioni ma maggiori nelle isole ($4,6/10^5$ abitanti: $6,9/10^5$ in Sardegna e $4,3/10^5$ in Sicilia), seguiti dal Sud con $1,9/10^5$ abitanti ($5,4/10^5$ abitanti in Basilicata) e dal Centro con $1,07/10^5$ abitanti ($1,65/10^5$ nel Lazio), mentre i tassi nel Nord ovest e nel Nord est sono risultati significativamente più bassi con valori di $0,47/10^5$ e $0,36/10^5$, rispettivamente. Altri studi hanno riportato risultati simili (15, 17-21). Va considerato, inoltre, che la diffusione dell'EC è certamente maggiore di quanto rilevato in tali studi in quanto essi, essendo basati sulle SDO, non contemplano i



Ministero della Salute

casi non ospedalizzati. Si aggiunga infine che, in base alla definizione di caso di "*echinococcosi*", spesso non viene opportunamente registrata la differenziazione tra *E. granulosus* (*s.l.*) e *Echinococcus multilocularis*, il che contribuisce all'inesattezza dei dati (22).

Benchè, anche alla luce di quanto fin qui detto, sia difficile calcolare con precisione l'onere sanitario ed economico dell'EC nell'uomo, si stima che tale patologia sia responsabile di perdite economiche significative nel settore della sanità pubblica. Ad esempio, a livello globale, Budke e colleghi (23) hanno stimato un carico umano di circa 1 milione di anni di vita aggiustati per disabilità (DALY) e 760 milioni di dollari di perdite dovute all'infezione umana (tenendo conto della sottostima) e perdite annuali di produzione di bestiame di almeno 140 milioni di dollari. Per quanto riguarda l'Italia, sulla base delle registrazioni delle dimissioni ospedaliere, Piseddu e colleghi (15) hanno stimato un onere finanziario medio nazionale di circa 53 milioni di euro nel 2001-2014 (pari a circa 4 milioni di euro l'anno).

Negli animali

Negli animali l'infezione da *E. granulosus s.l.* è generalmente asintomatica, tanto negli ospiti intermedi quanti in quelli definitivi.

Negli animali da reddito, l'echinococcosi viene rilevata tipicamente al momento della macellazione. Benchè sia asintomatica, comporta perdite per sequestro e distruzione di organi alla macellazione e una riduzione di produttività (23) con perdite quantitative e qualitative nelle produzioni zootecniche. Al riguardo, il CeNRE ha effettuato una stima delle perdite economiche per il settore zootecnico correlate alla riduzione della produzione latte in Sardegna, calcolando una perdita economica di 4.920.352 di euro negli anni 2009-2011.

Negli ospiti definitivi l'echinococcosi può essere diagnosticata post mortem o mediante il rilievo di proglottidi e/o di uova mediante esami copromicroscopici. Al riguardo, va considerato che all'esame coprologico le uova dell'echinococco sono morfologicamente indistinguibili da quelle di altri cestodi, per cui è necessario procedere anche ad indagini molecolari (PCR) per la diagnosi differenziale da altre Taenidae (24). I cani maggiormente interessati sono quelli da pastorizia, che sono liberi di spostarsi e di alimentarsi in modo incontrollato. Inoltre vanno considerati i possibili problemi correlati all'attività venatoria, laddove i cacciatori non smaltiscano correttamente i visceri



Ministero della Salute

degli animali ma li lascino a disposizione dei cani. Tale comportamento, illegale ma difficilmente controllabile, costituisce un problema sia per i cani degli stessi cacciatori, sia per cani vaganti e da pastore e anche per la fauna selvatica. E' molto difficile, invece, che l'echinococcosi possa riguardare i cani padronali "da compagnia", tenuti in casa in città, che hanno scarse occasioni di ingerire frattaglie contenenti cisti fertili. In ogni caso è opportuno che i proprietari siano educati ad eseguire regolarmente i trattamenti antiparassitari e ad applicare buone norme igieniche di carattere generale, utili nei confronti dei diversi parassiti del cane che possono rappresentare un pericolo per l'uomo.

Anche per gli animali non è possibile delineare un preciso quadro epidemiologico, a causa di diverse criticità, tra cui la mancanza di una specifica regolamentazione comunitaria per il rilevamento *E. granulosus s.l.*, le difficoltà diagnostiche per la diagnosi nei cani e la grave carenza informativa sul riscontro di cisti da echinococco al macello, soprattutto per gli ovini. A fronte di tali criticità, valori variabili e in alcuni casi elevati di prevalenza sono stati riportati per gli animali da reddito in Italia meridionale e insulare (25, 26).

Fonti di infezione per l'uomo

La trasmissione dell'EC all'uomo avviene per ingestione di uova del parassita espulse con le feci dai cani infetti, ma ci sono molte incertezze sulle reali fonti di contagio.

La letteratura medica generalmente identifica l'EC come un'infezione di origine alimentare o da contaminazione dell'acqua o sottolinea il rischio di trasmissione diretta da cane a uomo. Sussistono, però, numerose incertezze in merito. In primo luogo, per quanto riguarda gli alimenti, i pochi dati disponibili sulla contaminazione delle verdure da parte delle uova di *E. granulosus* indicano che la trasmissione attraverso il consumo di verdure crude contaminate è possibile, ma il rischio effettivo di infezione attraverso questa via può dipendere in gran parte dall'origine dei prodotti e dalle abitudini di consumo. Inoltre, non sono disponibili dati sul numero di uova necessarie per provocare l'infezione umana, oltre al fatto che il rilevamento del DNA nelle matrici non indica che le uova siano presenti, né vitali o infettive (27). Pertanto, i risultati dell'identificazione del DNA devono essere interpretati con cautela per quanto riguarda il rischio di infezione da un particolare prodotto fresco. In linea di massima, comunque, si può ritenere che frutta e verdura consumati crudi, con particolare riguardo ai vegetali a foglia larga degli orti domestici e soprattutto nelle zone ad alta



Ministero della Salute

endemia, possano costituire un veicolo di infezione per l'uomo. Per quanto riguarda la contaminazione di sorgenti idriche naturali o fonti di acqua potabile, la carenza di dati non consente di valutare il potenziale di questo mezzo di trasmissione all'uomo. Infine, per quanto riguarda la trasmissione diretta da cane a uomo, si può ritenere che le superfici del corpo ed il pelo dei cani, su cui le uova e le proglottidi possono essere intrappolate (28-32), possano rappresentare una fonte di infezione, ma non è mai stato valutato il rischio derivante da tale via di esposizione.

Oltre a quanto fin qui detto, la più recente letteratura scientifica suggerisce che una (probabilmente ampia) percentuale di infezioni umane può derivare dalla contaminazione ambientale e dalla successiva trasmissione mano-bocca. Anche in questo caso, pur ammettendo che la trasmissione terreno-mano-bocca possa essere un'importante via di trasmissione all'interno delle aree in cui sono tenuti i cani infetti da *E. granulosus*, sia per i proprietari di cani che per le comunità vicine (33), è difficile pesare il ruolo delle diverse specifiche condizioni: ad esempio, lasciare i cani liberi di vagare può aumentare le loro possibilità di mangiare frattaglie infette e contaminare un'area più ampia, ma, nel contempo, tenere i cani in zone delimitate restringendo la libertà di movimento e riducendo l'area in cui defecano, può aumentare l'esposizione all'interno della famiglia proprietaria. Una recente revisione sistematica e meta-analisi di Possenti et al. (34) ha indicato che vivere nelle zone rurali e possedere un cane sono i fattori di rischio più significativi per l'acquisizione di EC, mentre il contatto con un cane non è risultato significativamente associato. In generale, è possibile ritenere che nelle aree endemiche vada considerato un rischio "di comunità", più che personale, nel senso che il rischio per il proprietario di un cane parassitato non è necessariamente maggiore del rischio potenziale corso da qualsiasi altra persona in quella stessa area.

Tra le cause di tante incertezze, oltre alla scarsità di dati, va considerata anche la difficoltà di rintracciare gli episodi di infezione, per cui i potenziali fattori di rischio associati all'EC nell'uomo sono stati per lo più studiati attraverso questionari che possono essere gravati da limitazioni e pregiudizi intrinseci (35).



Ministero della Salute

Strategie di controllo dell'echinococcosi

Le peculiarità di questa parassitosi, le numerose incertezze scientifiche che ancora sussistono ed un problema culturale generalizzato che esita in comportamenti scorretti rendono molto difficile l'efficace attuazione di piani di controllo.

In primo luogo va detto che le aree territoriali non fortemente circoscritte subiscono la reintroduzione (*spillover*) del patogeno ad opera di animali (fauna selvatica, cani vaganti) provenienti da aree limitrofe. In tal senso è significativo osservare che dei programmi di eradicazione sono stati attuati con successo in aree insulari, come la Nuova Zelanda (1959-1991) e la Tasmania (1964-1996), mentre analoghi programmi di controllo attuati in diversi territori continentali in tutto il mondo nel giro di più di 30 anni non hanno raggiunto la fase di eradicazione in nessuna area endemica, con limitati benefici nel controllo della EC e sulla prevalenza della malattia tra gli esseri umani.

Si rende quindi evidente che in Italia, più che l'eradicazione, andrebbe perseguito un efficace controllo, basato sull'interruzione del ciclo di trasmissione attraverso interventi a lungo termine sugli animali (36). I modelli matematici suggeriscono che le strategie di controllo integrate, che comprendano l'abbassamento dell'età di riforma dei capi ovini in allevamento, al fine di prevenire la presenza in azienda di capi fortemente infestati, la sverminazione periodica dei cani e la vaccinazione delle pecore con il vaccino ricombinante EG95 - che ha dimostrato un'elevata efficacia sperimentale negli ovini, ma per il quale sono stati condotti solo pochi studi che ne hanno valutato l'efficacia in campo (37, 38) - potrebbero ridurre significativamente la durata dei programmi di controllo, rendendoli più realizzabili ed economicamente sostenibili. Tuttavia, il primo oggettivo impedimento all'attuazione di una tale strategia è rappresentato dal fatto che il vaccino EG95 - ad oggi - non è stato registrato in Europa.

Un'altra misura di controllo potrebbe essere rappresentata dall'effettuazione di trattamenti antielmintici negli ovini. Al riguardo, benchè sarebbe necessario effettuare ulteriori indagini su diversi programmi di monoterapia o chemioterapia combinata (39), la combinazione albendazolo/PZQ si è già dimostrata efficace in situazioni sperimentali.

Infine, sarebbe necessario assicurare il controllo e la riduzione delle popolazioni di cani vaganti e randagi, il controllo ufficiale delle macellazioni domestiche o familiari e l'attuazione di



Ministero della Salute

programmi di educazione sanitaria della popolazione e di misure di prevenzione primaria. In particolare, l'educazione sanitaria non sembra portare di per sè ad una riduzione significativa della trasmissione, ma fornisce una strada importante per consentire alle comunità rurali endemiche di conoscere la patologia e di accettare e partecipare a programmi di controllo della EC. Inoltre il supporto di programmi educativi che promuovono l'adozione di pratiche salutari (ad esempio, non somministrare frattaglie crude ai cani) è un elemento importante per l'efficacia dei programmi di controllo (40, 41). Per quanto riguarda le misure di prevenzione primaria volte ad evitare l'ingestione di uova di *Echinococcus*, va considerato che esse possono ridurre il carico di EC nell'uomo in modo sostenibile, purchè siano contenute in raccomandazioni di sanità pubblica fattibili e scientificamente basate sulla situazione epidemiologica specifica delle aree endemiche.

Basi normative

Decisione di esecuzione (UE) 2018/945 del 22 giugno 2018 relativa alle malattie trasmissibili e ai problemi sanitari speciali connessi da incorporare nella sorveglianza epidemiologica, nonché alle pertinenti definizioni di caso.

DM 15 dicembre 1990, Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse.

Decreto del Ministero del Lavoro 11 Dicembre 2009, Aggiornamento dell'elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia ai sensi e per gli effetti dell'articolo 139 del testo unico approvato, con decreto del Presidente della Repubblica 30 giugno 1965, n. 1124 e successive modifiche e integrazioni.

Direttiva 2003/99/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 17 novembre 2003, sulle misure di sorveglianza delle zoonosi e degli agenti zoonotici, recante modifica della decisione 90/424/CEE del Consiglio e che abroga la direttiva 92/117/CEE del Consiglio.

Decreto Legislativo n. 191 del 4 aprile 2006, Attuazione della direttiva 2003/99/CE sulle misure di sorveglianza delle zoonosi e degli agenti zoonotici.



Ministero della Salute

Conclusioni

In Italia l'EC soddisfa i criteri di malattia orfana e la sua rilevanza, che è ben nota nell'ambito scientifico specializzato, non appare sufficientemente conosciuta dai comuni cittadini e da gran parte degli operatori sanitari.

La notevole sotto-notifica dei casi, sia umani che animali, la conseguente carenza di dati ufficiali e le numerose incertezze scientifiche che ancora sussistono, comportano la difficoltà - non solo italiana - di comporre un preciso quadro epidemiologico, sia in ambito umano che veterinario, e di individuare specifiche strategie di contenimento. E' evidente che abitudini legate alla perpetuazione del ciclo parassitario, come l'alimentazione di cani con visceri crudi, pur non essendo cause dirette dell'ingestione di uova di *E. granulosus* da parte dell'uomo, possono essere associate a maggiori probabilità di infezione. D'altra parte, essendo l'EC una zoonosi cosmopolita, si può ritenere, in generale, che le abitudini socioculturali costituiscano delle variabili fondamentali che influenzano le vie di trasmissione. Pertanto, ad integrazione degli studi molecolari-epidemiologici sulla contaminazione delle matrici, sarebbe opportuno applicare gli strumenti di indagine delle scienze sociali per individuare e comprendere le abitudini reali dei diversi contesti.

L'analisi delle principali criticità osservabili in Italia evidenzia, in particolare, che:

- la scarsa attenzione alla notifica dei casi umani potrebbe essere causata dal fatto che l'indicazione della specifica patologia potrebbe essere irrilevante ai fini amministrativi di rimborsabilità dell'intervento chirurgico. Un livello ancora più ampio di sotto-notifica si osserva per i casi non sottoposti ad intervento chirurgico;
- la grave carenza informativa sul riscontro di cisti da echinococco al macello, che riguarda soprattutto gli ovini, potrebbe essere correlata allo scarso valore commerciale degli organi ovini oppure a difficoltà operative, osservabili soprattutto nei piccoli macelli, che possono comportare la sola registrazione dell'ammissione o meno al consumo del capo macellato senza un'attenta rendicontazione delle cause di sequestro degli organi patologici. Ciò, inoltre, può contribuire a limitare l'opportuno scambio di informazioni tra le aree A (sanità animale) e B (ispezione degli alimenti) dei Servizi veterinari;



Ministero della Salute

- la possibilità di una diagnosi sierologica negli animali è limitata dalla mancanza di metodiche specifiche (42, 43). Negli animali da reddito, la diagnosi strumentale mediante ecografia, seppur possibile, è di fatto impraticabile in termini di costi e organizzazione su larga scala (44);
- il vaccino ricombinante australiano EG95 non è stato registrato in Europa, forse anche perchè la sperimentazione negli animali risulta troppo impegnativa per gli allevatori, in quanto richiede un monitoraggio di circa cinque anni, durante i quali gli animali non possono essere spostati nè macellati. Per quanto riguarda, invece, gli ospiti definitivi, al momento è assolutamente incerto il potenziale di una vaccinazione efficace contro *E. granulosus*;
- sussistono delle criticità intrinseche per lo svolgimento dell'analisi epidemiologica dell'EC e per l'identificazione e quantificazione delle principali vie di trasmissione all'uomo in aree endemiche.

In particolare:

- vi è incertezza sull'importanza relativa del cibo e dell'acqua rispetto ad altre vie di trasmissione e sulla variazione delle frequenze relative di tali vie di trasmissione tra diverse aree endemiche (45). Inoltre, non esistono dati sulla relazione tra esposizione e incidenza dell'infezione. Per quanto riguarda la possibilità di trasmissione per trasferimento diretto da cane a bocca o da mano a bocca dopo aver toccato un cane infetto, non è mai stato valutato il rischio derivante da tali vie di esposizione, in considerazione di variabili come la durata dell'escrezione di uova da parte dei cani, la persistenza delle uova sulla superficie corporea e l'infettività delle uova. Inoltre, per la trasmissione diretta da cane a uomo sarebbe necessario uno stretto contatto fisico con i cani, che può variare a seconda delle abitudini socioculturali (46). Infine, per quanto riguarda la trasmissione terreno-mano-bocca, alcuni studi (47) hanno riportato che il tasso di contaminazione ambientale da feci canine positive per *E. granulosus* non è necessariamente correlato all'incidenza umana di EC, evidenziando che altri fattori siano fondamentali per la trasmissione all'uomo;
- gli studi epidemiologici fin qui noti sono stati condotti partendo dal riscontro negli animali per individuare le aree geografiche di interesse in cui approfondire la situazione sanitaria umana. La possibilità di procedere ad un'analisi epidemiologica che parta dai



Ministero della Salute

casi umani per arrivare al coinvolgimento delle aree veterinarie di interesse, analogamente a quanto viene efficacemente attuato per le tossinfezioni alimentari, potrebbe rivelarsi di difficile attuazione per l'echinococcosi a causa della contaminazione ambientale di diverse matrici nelle aree rurali endemiche a vocazione pastorale e per l'impossibilità di eseguire la "source attribution". In tal senso, l'assenza di sintomi di infezione acuta e la lunga latenza tra l'infezione e l'insorgenza dei sintomi (che, inoltre, appaiono aspecifici) rendono estremamente difficile risalire al momento dell'esposizione ed alla fonte di infezione;

- la molteplicità di possibili fomenti contaminati contribuisce a rendere virtualmente impossibile l'identificazione dei comportamenti associati agli episodi infettivi attraverso studi caso-controllo e analisi del rischio retrospettive. Infine, a causa della bassa incidenza nella maggior parte delle aree endemiche, gli studi prospettici longitudinali sono estremamente difficili da intraprendere;
- attualmente non è disponibile alcun test sierologico che possa rivelare in modo affidabile l'esposizione dell'uomo al parassita con o senza sviluppo di cisti (48).

Raccomandazioni

Alla luce delle peculiarità dell'echinococcosi cistica e delle numerose criticità fin qui illustrate, la Sezione per la Sicurezza alimentare auspica quanto segue:

- Lo svolgimento di adeguati interventi formativi per gli operatori sanitari, finalizzati a:
 - sensibilizzare il settore medico sull'importanza della patologia e sulla ineludibile necessità di una corretta identificazione e notifica dei casi, anche laddove si tratti di reperti casuali riscontrati in seguito ad indagini diagnostiche svolte per altre patologie;
 - informare adeguatamente il settore medico sulle alternative alla pratica chirurgica laddove alcuni casi potrebbero essere affrontati con una terapia medica mirata in base alle caratteristiche del singolo caso (numero, dimensione, sede e tipologia delle cisti parassitarie, secondo la classificazione OMS);
 - sensibilizzare il settore veterinario sulla necessità della corretta registrazione dei riscontri al macello e sull'importanza di un adeguato e tempestivo scambio di



Ministero della Salute

informazioni tra le aree di ispezione degli alimenti e di sanità animale dei Servizi veterinari;

- creare una sinergia culturale tra il settore medico e quello veterinario nei confronti di una patologia che è perfetto esempio di *one health*;
- Lo svolgimento di studi integrati sulla contaminazione delle possibili fonti di infezioni e sulle abitudini socioculturali che contribuiscono alla trasmissione della patologia in aree endemiche definite, anche al fine di individuare specifiche raccomandazioni per tutti i portatori di interesse;
- L'attuazione di programmi di informazione e sensibilizzazione della cittadinanza nei confronti della patologia, l'attuazione di programmi di educazione sanitaria e di misure di prevenzione primaria, tenendo presente l'opportunità che le raccomandazioni di sanità pubblica risultino attuabili e scientificamente basate sulla situazione epidemiologica specifica delle aree endemiche;
- L'attuazione di programmi di informazione e sensibilizzazione per specifici gruppi di popolazione (pastori e allevatori di animali allo stato brado o semi-brado, cacciatori, ecc.), anche al fine di promuovere l'attuazione di trattamenti antiparassitari e l'applicazione di buone norme igieniche di carattere generale e del corretto smaltimento dei visceri degli animali;
- Lo sviluppo di test per una diagnosi sierologica (sia negli uomini che negli animali) e di vaccini per ospiti intermedi e definitivi.

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE 1 - CNSA
*F.to Prof Giorgio CALABRESE

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE
Direttore Ufficio 2 - DGOCTS
*F.to Dott.ssa Rossana VALENTINI

** Firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art.3, comma 2, del D.lgs.39/1993*



Ministero della Salute

Riferimenti bibliografici e link utili

1. Thompson R, Memanus D. Aetiology: parasites and lifecycles. In: Eckert J, GMA, Meslin F, X., Pawlowski Z. S., editor. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals a Public Health Problems of Global Concern. Geneva, Switzerland: WHO2001. p. 9-15.
2. Wen H, Vuitton L, Tuxun T, Li J, Vuitton DA, Zhang W, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. Clin Microbiol Rev. 2019 Mar 20;32(2).
3. Atkinson JA, Williams GM, Yakob L, Clements AC, Barnes TS, McManus DP, et al. Synthesising 30 years of mathematical modelling of Echinococcus transmission. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(8):e2386.
4. Deplazes P, Rinaldi L, Rojas CA, Torgerson P, Harandi M, Romig T, et al. Global distribution of alveolar and cystic echinococcosis. Advances in parasitology. 2017;95:315-493.
5. Eckert J, Gemmell M, Meslin Fo-X, Pawlowski Z, Organization WH. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern: Paris, France: World Organisation for Animal Health; 2001.
6. Tamarozzi F, Deplazes P, Casulli A. Reinventing the wheel of Echinococcus granulosus sensu lato transmission to humans. Trends in parasitology. 2020;36(5):427-34.
7. Jones TC. Veterinary Pathology by Jones and Hunt. 1997.
8. Heath D. Daily egg-production of dogs infected with Echinococcus granulosus. Arch Hidatidosis. 1991;30:321-8.
9. Lawson JR, Gemmell M. Hydatidosis and cysticercosis: the dynamics of transmission. Advances in parasitology. 1983;22:261-308.
10. Casulli A. New global targets for NTDs in the WHO roadmap 2021-2030. PLoS Negl Trop Dis. 2021 May;15(5):e0009373.
11. Tamarozzi F, Rossi P, Galati F, Mariconti M, Nicoletti GJ, Rinaldi F, et al. The Italian registry of cystic echinococcosis (RIEC): the first prospective registry with a European future. Euro Surveill. 2015 May 7;20(18).
12. Rossi P, Tamarozzi F, Galati F, Pozio E, Akhan O, Cretu CM, et al. The first meeting of the European Register of Cystic Echinococcosis (ERCE). Parasit Vectors. 2016 Apr 28;9:243.
13. Casulli A, Siles-Lucas M, Cretu CM, Vutova K, Akhan O, Vural G, et al. Achievements of the HERACLES Project on Cystic Echinococcosis. Trends in parasitology. 2020 2020/01/01;36(1):1-4.
14. Graziani C, Duranti A, Morelli A, Busani L, Pezzotti P. Zoonosi in Italia nel periodo 2009–2013. Rapporti Istisan. 2016;16(1):24-5.
15. Piseddu T, Brundu D, Stegel G, Loi F, Rolesu S, Masu G, et al. The disease burden of human cystic echinococcosis based on HDRs from 2001 to 2014 in Italy. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jul;11(7):e0005771.
16. Brundu D, Piseddu T, Stegel G, Masu G, Ledda S, Masala G. Retrospective study of human cystic echinococcosis in Italy based on the analysis of hospital discharge records between 2001 and 2012. Acta tropica. 2014;140:91-6.



Ministero della Salute

17. Castiglia P, Solinas G, Sotgiu G, Palmieri A, Maida A, Dettori M. Epidemiology of hydatidosis in the province of Sassari, Italy. *Parassitologia*. 2004 Dec;46(4):371-3.
18. Battelli G, Ostanello F, Baldelli R, Di Francesco A, Grilli R, Vizioli M. Human echinococcosis in the Emilia-Romagna region (northern Italy) in the years 1997 to 2002: an updating. *Parassitologia*. 2004 Dec;46(4):415-6.
19. Conchedda M, Antonelli A, Caddori A, Gabriele F. A retrospective analysis of human cystic echinococcosis in Sardinia (Italy), an endemic Mediterranean region, from 2001 to 2005. *Parasitol Int*. 2010 Sep;59(3):454-9.
20. Mastrandrea S, Stegel G, Piseddu T, Ledda S, Masala G. A retrospective study on burden of human echinococcosis based on Hospital Discharge Records from 2001 to 2009 in Sardinia, Italy. *Acta Trop*. 2012 Sep;123(3):184-9.
21. Garippa G, Manfredi MT. Cystic echinococcosis in Europe and in Italy. *Veterinary research communications*. 2009;33(1):35-9.
22. 2018/945 CIDE. Commission Implementing Decision (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions (Text with EEA relevance.). 2018; Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2018.170.01.0001.01.ENG.
23. Budke CM, Deplazes P, Torgerson PR. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerg Infect Dis*. 2006 Feb;12(2):296-303.
24. Maurelli MP, Bosco A, Pepe P, Ianniello D, Amadesi A, Cringoli G, et al. Innovative tools for the diagnosis of *Echinococcus granulosus* in definitive hosts. *Parasitology Research*. 2018;117(8):2607-12.
25. Poglayen G, Varcasia A, Pipia AP, Tamponi C, Parigi M, Marchesi B, et al. Retrospective study on Cystic Echinococcosis in cattle of Italy. *J Infect Dev Ctries*. 2017 Sep 30;11(9):719-26.
26. Loi F, Berchiolla P, Masu G, Masala G, Scaramozzino P, Carvelli A, et al. Prevalence estimation of Italian ovine cystic echinococcosis in slaughterhouses: A retrospective Bayesian data analysis, 2010-2015. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214224.
27. Rojas CAA, Mathis A, Deplazes P. Assessing the contamination of food and the environment with *Taenia* and *Echinococcus* eggs and their zoonotic transmission. *Current Clinical Microbiology Reports*. 2018;5(2):154-63.
28. Conraths FJ, Probst C, Possenti A, Boufana B, Saulle R, La Torre G, et al. Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2017;11(7):e0005801.
29. Craig P, Macpherson C, Watson-Jones D, Nelson G. Immunodetection of *Echinococcus* eggs from naturally infected dogs and from environmental contamination sites in settlements in Turkana, Kenya. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1988;82(2):268-74.
30. Deplazes P, Heggin D, Gloor S, Romig T. Wilderness in the city: the urbanization of *Echinococcus multilocularis*. *Trends in parasitology*. 2004;20(2):77-84.
31. Matoff K, Kolev G. The Role of the Hairs, Muzzle and Paws of Echinococcosis Dogs in the Epidemiology of Echinococcosis. *Zeitschrift fur Tropenmedizin und Parasitologie*. 1964;15(4):452-60.



Ministero della Salute

32. Nagy A, Ziadinov I, Schweiger A, Schnyder M, Deplazes P. Hair coat contamination with zoonotic helminth eggs of farm and pet dogs and foxes. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*. 2011;124(11-12):503-11.
33. Chaâbane-Banaoues R, Oudni-M'rad M, M'rad S, Mezhoud H, Babba H. Environmental contamination by *Echinococcus granulosus sensu lato* eggs in relation to slaughterhouses in urban and rural areas in Tunisia. *The Korean journal of parasitology*. 2016;54(1):113.
34. Possenti A, Manzano-Román R, Sánchez-Ovejero C, Boufana B, La Torre G, Siles-Lucas M, et al. Potential risk factors associated with human cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2016;10(11):e0005114.
35. Tamarozzi F, Akhan O, Cretu CM, Vutova K, Fabiani M, Orsten S, et al. Epidemiological factors associated with human cystic echinococcosis: a semi-structured questionnaire from a large population-based ultrasound cross-sectional study in eastern Europe and Turkey. *Parasites & Vectors*. 2019;12(1):1-8.
36. Craig P, Hegglin D, Lightowers M, Torgerson PR, Wang Q. Echinococcosis: control and prevention. *Advances in parasitology*. 2017;96:55-158.
37. Larrieu E, Mujica G, Araya D, Labanchi JL, Arezo M, Herrero E, et al. Pilot field trial of the EG95 vaccine against ovine cystic echinococcosis in Rio Negro, Argentina: 8 years of work. *Acta tropica*. 2019;191:1-7.
38. Larrieu E, Mujica G, Gauci CG, Vizcaychipi K, Seleiman M, Herrero E, et al. Pilot field trial of the EG95 vaccine against ovine cystic echinococcosis in Rio Negro, Argentina: second study of impact. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(10):e0004134.
39. Gavidia CM, Gonzalez AE, Barron EA, Ninaquispe B, Llamosas M, Verastegui MR, et al. Evaluation of oxfendazole, praziquantel and albendazole against cystic echinococcosis: a randomized clinical trial in naturally infected sheep. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(2):e616.
40. Varcasia A, Tanda B, Giobbe M, Solinas C, Pipia AP, Malgor R, et al. Cystic echinococcosis in Sardinia: farmers' knowledge and dog infection in sheep farms. *Veterinary Parasitology*. 2011;181(2-4):335-40.
41. Xiao N, Zhou Z, Chen X, Zeng Y, Wang Z, Lei Y, et al. Assessment of health education against echinococcosis in Tibetan region of Sichuan Province, China. *Zhongguo ji sheng chong xue yu ji sheng chong bing za zhi= Chinese journal of parasitology & parasitic diseases*. 2012;30(1):6-11.
42. Bulashev AK, Suranshiev ZA, Akibekov OS, Akanova ZZ, Abulgazimova GA. Serological diagnosis of cystic echinococcosis in cattle. *Folia Parasitol(Praha)*. 2017;64:2017-005.
43. Golassa L, Abebe T, Hailu A. Evaluation of crude hydatid cyst fluid antigens for the serological diagnosis of hydatidosis in cattle. *journal of helminthology*. 2011;85(1):100.
44. Borriello G, Guccione J, Di Loria A, Bosco A, Pepe P, Prisco F, et al. Fast Focus Ultrasound Liver Technique for the Assessment of Cystic Echinococcosis in Sheep. *Animals : an open access journal from MDPI*. 2021;11(2):452.
45. Hazards EPoB, Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, et al. Public health risks associated with food-borne parasites. *EFSA journal*. 2018;16(12):e05495.



Ministero della Salute

46. Watson-Jones DL, Macpherson C. Hydatid disease in the Turkana district of Kenya: VI. Man: dog contact and its role in the transmission and control of hydatidosis amongst the Turkana. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 1988;82(4):343-56.
47. Chaâbane-Banaoues R, Oudni-M'rad M, Cabaret J, M'rad S, Mezhoud H, Babba H. Infection of dogs with *Echinococcus granulosus*: causes and consequences in an hyperendemic area. *Parasites & Vectors*. 2015;8(1):1-9.
48. Hernández A, Cardozo G, Dematteis S, Baz A, Trias N, Nuñez H, et al. Cystic echinococcosis: analysis of the serological profile related to the risk factors in individuals without ultrasound liver changes living in an endemic area of Tacuarembó, Uruguay. *Parasitology*. 2005;130(4):455.