


<p>e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p><b>Medical Sciences</b> Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a></p>	
---	---	---

## What clinicians should know about alveolar echinococcosis

Emilija Jonaitytė<sup>1</sup>, Martynas Judickas<sup>1</sup>, Milda Šeškutė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine.*

<sup>2</sup>*Department of Pediatrics, Kaunas Clinics, Lithuanian University of Health Sciences*

### Abstract

Echinococcosis – rare infectious zoonosis, caused by tapeworm. Main species of tapeworms are considered to be *Echinococcus granulosus* and *E. multilocularis*, that can cause human cystic and alveolar echinococcosis respectively. In this article, we will discuss about Alveolar echinococcosis (AE) that is mostly found in the northern hemisphere and spreads through fecal–oral route. It is a chronic and progressive disease, which diagnosis is still seeking for improvement in the early stages of echinococcosis. The most effective treatment to this day is radical surgery followed by chemotherapy with benzimidazoles. When the radical surgery is not possible to use the only remaining option is chemotherapy, which often may be a life-long treatment with its side effects. Untreated alveolar echinococcosis can lead to lethal outcomes. With this article, we aim to review and discuss AE epidemiology globally; compare its distribution in Lithuania and neighboring countries. Furthermore, usual clinical manifestations, diagnosis of the disease, present and future treatment possibilities will be reviewed. Whereas AE remains a life threatening chronic disease, this article could be useful for doctors that wants to know more about this infectious disease.

**Keywords:** Alveolar echinococcosis; *echinococcus multilocularis*; treatment perspective.

## Ką gydytojai turėtų žinoti apie alveolinę echinokokozę

Emilija Jonaitytė<sup>1</sup>, Martynas Judickas<sup>1</sup>, Milda Šeškutė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas.

<sup>2</sup>Pediatrijos klinika, Kauno klinikos, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

### Santrauka

Echinokokožė – reta infekcinė zoonozė, sukelta echinokokų. Pagrindiniais ligos sukelėjais išskiriami: *Echinococcus granulosus* ir *E. multilocularis*, atitinkamai galintys sukelti cistinę ir alveolinę echinokokozes. Šiame straipsnyje aptarsime alveolinę echinokokožę (AE), kuri daugiausia paplitusi šiauriniame pusrutulyje, perduodama feko-oraliniu keliu. Tai lėtinė, progresuojanti ir ilgu asimptominiu inkubaciniu periodu pasižyminti liga, kurios diagnostika vis dar tobulinama siekiant ją nustatyti kuo ankstyvesniu periodu. Efektyviausias gydymo būdu laikoma radikali chirurgija ir po jos sekanti chemoterapija benzimidazolo grupės vaistais. Kuomet chirurginis gydymas nėra galimas, vienintelė išeitis yra chemoterapija, kuri neretai trunka visą gyvenimą ir turi šalutinių reiškinių. Negydoma alveolinė echinokokožė gali baigtis letaliomis išeitimis. Šiuo straipsniu mes siekiame apžvelgti ir aptarti alveolinės echinokokožės epidemiologiją pasaulyje, palyginti ligos paplitimą Lietuvoje ir kaimyninėse valstybėse. Taip pat straipsnyje yra aptariama ligos klinika, diagnostika, gydymo aktualijos ir ateities perspektyvos. Kadangi AE išlieka gyvybei pavojinga chroninė liga, šis straipsnis turėtų būti naudingas gydytojams, norintiems artimiau susipažinti su šia infekcine zoonoze.

**Raktažodžiai:** Alveolinė echinokokožė; *echinococcus multilocularis*; gydymo perspektyvos.

## **Ižanga**

Echinokokozė – tai helmintinė zoonozinė liga, sukelta echinokokų. Išskiriamos dvi pagrindinės šių parazitų rūšys: *Echinococcus granulosus* ir *E. multilocularis*, kurie gali žmonėms sukelti atitinkamai cistinę ir alveolinę echinokokozes [1]. Abi šios ligos yra progresuojančios ir chroninės eigos, negydoma *E. multilocularis* infekcija gali baigtis letalia išėjimu [1]. Alveolinė echinokokozė turi augimo bruožų, būdingų piktybiniams navikams, kadangi dažnai auga invazyviai ar metastazuoja į kitus organus [2,3]. Dėl ligos piktybiškumo [2] labai svarbu suteikti gydymą kiek galima anksčiau. Ilgas inkubacinis periodas, kuris vidutiniškai trunka nuo dešimties iki penkiolikos metų ir asimptominė ar nespecifinė ligos klinika, nulemia tai kad liga dažniausiai būna diagnozuojama vėlai arba atsitiktinai [3,4]. Būtent dėl anksčiau išvardintų priežasčių, Alveolinė echinokokozė (AE) yra retai nustatoma diagnozė vaikams [2] ir įprastai yra patvirtinama 50-70 metų amžiaus pacientams [5]. AE išlieka gyvybei pavojinga liga, nes vis dar nėra išrastas pilnai efektyvus medikamentinis gydymas, kuris būtų skiriamas ankstyvose ligos stadijose [5].

## **E. Multilocularis gyvenimo ciklas**

*E. multilocularis* gyvenimo ciklui reikalingi du šeimininkai: galutinis – lapės ir kiti mėšėdžiai ir tarpinis - graužikai. Suaugęs echinokokas dažniausiai yra randamas galutinio šeimininko plonajame žarnyne [4]. Europoje, Raudonosios lapės (*Vulpes Vulpes*) yra svarbiausias *E. multilocularis* galutinis šeimininkas [6]. Suaugę echinokokai gamina kiaušinėlius ir su paskutiniu segmentu, pilnu kiaušinėliu arba laisvus kiaušinėlius, kartu su išmatomis pašalina į aplinką. Kiaušinėliai esantys aplinkoje yra suėdami tarpinio

šeimininko. Kai kiaušinėliai pasiekia tarpinio šeimininko skrandį ir plonąją žarnyną, per epitelinį sluoksnį jie patenka į veninę ir limfinę sistemas, su kuriomis yra transportuojami į kepenis ar kitus organus [7].

Žmonės yra atsitiktiniai tarpiniai šeimininkai ir dažniausiai užsikrėčia kai netyčia suvalgo kaspiniuočio kiaušinėlių [7]. 98% pirminės alveolinės echinokokozės infekcijos židinyse būna kepenyse [4], dažniausiai dešinėje skiltyje. Pažeidimas gali būti nuo kelių milimetrų dydžio iki 15-20cm ir daugiau [8]. Taip pat *E. multilocularis* iš pirminio židinio gali metastazuoti į kitus organus [4,6].

## **Alveolinės echinokokozės epidemiologija ir aktualumas**

Alveolinė echinokokozė, sukeliama *E. multilocularis* lervinės stadijos, išlieka rimta pasaulinio masto sveikatos priežiūros problema [16]. Daugiausiai ligos atvejų ir didžiausia endeminė zona yra nustatyta Kinijoje [9]. Kinijai priklauso beveik 90proc. viso pasaulio ekonominių išlaidų, skirtų AE gydymui, prevencijai ir ligos kontrolei [17]. Lietuvoje kiekvienais metais yra fiksuojami nauji šios zoonozės atvejai. Dešimties metų laikotarpyje, nuo 2008 iki 2017, viso buvo užfiksuota 320 kaspiniuočių sukeltų ligų, iš kurių 93,4proc. sudarė invazinė echinokokozė [10]. Mirštamumas nuo echinokokozės Lietuvoje padidėjo nuo 0,05 iki 1,87 atv./100,000gyv. [10]. Palyginus su Europos Sąjunga, mirtingumo rodikliai nuo echinokokozės ir trichinozės Lietuvoje yra aukšti. Kaip pavyzdys, 2016 metais tik tais Bulgarijoje buvo didesnis sergamumas echinokokoze, kuris siekė 3,8 atv./100,000gyv. [10]. Palyginus Lietuvą su kaimyninėmis šalimis, situacija kintanti. 2017 metais echinokokozės paplitimas Lenkijoje buvo ženkliai mažesnis už

Lietuvos, tik 0,2 atv./100,000gyv. [11]. Tarp Baltijos šalių 2016 metais, Latvija sekė po Lietuvos, su 0,5atv./100,000gyv., o Estijoje nebuvo užregistruota nei vieno echinokokozės atvejo. Dešimtmečius *E. multilocularis* buvo labiausiai paplitęs centrinėje Europos dalyje, tačiau šiuo metu yra stebima nauja tendencija. Paskutiniuosius dešimt metų ši zoonozinė liga pradėjo plisti šiaurės, rytų ir vakarų kryptimis. Viena pagrindinių tokio pokyčio priežasčių – raudonųjų lapių (*Vulpes vulpes*), kurios yra galutiniai echinokoko *multilocularis* šeimininkai, migracija [13]. Taip pat, didėjantis naminių gyvūnų transportavimas ir laukinių žvėrių migracija, padeda echinokokozei pasiekti naujas teritorijas [12]. Daugelyje Europos Sąjungos šalių, įtraukiant Baltijos šalis, Lenkiją, Slovakiją ir Rumuniją, fiksuojamas didėjantis *E. multilocularis* užkrėstų lapių endemiškumas [13]. Nepaisant ligos plitimo ir didėjančios užsikrėtimo rizikos, echinokokinė infekcija pagrindinai išlieka suaugusiųjų pacientų diagnozė. Ši zoonozė yra kur kas rečiau diagnozuojama pediatrijoms ligoniams. Vienoje alveolinės echinokokozės apžvalgoje, kuri buvo atlikta centrinės Europos šalyse nuo 1982 iki 2000 metų, viso užregistruoti 559 pacientai, iš kurių tik 2,1proc. buvo jaunesni nei 20 metų ir tik 4 pacientai 5-7 metų amžiaus. Lietuvoje nuo 2008 iki 2018m. registruoti tik 5 pacientai, ne vyresni nei 18 metų [10]. Taigi, AE dėl savo ilgo inkubacinio ir asimptominio periodo įprastai yra diagnozuojama suaugusiems, o ne vaikams.

### Klinika

*E. multilocularis* sukelta klinika daugeliu atvejų yra asimptominė arba nespecifinė ir priklauso nuo to, koks organas ar organų sistema yra pažeisti [6,16 ir up]. Ilgas asimptominis periodas nulemia tai, kad daugiau nei vienam iš trijų pacientų alveolinė echinokokozė yra diagnozuojama atsitiktinai [6]. Dažniausiai AE sukelti pažeidimai lokalizuojasi

kepenyse ir gali pasireikšti epigastiumo skausmu (1/3 pacientų), gelta (1/3 pacientų), bendry silpnumu, hepatomegalija, svorio kritimu ir diskomfortą dešiniajame viršutiniame pilvo kvadrante [16,17 ir up]. Cholangitas, gali atsirasti AE pažeidus tulžies latakus, dėl to gali atsirasti portolinei hipertenzijai būdingi simptomai ir Budd-Chiari sindromas. Išplitus infekcijai į plaučius gali pasireikšti krūtinės skausmas, kosulys, kraujo atkosėjimas arba dusulys. Echinokokozės židiniai smegenyse, gali sukelti galvos skausmą, epilepsiją, hemiparezę ar padidėjusi intrakranialinį spaudimą [6,17]. Ekstrahepatinė *E. multilocularis* pirminė infekcija yra labai reta, tik apie 1% visų atvejų (up).

### E. Multilocularis diagnostika ir sunkumai

Alveolinė echinokokozė yra labai reta liga, ypatingai ne endeminė zonoje, todėl diagnostika sukelia daug sunkumų [20]. Ankstyva šios infekcijos diagnostika ir adekvatus paciento sekimas yra pagrindiniai faktoriai, kurie gali padėti pagerinti pacientų gyvenimo kokybę [18]. Taip pat ankstyvas AE gydymas *in vivo* yra žymiai efektyvesnis, nei pradėtas ankstyvuojant po infekcinio laikotarpio, nepriklausomai nuo paskirto vaisto [1]. Alveolinės echinokokozės diagnostika susideda iš pacientų medicininės anamnezės, klinikinių radinių, radiologinių tyrimų, laboratorinių testų rezultatų ir jei yra galima, nuo histopatologinio vertinimo [20,7]. *E. multilocularis* diagnozė yra nustatoma, jei mažiausiai du iš keturių kriterijų yra randami: 1. tipinės morfologijos pažeidimai, nustatyti vaizdiniais tyrimais; 2. randami specifiniai serumo antikūnai prieš *E. multilocularis* antigenus, nustatyti laboratoriniais testais; 3. *E. multilocularis* metacestoidų identifikavimas patologinėje medžiagoje; 4. parazito nukleorūščių radimas klinikiniuose mėginiuose [21]. Rūšiais specifinių antigenų, Em2 ir Em2 plus, radimas ELISA tyrimo metodu yra laikomas vertingiausias

immunodiagnostiniu testu alveolinės echinokozės diagnostikai [19,20,22]. Ligos klinikai sekti ir geriausiam gydymo rezultatui pasiekti buvo sukurta PNM kasifikacijos sistema [23]. PNM klasifikacija yra labai panaši į TNM navikų klasifikaciją. Ji nurodo kiek yra parazito sukeltų pažeidimo židinių, į kelias organų sistemas išplito liga, taip pat įvertinamas ligos sunkumą. P kategorija rodo parazito išplitimą kepenyse, N kategorija – išplitimą į gretimus organus ir M kategorija – tolimąsias metastazes [8, 23]. Ultragarsinis tyrimas yra pripažintas pirmo pasirinkimo ir auksiniu standartu AE infekcijos diagnostikai ir ligos sekimui, nes šis tyrimas yra pigus, plačiai prieinamas ir neturi radiacinio poveikio atliekant procedūrą [18,24,25]. Kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimas yra atliekamas norint tiksliai nustatyti pažeidimų charakteristiką, anatomines vietas, kalcifikaciją ir ligos išplitimą [20,24]. KT tyrimas yra labai svarbus nustatant P, N, M klasifikaciją ir įvertinti ar infekcijos židinis yra rezektabilus [20,24,27]. Magnetinio rezonanso tyrimas turi būti atliekamas prieš operacinį gydymą [24,26,28]. Nors vaizdiniai tyrimai yra vieni iš pagrindinių nustatant AE diagnostiką, tačiau histopatologinis tyrimas ir PCR padeda nustatyti galutinę ligos diagnozę [18]. Labai svarbu, kad radiologai būtų susipažinę su šia liga ir mokėtų ją diagnozuoti ar įtarti vaizdiniuose tyrimuose, nes dažnai AE yra sumaišoma su navikų metastazėmis, ypač ne endeminiuose regionuose [18].

### Gydymas ir ateities perspektyvos

Dabartinę alveolinės echinokozės gydymo strategiją sudaro: chirurginis parazito sukulto pažeidimo pašalinimas, po kurio seka chemoterapija su benzimidazolų (BMZ) grupės vaistais, atvejais, kuomet operacinis gydymas neįmanomas – chemoterapija taikoma viena [29]. Radikali chirurgija yra pirmo pasirinkimo gydymo metodas

ankstyvoje echinokozės stadijoje, kai pažeidimas gali būti pilnai pašalintas ir nėra tolimųjų metastazių [1]. Po chirurginio židinio pašalinimo papildoma chemoterapija turėtų būti taikoma mažiausiai dvejus, trejus metus [8,32], priklausomai nuo klinikinio atvejo, gali trukti ir visą gyvenimą. Viena iš galimybių esant nerezektabiliam AE židiniui yra kepenų transplantacija. Šis gydymo metodas turėtų būti taikomas tik esant nepagydomai ir simptomatiniai tulžies latakų echinokozei, nes po kepenų transplantacijos yra didelė tikimybė infekcijos atsinaujinimui [18,33]. Taip pat didesnis dažnis rekurentinės infekcijos po kepenų transplantacijos yra vaikams, nei suaugusiesiems, dėl numatomo ilgesnio vaikų išgyvenamumo [5].

Chemoterapinis gydymas šiai infekciniai ligai yra taikomas jau 40 metų [1]. Dažniausiai vartojamas ir efektyviausias antiparazitinis vaistas prieš *E. multilocularis* yra Albendazolas (ABZ) [29]. Kaip alternatyvą albendazolui, jei jis yra netoleruojamas, galima taikyti mebendazolą [1]. Tačiau, nutraukus ar laikinai sustabdžius gydymą vaistais yra stebima AE atsinaujinimas, nes šios grupės vaistai veikia parazitostatiškai, o ne parazitocidiškai [30]. Taip pat, po oralinio vaisto vartojimo, Albendazolo koncentracija kraujo plazmoje yra žema, dėl nepatikimos vaisto absorbcijos virškinamajame trakte [29]. Dėl šios priežasties, gydymas ABZ yra skiriamas didesnėmis nei reikiamomis dozėmis, kas gali sukelti nepageidaujamas vaisto reakcijas, kai kuriems pacientams [31]. Pagrindinė nepageidaujama ABZ sukeliama reakcija yra hepatotoksinis poveikis [35]. Taip pat vis dar išlieka atviras klausimas, kiek ilgai turėtų tęstis gydymas ABZ, nes trūksta parametrų rodančių vaisto efektyvumą [18]. Pagrindinė priežastis trukdanti įvertinti vaisto efektyvumą yra ta, kad sunku nustatyti *E. multilocularis* gyvybingumą *in vivo* [34].

Chemoterapijai patobulinti siektinos naujos benzomidazolų formos, kurios būtų didesnio ir stabilesnio bioprieinamumo [35]. Šie patobulinimai galėtų leisti sumažinti vaistų kiekį, sutrumpinti jų skyrimo trukmę ir taip apsaugoti pacientus nuo įmanomų šalutinių reiškinių. Tam tikros mokslinės apžvalgos demonstruoja, kad benzomidazolai (BMZ) įkrauti nanomedžiagomis gali turėti tiesioginį poveikį kaspiniuocių siurbtukams ir cistoms, palyginus su įprastais BMZ. Vis dėl to, BMZ įkrauti nanodalelių, pademonstravo augančią mirštamumo tendenciją sergant pirminiu sklerozuojančiu cholangitu [35]. Ateityje elektromagnetiškai sukurti novaistai ir naujos medžiagos su nanodalelėmis gali tapti alternatyviu alveolinės echinokokozės gydymu. Taip pat nanotechnologijos gali būti panaudojamos ne tik kuriant naujus vaistus, bet ir tobulinant senuosius. 2019 metais argentiniečių mokslininkų atliktame tyrime buvo analizuojamas silikoninių nanodalelių modifikuotų su dichlorofenu (DCP) efektyvumas prieš *E. multilocularis*. DCP yra halogenintas fenolio junginys naudojamas kosmetiniuose produktuose dėl savo baktericidinių ir fungicidinių savybių, taip pat jis buvo tiriamas kaip antihelminthis vaistas *in vivo* ir *in vitro* [36,47]. Studijos rezultatai parodė, kad DCP kartu su nanodalelėmis veikia stipriau nei vienas DCP ir kad terapinis poveikis prieš *E. multilocularis* lervos stadiją yra panašus kaip ABZ suspensijos [36]. Dėl šios priežasties, DCP kartu su nanotechnologijų pagalba galėtų būti alternatyviu ir veiksmingu gydymu prieš *E. multilocularis*. Įvairios studijos analizuojančios alveolinės echinokokozės patogenezę, taip pat būtų naudingos kuriant efektyvesnius naujus vaistus. Pavyzdžiui, tyrimas, kuris nagrinėjo *E. multilocularis* užkrėstas žiurkes, atskleidė reikšmingą imuninių ląstelių – natūraliųjų žudikių (NK) sumažėjimą kepenyse ir ryškiai didesnę NK ląsteles inhibuojančio receptoriaus (NKG2A)

ekspresiją, užkrėstoje populiacijoje [16]. Detalesni tyrinėjimai, susiję su NKG2A receptorių vaidmeniu silpninant kepenų NK ląsteles, gali būti labai naudingi atstatant imunitetą ir tobulinant gydymą prieš *E. multilocularis* [16]. Naujų vaistų taikinių paieška prisideda prie veiksmingesnių vaistų išradimo. Šiuo metu germinalinės ląstelės yra siūlomos kaip galimi kertiniai taikiniai anti-echinokokozinių vaistų kūrimui [37]. Remiantis įrodymais, vaistai, kurie veikia geriminalių ląstelių funkciją, gali slopinti, bent jau *in vitro*, e. *E. multilocularis* lervų augimą [38-40]. Vienas iš būdų slopinti *E. multilocularis* germinalines ląsteles yra susilpninti Aurora kinazę, kuri kontroliuoja ląstelių dalijimąsi [41-44]. Tyrimo, kuriame *E. multilocularis* Aurora kinazė buvo dvigubo inhibitoriaus MLN8237 taikiny, rezultatai atskleidė, kad slopinant šį fermentą, buvo sukelti sunkūs mitoziniai defektai, kurie lėmė parazito lervos augimo slopinimą [45]. Tai rodo, kad Aurora kinazė gali būti kaip vaisto taikiny, kuriant naujus medikamentus prieš AE [45]. Ląstelių apoptozės procesų (PD-1/PD-L1) blokavimas, taip pat gali būti naudojamas kaip taikiny imunoterapijame gydyme prieš šią infekciją [46]. PD-1/PD-L1 programuoti ląstelės mirties procesai, tumoro vystymosi metu slopina limfocitų proliferaciją ir yra gausiai ekspresuojamas lėtinėje AE stadijoje [46]. Klinikinis tyrimas su laboratorinėmis žiurkėmis pademonstravo, kad suleidus inhibitoriaus (anti-PDL1), kuris slopina PD-1/PD-L1 procesus, didėja pagalbinių T ląstelių (Th1) atsakas ir sumažėja reguliacinių T ląstelių (Treg) atsakas antrinės alveolinės echinokokozės metu, o esant pirminei AE stebėta mažesnis kepenų pažeidimo kiekis [46]. Nepaisant tyrimų gausos bandant išrasti ir tobulinant jau sukurtus ar vartojamus vaistus, alveolinė echinokokozė vis dar išlieka reta, gyvybei grėsminga liga.

#### Literatūros šaltiniai

1. Siles-Lucas M, Casulli A, Cirilli R, Carmena D. Progress in the pharmacological treatment of human cystic and alveolar echinococcosis: Compounds and therapeutic targets [Internet]. Vol. 12, PLoS Neglected Tropical Diseases. 2018. 1–48 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0006422>
2. Yoshida T, Kamiyama T, Okada T, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, et al. Alveolar echinococcosis of the liver in children. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(2):152–7.
3. Wang H, Lu C, Liu X, Zhang W. Metastatic and prognostic factors in patients with alveolar echinococcosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11192–8.
4. Schmidberger J, Kratzer W, Stark K, Grüner B. Alveolar echinococcosis in Germany, 1992–2016. An update based on the newly established national AE database. *Infection.* 2018;46(2):197–206.
5. Oral A, Ozturk G, Aydinli B, Kantarci M, Bedii Salman A. An unusual presentation of alveolar echinococcosis in a 12-yr-old immunocompetent child. *Pediatr Transplant.* 2012;16(8):375–8.
6. Echinococcosis HA, Kern P, Bardonnat K, Renner E, Auer H, Pawlowski Z, et al. European Echinococcosis Registry: *Emerg Infect Dis.* 2003;9(3):343–9.
7. Sohn W-M, Chai J-Y. Anisakiosis (anisakidosis) [Internet]. *Oxford Textbook of Zoonoses: Biology, Clinical Practice, and Public Health Control* (2 ed.). 2011. Available from: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198570028.001.0001/med-9780198570028>
8. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.* 2010;114(1):1–16.
9. Vuitton DA, Bresson-Hadni S, Giraudoux P, Bartholomot B, Laplante JJ, Delabrousse E, et al. *Échinococcoses Alvéolaires : D'Une Maladie Rurale Incurable À Une Infection Urbaine Sous Contrôle ?* Press Medicale. 2010;39(2):216–30.
10. Ulac. *Statistika Zpv Skiep 2017M.* 2017; Available from: <http://www.ulac.lt/uploads/downloads/sergamumas2017.pdf>
11. Instytut Zdrowia Publicznego -Pan N, Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Chorób Zakaz stwoy, Nadzoru nych, Inspektorat Sanitarny Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakaz G, Chorób Zakaz ení, Ludzi nych, et al. *Rzeczpospolita Polska Infectious diseases and poisonings in Poland in 2017.* 2018; Available from: [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch\\_2017.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch_2017.pdf)
12. Davidson RK, Romig T, Jenkins E, Tryland M, Robertson LJ. The impact of globalisation on the distribution of *Echinococcus multilocularis*. *Trends Parasitol* [Internet]. 2012;28(6):239–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2012.03.004>
13. Gottstein B, Stojkovic M, Vuitton DA, Millon L, Marcinkute A, Deplazes P. Threat of alveolar echinococcosis to public health - a challenge for Europe. *Trends Parasitol* [Internet]. 2015;31(9):407–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2015.06.001>
14. Conraths FJ, Probst C, Possenti A, Boufana B, Saulle R, Torre G La, et al. Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis 4 World Health Organization Collaborating Centre for the epidemiology, detection and control of cystic and alveolar echinococcosis (in humans and ani. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017;1–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5531747/pdf/pntd.0005801.pdf>
15. Chauchet A, Grenouillet F, Knapp J, Richou C, Delabrousse E, Dentan C, et al. Increased incidence and characteristics of alveolar echinococcosis in patients with immunosuppression-associated conditions. *Clin Infect Dis.* 2014;59(8):1095–104.
16. Abulizi A, Shao Y, Aji T, Li Z, Zhang C, Aini A, et al. *Echinococcus multilocularis* inoculation induces NK cell functional decrease through high expression of NKG2A in C57BL/6 mice. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1–12.
17. Torgerson PR, Keller K, Magnotta M, Ragland N. The global burden of alveolar echinococcosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(6):e722.
18. Bulakçı M, Kartal MG, Yılmaz S, Yılmaz E, Yılmaz R, Şahin D, et al. Multimodality imaging in diagnosis and management of alveolar echinococcosis: An update. *Diagnostic Interv Radiol.* 2016;22(3):247–56.
19. McManus DP, Zhang W, Li J, et al. Echinococcosis. *Lancet* 2003; 362:1295–1304.
20. Kantarci M, Bayraktutan U, Karabulut N, et al. Alveolar echinococcosis: spectrum of findings at cross-sectional imaging. *Radiographics* 2012; 32:2053–2070.
21. Kern P. Clinical features and treatment of alveolar echinococcosis. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:505–512.

22. Pawlowski ZS, Eckert J, Vuitton DA, et al. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment. In: Eckert J, Gemmell MA, Meslin FX, Pawlowski ZS, eds. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. Paris: WHO/OIE, 2001; 20–72.
23. Kern P, Wen H, Sato N, et al. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application. *Parasitol Int* 2006; 55:283–287.
24. Liu W, Delabrousse É, Blagosklonov O, et al. Innovation in hepatic alveolar echinococcosis imaging: best use of old tools, and necessary evaluation of new ones. *Parasite* 2014; 21:74.
25. Bartholomot G, Vuitton DA, Harraga S, et al. Combined ultrasound and serologic screening for hepatic alveolar echinococcosis in central China. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66:23–29.
26. Bresson-Hadni S, Delabrousse E, Blagosklonov O, et al. Imaging aspects and non-surgical interventional treatment in human alveolar echinococcosis. *Parasitol Int* 2006; 55:267–272.
27. Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Bartholomot B, et al. A twenty-year history of alveolar echinococcosis: analysis of a series of 117 patients from eastern France. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:327–336.
28. Kodama Y, Fujita N, Shimizu T. Alveolar echinococcosis: MR findings in the liver. *Radiology* 2003; 228:172–177.
29. Fabbri J, Pensel PE, Albani CM, Arce VB, Mártire DO, Elissondo MC. Drug repurposing for the treatment of alveolar echinococcosis: in vitro and in vivo effects of silica nanoparticles modified with dichlorophen . *Parasitology*. 2019;1–11.
30. Grüner B, Kern P, Mayer B, Gräter T, Hillenbrand A, Barth TEF, Mücke R, Henne-Bruns D, Kratzer W and Kern P (2017) Comprehensive diagnosis and treatment of alveolar echinococcosis: a single-center, long-term observational study of 312 patients in Germany. *GMS Infectious Diseases* 5, 1–12.
31. Daniel-Mwambete K, Torrado S, Cuesta-Bandera C, Ponce-Gordo F and Torrado JJ (2004) The effect of solubilization on the oral bioavailability of three benzimidazole carbamate drugs. *International Journal of Pharmaceutics* 272, 29–36.
32. Pawlowski ZS EJ, Vuitton D. Echinococcosis in humans: Clinical aspects, diagnosis and treatment. In: Gemmell MA, F.-X. Meslin, Pawlowski Z, eds. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: A Public Health Problem of Global Concern. Paris: World Organisation for Animal Health and World Health Organisation, 2001: pp. 47– 59.
33. Bresson-Hadni S, Koch S, Beurton I, et al. Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis: Long-term evaluation in 15 patients. *Hepatology* 1999;30: 857–864.
34. Crouzet J, Grenouillet F, Delabrousse E, et al. Personalized management of patients with inoperable alveolar echinococcosis undergoing treatment with albendazole: usefulness of positron-emission-tomography combined with serological and computed tomography follow-up. *Clin Microbiol Infect* 2010; 6:788–791.
35. Bakhtiar NM, Akbarzadeh A, Casulli A, Mahami-Oskouei M, Ahmadpour E, Nami S, et al. Therapeutic efficacy of nanocompounds in the treatment of cystic and alveolar echinococcoses: challenges and future prospects. *Parasitol Res.* 2019;118(9):2455–66.
36. Fabbri J, Pensel PE, Albani CM, Arce VB, Mártire DO, Elissondo MC. Drug repurposing for the treatment of alveolar echinococcosis: in vitro and in vivo effects of silica nanoparticles modified with dichlorophen . *Parasitology*. 2019;1–11.
37. Brehm K, Koziol U. On the importance of targeting parasite stem cells in anti-echinococcosis drug development. *Parasite.* 2014; 21: 72. <https://doi.org/10.1051/parasite/2014070> PMID: 25526547
38. Cheng Z, Liu F, Li X, Dai M, Wu J, et al. EGF-mediated EGFR/ERK signaling pathway promotes germinative cell proliferation in *Echinococcus multilocularis* that contributes to larval growth and development. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11: e0005418. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005418> PMID: 28241017
39. Schubert A, Koziol U, Calilliau K, Vanderstraete M, Dissous C, et al. 2014. Targeting *Echinococcus multilocularis* stem cells by inhibition of the polo-like kinase EmPlk1. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: e2870. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002870> PMID: 24901228
40. Hemer S, Konrad C, Spiliotis M, Koziol U, Schaack D, et al. Host insulin stimulates *Echinococcus multilocularis* insulin signalling pathways and larval development. *BMC Biology.* 2014; 12: 5. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-12-5> PMID: 24468049
41. Vader G, Lens SM. The Aurora kinase family in cell division and cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1786: 60–72. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2008.07.003> PMID: 18662747



42. Fu J, Bian M, Jiang Q, Zhang C. Roles of Aurora kinases in mitosis and tumorigenesis. *Mol Cancer Res.* 2007; 5: 1–10. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-06-0208> PMID: 17259342
43. Carmena M, Earnshaw WC. The cellular geography of aurora kinases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4: 842–854. <https://doi.org/10.1038/nrm1245> PMID: 14625535
44. Dar AA, Goff LW, Majid S, Berlin J, El-Rifai W. Aurora kinase inhibitors—rising stars in cancer therapeutics? *Mol Cancer Ther.* 2010; 9: 268–278. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0765> PMID: 20124450
45. Cheng Z, Liu F, Tian H, Xu Z, Chai X, Luo D, et al. Impairing the maintenance of germinative cells in *Echinococcus multilocularis* by targeting aurora kinase. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2019;13(5):1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007425>
46. Wang J, Jebbawi F, Bellanger AP, Beldi G, Millon L, Gottstein B. Immunotherapy of alveolar echinococcosis via PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade in mice. *Parasite Immunol.* 2018;40(12):1–10.
47. Yamarik TA (2004) Safety assessment of dichlorophene and chlorophene. *International Journal of Toxicology* 23, 1–27.