

LIMITACIONES DE LA INTRADERMORREACCION DE CASONI EN EL INMUNODIAGNOSTICO DE LA HIDATIDOSIS HUMANA¹

Dres. Víctor M. Varela-Díaz² y Emilio A. Coltorti²

A pesar de que por tradición la prueba IDR de Casoni ha sido ampliamente utilizada, las limitaciones que esta presenta no la hacen recomendable para el inmunodiagnóstico de la hidatidosis humana.

La intradermorreacción (IDR) para el diagnóstico de la hidatidosis humana ha sido extensivamente estudiada desde su introducción por Casoni en 1911. Esta prueba, según ha sido ejecutada por los distintos investigadores, difiere en varios parámetros: origen, concentración, composición y método de preparación del antígeno; el uso o no de un control de inoculación apropiado; el volumen del inóculo y el sitio de inoculación; el tiempo transcurrido previo a la lectura y el criterio de positividad de la prueba.

La IDR se utiliza para estimar el grado de hipersensibilidad inmediata a los antígenos de *Echinococcus granulosus*, la cual estaría mediada por IgE; por el contrario, las pruebas serológicas están asociadas con inmunoglobulinas de las clases G, A y M.

Melli y colaboradores (1) observaron una asociación entre reactividad cutánea y la fracción IgA del suero, pero esta actividad no pudo ser absorbida con suero antiIgA. Esto sugeriría que esta actividad reside en la IgE. Sin embargo, Huldt y colaboradores (2) no han podido demostrar una relación consistente entre reacciones cutáneas intensas y la detección *in vitro* de anticuerpos IgE circulantes. Una caracterización más detallada del mecanismo de esta reacción parecería necesario.

Sensibilidad

Diversos investigadores han evaluado esta prueba, atribuyéndole una alta sensibilidad en la detección de la infección hidatídica en el hombre (3-7). No obstante, la ausencia de confirmación de la enfermedad en los individuos examinados, que es imprescindible para la interpretación de los resultados, hace que muchos de estos estudios sean difíciles de evaluar. Por otra parte, el conocimiento sobre la sensibilidad comparada entre la IDR y las pruebas serológicas es escaso y estos estudios no siempre se han efectuado sobre el mismo grupo de pacientes (3-5, 8-11).

Esto último es importante dada la conocida variación individual en la respuesta inmunológica de diferentes pacientes así como el estado fisiopatológico de la hidátide (3, 12-18).

A continuación se considerarán estudios realizados por diferentes investigadores sobre la sensibilidad comparada entre la IDR y la hemaglutinación indirecta (HAI) en pacientes de un mismo grupo con hidatidosis confirmada. El cuadro 1 muestra los resultados obtenidos por tres grupos de investigadores (10, 11, 17), de los cuales se desprende que la IDR en dos de estos tres grupos estudiados es ligeramente más sensible que la HAI; sin embargo, en el tercer grupo en estudio la HAI es marcadamente más sensible. Según esto no puede afirmarse que la IDR sea una prueba que ofrezca

¹Trabajo presentado en la Duodécima Reunión del Comité Asesor de la OPS sobre Investigaciones Médicas, Washington, D.C., 25-29 de junio de 1973.

²Del Centro Panamericano de Zoonosis, OPS/OMS, Ramos Mejía, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

mayores ventajas que la HAI para diagnosticar la hidatidosis, en cuanto a sensibilidad se refiere.

La variación en sensibilidad para cada una de las pruebas entre los distintos grupos de pacientes se debe a la variada reactividad de estos a los antígenos empleados y a las condiciones en que estas pruebas fueron ejecutadas.

Especificidad

Varios investigadores (3, 7-9) han informado reacciones falsas positivas de diferente intensidad al utilizar la IDR en pacientes con otras enfermedades parasitarias y no parasitarias. Esto se atribuye (3) a la presencia de componentes del hospedero en el líquido hidatídico (19-21) y a las conocidas comunidades antigénicas existentes entre las distintas especies parasitarias. Esto ha quedado de manifiesto por la alta sensibilidad obtenida cuando en la IDR se han empleado antígenos provenientes de otras especies de parásitos, particularmente otras tenias, para detectar la infección hidatídica (8, 22).

Kagan y colaboradores (8) informaron que era posible reducir la tasa de reacciones de Casoni no específicas disminuyendo la concentración del antígeno empleado; sin embargo, parecen necesarios otros estudios para confirmar esto ya que en el trabajo mencionado (8) las diversas concentraciones de antígeno fueron evaluadas en diferentes grupos de pacientes los cuales podrían diferir en reactividad a los antígenos de líquido hidatídico. Por otra parte, el antígeno utilizado en este estudio provenía de *Echinococcus multilocularis*, mientras que las personas examinadas estaban afectadas por *E. granulosus*.

Cherubin (23) efectuó la IDR de Casoni en pacientes no hidatídicos, y en individuos normales, para lo cual empleó varios antígenos de líquido hidatídico con distinto contenido de nitrógeno. En este estudio se concluye que la reactividad de esta población no hidatídica, no difiere de la obtenida

por otros autores sobre pacientes de hidatidosis cuando se emplea la IDR. Asimismo, observó que el uso de antígenos con bajo contenido de nitrógeno no presentaba ventajas, ya que la IDR continuaba siendo igualmente inespecífica.

Debe considerarse que las modificaciones que en algunos casos se hacen a la prueba para disminuir su inespecificidad, tales como: dilución del antígeno (3, 8) o aumento del área mínima de reacción que se considera positiva (4, 8) resultan en una pérdida en sensibilidad diagnóstica pues los reactores débiles no serían detectados como se observa en los datos de Kagan y colaboradores (8) y Williams y colaboradores (4). Por otra parte, estas modificaciones no eliminarían las reacciones falsas positivas en los individuos no hidatídicos fuertemente estimulados por antígenos de naturaleza semejante a los que se hallan en el líquido hidatídico.

El problema de la inespecificidad de la IDR podría obviarse, si se contara con un antígeno purificado específico de *Echinococcus granulosus*. Si este fuera el caso, la sensibilidad del inmunodiagnóstico aumentaría de manera considerable ya que podrían detectarse tanto los pacientes con anticuerpos circulantes (IgM, IgA e IgG) a los antígenos del parásito mediante pruebas serológicas, como también aquellos con hipersensibilidad inmediata (IgE) contra este antígeno específico. Sin embargo, hasta este momento no se ha podido purificar un antígeno de esta naturaleza.

Utilidad diagnóstica

Pueden considerarse dos tipos de situaciones en las que el estudio inmunológico se emplea para el diagnóstico de la hidatidosis: a) el paciente que realiza una consulta médica y que por sus manifestaciones clínicas o radiológicas, o ambas, es sospechoso de ser portador de hidatidosis, y b) cuando las autoridades sanitarias realizan un examen médico colectivo para detectar por-

tadores de hidatidosis en un área endémica.

En ambos casos, es evidente que la IDR no es aconsejable para el estudio de estos pacientes, dado que no permite el inmunodiagnóstico debido a su alta tasa de falsos positivos (en personas afectadas por otras enfermedades parasitarias y no parasitarias), y porque, además, no todos los enfermos de hidatidosis muestran hipersensibilidad inmediata a los antígenos del parásito.

Se ha considerado que el empleo de más de una prueba aumenta la sensibilidad del inmunodiagnóstico de la hidatidosis (3, 5). Esto sería de esperar, teóricamente, cuando estas pruebas difieren en sensibilidad o revelan diferentes sistemas antígeno-anticuerpo. Se ha informado que el uso combinado de la reacción de Casoni y una prueba serológica aumentan la sensibilidad del diagnóstico en casos de hidatidosis (10). Esto podría explicarse dado que se detecta tanto la hipersensibilidad inmediata (IgE) como la respuesta humoral (IgG, IgA, IgM). En la práctica, sin embargo, la confirmación de un diagnóstico de hidatidosis en una persona Casoni positiva y serológicamente negativa, no descansa en una base sólida, en vista de la conocida inespecificidad de la IDR.

Podría considerarse la IDR como prueba tamiz en los exámenes médicos colectivos, pero hay personas afectadas de hidatidosis que son negativas a la IDR y positivas a las pruebas serológicas (cuadro 1) a las que no se les podría hacer el diagnóstico inmunológico si inicialmente se descartaran según

su negatividad a la reacción de Casoni. Es evidente que el empleo de este criterio sería completamente erróneo, ya que se estaría intentando detectar anticuerpos IgG, IgA e IgM contra antígenos del líquido hidatídico, mediante una selección previa en base a IgE.

Hay otros casos de hidatidosis que, aunque son positivos a la IDR, son serológicamente negativos. En estos enfermos no es posible diagnosticar su enfermedad hidatídica mediante las pruebas serológicas, por lo que el dato de su reactividad alérgica no aporta especificidad al inmunodiagnóstico.

A pesar de su fácil ejecución, las serias limitaciones que presenta la IDR no la hacen recomendable para el inmunodiagnóstico de la hidatidosis, lo cual hace imprescindible el empleo de las técnicas serológicas.

Utilidad seroepidemiológica

La IDR de Casoni se ha empleado con frecuencia en un intento por conocer la tasa de infección hidatídica en determinadas áreas de población. Lo considerado anteriormente sobre la inespecificidad inherente de la prueba de Casoni, y el hecho de que el grado de reacciones no específicas varía según la región, y la prevalencia de enfermedades que podrían dar lugar a reacciones cruzadas, limita el uso indiscriminado de la IDR con estos fines.

Conclusiones

Dadas las limitaciones de la IDR de Casoni, el hecho de que una persona muestre

CUADRO 1—Relación entre los resultados de la hemaglutinación indirecta (HAI) y la intradermorreacción de Casoni (IDR) en los mismos grupos de pacientes de hidatidosis.

Referencia	Total de pacientes	Total HAI+	Total IDR+	HAI+ IDR+	HAI+ IDR-	HAI- IDR+	HAI- IDR-
Garabedian, G. A., Matossian, R. M., y Djanian, A. D. (17)	79	69 (87.3%)	70 (88.6%)	63	6	7	3
Arabatzi, G. y Papapanagiotou, J. (10)	120	108 (90.0%)	91 (75.8%)	88	20	3	9
Abou-Daoud, K. T. (11)	78	52 (66.6%)	55 (70.5%)	38	14	17	9

+ = Prueba positiva.

- = Prueba negativa.

una reacción positiva a esta prueba no permite concluir que sea portador de una hidatidosis.

Por lo tanto, es necesario emplear otra clase de pruebas que permitan efectuar un inmunodiagnóstico correcto de la enfermedad, entre las cuales se cuentan la inmunoelectroforesis (IEF), la hemaglutinación indirecta, la aglutinación del látex y la inmunofluorescencia.

La prueba de IEF, basada en la presencia del arco 5 específico a *Echinococcus granulosus* (24), debe utilizarse para el inmunodiagnóstico específico de la hidatidosis porque hasta el momento es la única prueba con la cual no se han obtenido resultados falsos positivos (12-16).

Resumen

La intradermorreacción de Casoni ha sido intensamente empleada como método para

detectar la infección por la etapa larval de *Echinococcus granulosus* en humanos.

El análisis de la información disponible indicaría que la IDR no presenta mayores ventajas, en cuanto a sensibilidad se refiere, al compararla con técnicas serológicas.

Varios investigadores han informado la existencia de un alto índice de inespecificidad en pacientes de otras enfermedades parasitarias y no parasitarias. Este se ha tratado de corregir sin éxito, mediante el empleo de antígenos de bajo contenido en nitrógeno, y el aumento del área mínima de reacción que se considera positiva.

A pesar de su fácil ejecución, y de que tradicionalmente la IDR de Casoni ha sido ampliamente utilizada, las serias limitaciones que esta prueba presenta no la hacen recomendable para el inmunodiagnóstico de la hidatidosis humana, por lo cual es imprescindible el empleo de técnicas serológicas. □

REFERENCIAS

- (1) Melli, G.; Mazzei, D., y Ortolani, C. "Caratterizzazione immunologica delle reagine dell'idatidiosi. Osservazioni preliminari". *Boll Ist Sieroter* (Milan) 45:497-507, 1966.
- (2) Huldt, G.; Johansson, S. G. O., y Lantto, S. "Echinococcosis in Northern Scandinavia. Immune Reactions to *Echinococcus granulosus* in Kautokeino Lapps". *Arch Environ Health* 26:36-40, 1973.
- (3) Kagan, I. G. "A Review of Serological Tests for the Diagnosis of Hydatid Disease". *Bull WHO* 39:25-37, 1968.
- (4) Williams, J. F.; Pérez-Esandi, M. V., y Oriol, R. "Evaluation of Purified Lipoprotein Antigens of *Echinococcus granulosus* in the Immunodiagnosis of Human Infection". *Am J Trop Med Hyg* 20:575-579, 1971.
- (5) Sorice, F.; Castagnari, L., y Tolu, A. "La diagnosi biologica dell'idatidiosi umana". *G Mal Inf Parass* 18:192-228, 1966.
- (6) Ramírez, M.; Macaya, J.; Rojas, A.; Scozia, A.; Schenone, H.; Rodríguez, F.; Díaz, L., y Hess, J. C. "Encuesta epidemiológica sobre hidatidosis humana en un área de alta endemia hidatídica". *Bol Chil Parasit* 26:63-64, 1971.
- (7) Lindholm, A. y Lautoo, S. "Hydatid Disease in Northern Sweden". *Arch Environ Health* 17: 685-688, 1968.
- (8) Kagan, I. G.; Osimani, J. J.; Varela, J. C., y Allain, D. S. "Evaluation of Intradermal and Serologic Tests for the Diagnosis of Hydatid Disease". *Am J Trop Med Hyg* 15:172-179, 1966.
- (9) Apt, W. y Knierim, F. "An Evaluation of Diagnostic Tests for Hydatid Disease". *Am J Trop Med Hyg* 19:943-946, 1970.
- (10) Arabatzis, G. y Papanagioutou, J. "Laboratory Tests in Hydatid Disease: a Comparison of the Indirect Haemagglutination, Complement-Fixation and Intradermal Tests." *Bull WHO* 28:266-268, 1963.
- (11) Abou-Daoud, K. T. "Comparison of the Indirect Hemagglutination, Intradermal and Complement Fixation Tests in Hydatid Disease and Observations on the Fertility of Hydatid Cysts in Humans". *Am J Trop Med Hyg* 14:760-769, 1965.
- (12) Capron, A.; Yarzabal, L.; Vernes, A., y Fruit, J. "Le diagnosticque immunologique de l'echinococose humaine (bilan personnel a propos de 400 observations)". *Path Biol* 18:357-365, 1970.
- (13) Quilici, M.; Assadourian, Y., y Ranque, Ph. "Le diagnosticque immunologique de l'hydatidose (étude de la valeur comparée de cinq techniques serologiques)". *Med Trop* 31:207-213, 1971.
- (14) Yarzabal, L. A. y Capron, A. "Aportes de la inmunoelectroforesis al diagnóstico inmunológico de la hidatidosis". *El Tórax* (Montevideo) 20:168-174, 1971.
- (15) Yarzabal, L. A.; Leiton, J., y López-Lemes,

- M. H. "The Diagnosis of Pulmonary Human Hydatidosis by the Immunoelectrophoresis Test". (En prensa.)
- (16) Torres, J. M.; Guisantes, J.; Alvarez, I., y Yarzabal, L. A. "Contribución de la electro-sinéresis al diagnóstico inmunológico de la hidatidosis". (En prensa.)
- (17) Garabedian, G. A.; Matossian, R. M., y Suidan, F. G. "A Correlative Study of Immunological Tests for the Diagnosis of Hydatid Disease". *Am J Trop Med Hyg* 8:67-71, 1959.
- (18) Garabedian, G. A.; Matossian, R. M., y Djanian, A. Y. "An Indirect Hemagglutination Test for Hydatid Disease". *J Immunol* 78:269-272, 1957.
- (19) Chordí, A. y Kagan, I. G. "Identification and Characterization of Antigenic Components of Sheep Hydatid Fluid by Immunoelectrophoresis". *J Parasit* 51:63-71, 1965
- (20) Coltorti, E. A. y Varela-Díaz, V. M. "IgG Levels and Host Specificity in Hydatid Cyst Fluid". *J Parasit* 58:753-756, 1972.
- (21) Varela-Díaz, V. M. y Coltorti, E. A. "Further Evidence of the Passage of Host Immunoglobulins into Hydatid Cysts". *J Parasit* 58:1015-1016, 1972.
- (22) Pautrizel, P. y Bailenger, J. "Diagnostic immunologique de l'échinococcose". *Ann Biol Clin* 19:243-252, 1961.
- (23) Cherubim, C. E. "Nonspecific Reactions to Casoni Antigen". *Am J Trop Med Hyg* 18:387-390, 1969.
- (24) Capron, A.; Vernes, A., y Biguet, J. "Le kyste hydatique du foie". *J Lyon d'Hydatidologie*, SIMEP Ed. 1967, pág. 27-40.

Limitations of the Casoni intradermal test in the immunodiagnosis of human hydatidosis (Summary)

The Casoni intradermal test has been widely used as a method for detecting infection caused by the larval stage of *Echinococcus granulosus* in humans.

An analysis of the information available would appear to indicate that the IDT is no more sensitive than serological methods.

A number of research workers have reported a high rate of nonspecificity in patients suffering from other parasitic and non-parasitic diseases.

Unsuccessful efforts have been made to correct this defect by using antigens with a high nitrogen content and increasing the minimum area of reaction considered positive.

Despite the fact that the Casoni IDT is easy to apply and traditionally has been widely used, the serious limitations of this test make its use inadvisable for the immunodiagnosis of human hydatidosis for which purpose the use of serological methods is essential.

Limitações da intradermorreação de Casoni no imunodiagnóstico da hidatidose humana (Resumo)

Tem-se empregado intensamente a intradermorreação de Casoni como método para detectar a infecção humana por *Echinococcus granulosus* em etapa larvária.

A análise da informação disponível estaria a indicar que a IDR não oferece maiores vantagens em termos de sensibilidade, quando comparada a técnicas serológicas.

Vários pesquisadores informaram sobre a existência de um elevado índice de não-especificidade em pacientes que sofrem de outras doenças, parasitárias ou não. Procurou-se corrigir a

situação mediante o emprego de antígenos de baixo teor de nitrogênio, e o aumento da área mínima de reação considerada positiva, iniciativas que não resultaram em êxito.

Apesar de sua fácil execução e de que, por tradição a IDR de Casoni tenha sido amplamente utilizada, as sérias limitações apresentadas por essa prova não a tornam recomendável para o imunodiagnóstico da hidatidose humana, razão pela qual é imprescindível o emprego de técnicas serológicas.

Limitations de l'intradermoréaction de Casoni dans l'immunodiagnostic de l'échinococcose humaine (Résumé)

L'intradermoréaction de Casoni est une méthode qui a fait l'objet d'une utilisation intensive pour dépister les infections causées chez l'homme par l'étape larvée d'*Echinococcus granulosus*.

L'analyse des renseignements disponibles semble indiquer que l>IDR ne présente pas d'avantages majeurs en matière de sensibilité si on la compare aux techniques sérologiques.

Divers chercheurs ont découvert un indice élevé de non-spécificité chez des patients souffrant d'autres maladies parasitaires et non parasitaires.

C'est sans succès que l'on a essayé de remédier à cet état de choses, et ce, en utilisant des antigènes à faible teneur d'azote et en augmentant la superficie minimale de réaction considérée comme positive.

En dépit de son exécution facile et de son emploi traditionnel, l>IDR présente de sérieuses limitations, ce pourquoi elle n'est pas à recommander pour effectuer l'immunodiagnostic de l'échinococcose humaine. Cela rend donc indispensable le recours aux techniques sérologiques.