

CAZ CLINIC  
DE TOXOCAROZĂ LARVARICĂ CU EVOLUȚIE  
ÎNDELUNGATĂ (9 ANI), CU MANIFESTĂRI  
DE AFECTARE SISTEMICĂ, INCLUSIV PULMONARĂ  
(SUSPECTAT TBC – MULTIPLE FOCARE MICI ÎN PULMONI)

Gheorghe PLĂCINTĂ,  
Universitatea de Stat de Medicină  
și Farmacie Nicolae Testemițanu

### Summary

**Clinical case of larval toxocariasis with long evaluation (9 yaers) with systemic involvement, including pulmonary (suspected tuberculosis – multiple small foci in lungs)**

Manifestations of parasitic process caused by *T. canis* larvae S<sub>2</sub> in humans remain less studied. Long evolution, variability and intensity of clinical signs make it difficult to diagnose this parasitosis for practitioners. Often these events are assigned a syndromic diagnosis. On the other hand larval Toxocariasis in humans not in all cases respects "classical" clinical-laboratory picture, thus doctor specialist may have difficulties in evaluation of the case and judicious therapeutic assessment. Problem of Toxocariasis treatment is extremely controversial in terms of value of antihelminthic therapy. Before the start of any treatment, is necessarily to evaluate parasitic activity. Presented case confirms reported above.

**Keywords:** Toxocariasis larvae, clinical manifestations, total IgE, larvicidal treatment, immunomodulatory

### Резюме

**Клинический случай личиночного токсокароза, хронического течения (9 лет), с системным проявлением, включая легочное поражение с подозрением на туберкулез (множественные мелкие очаги в легких)**

Клинические проявления паразитарного процесса, вызванного личинками *S<sub>2</sub> T. canis* у человека, мало изучены. Длительное течение, разная степень интенсивности и вариабельности клинических признаков делают данное паразитарное заболевание труднодиагностируемым для практикующих врачей. Часто этим проявлениям выносятся синдромальный диагноз. С другой стороны, сам личиночный токсокароз у человека не всегда сопровождается «классическими» клинико-лабораторными проявлениями, затрудняя тем самым даже врача-специалиста в правильности оценки конкретного случая, терапевтического подбора и т.д. Проблема лечения личиночного токсокароза у человека крайне противоречива что касается эффективности ларвицидных средств. Перед началом лечения обязательно должна быть оценена степень активности паразитарной инвазии. Представленный клинический случай подтверждает актуальность вышеизложенного.

**Ключевые слова:** личиночный токсокароз, клинические проявления, Ig E, ларвицидное и иммуномодулирующее лечение.

### Actualitate

**Toxocaroză larvarică** la om este o invazie cu evoluție de lungă durată și recidivantă, cu diverse manifestări clinice, în funcție de localizare și gradul de activitate a larvelor S<sub>2</sub> [9] și de numărul lor în organismul uman [5, 7]. Parazitoza cauzată de larva S<sub>2</sub>, de obicei, se exprimă prin încetinirea creșterii indivizilor parazițați, prin tulburări generale, digestive, nervoase, oculare, respiratorii și multe alte afecțiuni patologice.

Larvele S<sub>2</sub> în organismul omului pot fi viabile mulți ani (10 și mai mult), în pofida răspunsului imun. Acest fenomen se explică prin faptul că larva S<sub>2</sub> *Toxocara canis* elimină substanțe mascate, capabile să protejeze parazitul, dispun de un sistem deosebit pentru a se apăra de acțiunea agresivă a eozinofilelor și anticorpilor specifici [1]. Deși apar răspunsuri imunologice intense din partea gazdei, se constată o capacitate remarcabilă a larvelor S<sub>2</sub> de a supraviețui și de a migra în continuare în țesuturile gazdei. Acest fapt se explică prin capacitatea larvelor S<sub>2</sub> de a se pune la adăpost față de anticorpii gazdei și față de celulele inflamatorii produse de gazdă, prin substanțele eliberate din învelișul larvar. De cele mai multe ori însă, după o asemenea migrare activă, larvele S<sub>2</sub> sunt imobilizate și înconjurate de o rețea de țesut conjunctiv, unde se adună apoi celulele epitelioide, plasmatice, gigante, limfocite, dar mai ales numeroase eozinofile dispuse în centru [3].

Este important din punct de vedere patogenetic faptul că larvele S<sub>2</sub>, care nu vor deveni niciodată viermi adulți, pot să trăiască după încapsulare în stare de hibernație [6] și până la doi ani [3], ele sunt capabile să se reactiveze [6], să părăsească granulomul și să continue migrarea [2]. În cele din urmă însă, larvele S<sub>2</sub> mor, sunt dezintegrate și resorbite de macrofage sau se calcifică. Larvele S<sub>2</sub> în stare de agonie sau moarte determină modificări patologice mai mari decât cele vii [6].

Larvele S<sub>2</sub> din creier pot fi puse la adăpost față de efectele nocive ale răspunsului imunologic al gazdei [10], ca urmare se pot aduna progresiv în creier, în timp ce ele dispar din alte țesuturi. Numărul larvelor S<sub>2</sub> din ficat este mai mare în cazul suprainvaziei sau reinvaziei, durata aflării lor în ficat este cea mai mare.

Invazia îndelungată a organismului uman de către paraziți contribuie la diverse repercusiuni asupra stării de sănătate, care sunt în funcție de localizarea, migrarea sistemică, intensitatea și gradul de activitate a larvelor S<sub>2</sub> [5, 7].

O particularitate a acestei maladii este simptomatologia extrem de polimorfă, de la forme asimptomatice prin prezența anticorpilor anti-Toxocara și/sau eozinofilia sangvină, forme atipice (ușoare cu diferite simptome asociate cu reacții imune) tot mai accentuate în recunoașterea existenței lor, la cele clasice de toxocaroză viscerală și oculară [4].

Rămân incerte criteriile de tratament antilarvar și patogenetic, din care considerente frecvent se aplică tratament neargumentat. Nu sunt studiate eficacitatea comparativă a diferitelor scheme complexe de tratament, inclusiv a celui imunocorector [5].

Astfel, manifestările procesului parazitar cauzate de larva  $S_2$  *T. canis* la om rămân puțin cunoscute. Evoluția îndelungată, variabilitatea și intensitatea semnelor clinice pun în dificultate medicii practicieni la diagnosticarea acestei parazitoze. Deseori acestor manifestări li se atribuie un diagnostic sindromal. Totodată, nici toxocaroză larvarică la om nu întotdeauna respectă „clasicismul” clinico-laboratoric, din care considerente și medicul specialist poate întâmpina dificultăți în abordarea cazului, într-o conduită terapeutică judicioasă. Problema tratamentului toxocarozei

este una extrem de controversată în ceea ce privește valoarea terapiei antihelmintice. Înainte de a institui un tratament, trebuie în mod obligatoriu de evaluat cazul, în vederea stabilirii activității parazitare. Cazul prezentat vine să confirme cele relatate mai sus.

### Prezentarea cazului, rezultate, discuții

Pacient P.E., cu vârsta de 39 ani (la primele manifestări cu debut din 2002), medic de familie, din localitate rurală. Acuza: dispnee, astenie, cefalee, dereglări de somn, nas înfundat, senzație de nod în gât, edemațierea membrelor superioare, mâinilor, dereglări de vedere. Diagnosticurile, sindroamele și simptomele la pacient stabilite anterior: Tbc pulmonar (?), la TM – multiple focare mici în ambii pulmonii, ganglionii paraaortali măriți în dimensiuni, distonie vasculară, hipertensiune intracraniană, miocardită (?), schimbări difuze în miocard, dermatită alergică, colecistită cronică alitiazică, pancreatită, schimbări difuze în parenchimul pancreasului, endocervicoză, colpită. Rezultatele investigațiilor de laborator și evoluția manifestărilor clinice pe parcursul supravegherii sunt prezentate în tabel.

#### Evoluția manifestărilor clinice și de laborator pe parcursul supravegherii pacientului

Până la tratament					După tratament			
Data	Titrul antitoxocara ( $N \leq 11$ )	IgE ( $N \leq 200$ ui/ml)	Manifestări clinice	Tratament, durată	Data	Titrul antitoxocara ( $N \leq 11$ )	IgE ( $N \leq 200$ ui/ml)	Manifestări clinice
12.01.08	41,61	841,1	Dispnee, astenie, cefalee, dereglări de somn, nas înfundat, senzație de nod în gât, edeme ale membr. superioare, mâinilor, dereglări de vedere	Albendazol – 14 zile	27.02.08	51,58	632,4	Aceleași manifestări, însă toate în diminuare
27.02.08	51,58	632,4	Aceleași manifestări, însă toate în diminuare	Albendazol – 14 zile	28.03.08	26,42	615,1	S-a ameliorat vederea, nu mai folosește ochelari, a dispărut cefaleea, dispneea
28.03.08	26,42	615,1		Fără tratament	30.04.08	45,6	810,6	Se mențin: nas înfundat, edemațiere și dureri în membre, astenie
30.04.08	45,6	810,6	Se mențin: nas înfundat, edemațiere și dureri în membre, astenie	Albendazol – 21 zile+ antihomotoxice (lymphomiosot, traumel)	12.06.08	18,08	321,7	Stare de ameliorare: au dispărut durerile în membre, la TM au dispărut ganglionii paraaortali, s-au micșorat astenia, edemele
12.06.08	18,08	321,7		Fără tratament	15.10.08	34,37	742,2	Starea cu agravare: semne de IRA, fără febră, tuse, nas înfundat, cefalee, dereglări de somn
15.10.08	34,37	742,2	Tuse, nas înfundat, cefalee, dereglări de somn, astenie	Albendazol – 28 zile+MFR (Guna-Detox)	01.12.08	35,54	811,2	Pe parcursul tratamentului cu ameliorare, apoi aceleași manifestări

01.12.08	35,54	811,2	Tuse, nas înfundat, cefalee, dereglări de somn, astenie	Ivermectină (1800 mg la 19.12.08 și 1800 mg la 09.01.09)	26.01.09	22,98	421,0	Starea cu ameliorare: a dispărut tusea, dereglările de somn, s-a restabilit respirația nazală, s-a diminuat astenia
26.01.09	22,98	421,0		Fără tratament	12.06.09	78,85	448,7	Treptat au progresat astenia, cefaleea, senzație de „nod în gât”, periodic dispnee, edemațierea membrilor superioare
12.06.09	78,85	448,7	Astenie, cefalee, senzație de „nod în gât”, periodic dispnee, edemațierea membrilor superioare	Tratament cu citomix și doze mici de interleuchină-5 timp de 2 luni	16.10.09	13,86	195,0	Starea cu ameliorare, nu prezintă acuze
24.03.10	28,28	225	Starea satisfăcătoare, acuze nu prezintă	Fără tratament	24.12.10	16,14	190	Starea satisfăcătoare, nu prezintă acuze
24.12.10	16,14	190	Starea satisfăcătoare, acuze nu prezintă	Fără tratament	16.11.11	10,93	182,4	Starea satisfăcătoare, nu prezintă acuze

Conform celor prezentate în tabel, se observă o corelare direct proporțională între valorile de anticorpi către *Toxocara canis*, nivelul de IgE și intensitatea manifestărilor clinice. Se observă clar existența corelării directe dintre acești indicatori pe tot parcursul supravegherii. Diminuarea manifestărilor clinice după administrarea îndelungată și în cure repetate de larvicide a fost însoțită de descreșterea titrului de anticorpi antitoxocarici și reducerea nivelului de IgE total.

După primele 2 cure a câte 14 zile de tratament complex, inclusiv cel de bază – escazole, care este derivat de benzimidazol (substanța activă – albenbazol 0,4) de 2 ori pe zi după mese, s-a redus titrul de anticorpi toxocarici de 2 ori, nivelul de IgE total a descrescut cu 200 ui/ml. Datele de laborator obținute au fost însoțite de diminuarea evidentă a intensităților clinice, inclusiv cu dispariția unora dintre semnele descrise în tabel.

După sistarea tratamentului (în decurs de o lună), starea generală a pacientei treptat s-a agravat, au revenit unele simptome, s-au agravat cele diminuate (vezi datele din tabel), titrul de anticorpi toxocarici a crescut de la 26,42 la 45,6, nivelul de IgE total s-a majorat cu aproximativ 200 ui. Situația descrisă a fost interpretată ca acutizare a toxocarozii larvarice, urmare a eficienței larvicide parțiale la tratamentul prescris. Prin precizare epidemiologică, factorii de comportament, ulterioara atitudine personală a pacientei ca urmare a manifestărilor de durată etc., o posibilă reinvasie a fost exclusă.

S-a prescris a III-a cură cu larvicide (escazole 0,4 de 2 ori pe zi, timp de 21 zile) concomitent cu hepatoprotectoare, antihomotoxice (lymphomiosot, traumel). Rezultatele post-tratament, de asemenea, au demonstrat eficiență clinică și de laborator: au

dispărut durerile în membre, s-a micșorat astenia, edemele. La TM: s-au normalizat în dimensiuni ganglionii paraaortali; titrul de anticorpi toxocarici a scăzut până la 18,08, nivelul de Ig E a coborât până la 321,7 ui/ml.

Pe parcursul următoarelor 5 luni, în lipsa oricărui tratament, starea generală treptat cu agravare: au reapărut tusea, nas înfundat, cefalee, dereglări de somn, din nou au crescut valorile de anticorpi toxocarici la 34,37 și Ig E totală – 742,2. Reieșind din eficacitatea terapeutică obținută la pacientă anterior, clinică și de laborator, s-a decis de a prescrie a IV-a cură de tratament antilarvaric cu aceleași remedii, dar cu o durată de 4 săptămâni. După cum se observă din tabel (perioada 15.10.08 – 01.12.08), eficiența clinică de această dată nu a fost pe măsura așteptărilor, iar testele de laborator au reflectat tendința de creștere a procesului parazitar.

Se poate de conchis că ineficiența terapeutică a fost datorată rezistenței la chimioterapice din grupul benzimidazolului, din care considerente s-a decis de administrat a V-a cură de tratament antilarvaric cu ivermectină. De asemenea, tratamentul a fost suportat satisfăcător, starea generală treptat cu ameliorare: a dispărut tusea, dereglările de somn, s-a restabilit respirația nazală, s-a diminuat astenia.

Nivelul de IgE a scăzut de 2 ori, a descrescut titrul de anticorpi antitoxocarici. Supravegherea ulterioară, în lipsa tratamentului, pe parcursul următoarelor 6 luni (26.01.09 – 12.06.09) a demonstrat revenirea treptată a semnelor clinice: au progresat astenia, cefaleea, senzația de „nod în gât”, periodic dispnee, edemațierea membrilor superioare. Titrul de anticorpi toxocarici a crescut semnificativ – de la 22,98 la 78,85, nivelul de Ig E totale, de asemenea, a avut tendința de creștere.

Astfel, reieșind din evoluția cazului, din rezultatele anterioare obținute prin eficiență parțială la curele repetate și de durată a larvicidelor, s-a decis aplicarea tratamentului imunomodulator, inclusiv cu doze mici de interleuchină-5, pentru o durată de 2 luni. După cum se observă, pentru prima dată pe tot parcursul de supraveghere, la pacientă au dispărut totalmente semnele clinice prezente de mai mulți ani, iar titrul anticorpilor toxocarici a devenit de o valoare incertă, coborând de la 78,85 la 13,86, s-a normalizat conținutul IgE totale. Totodată, este de remarcat că, pe parcursul următoarei perioade de supraveghere, timp de un an după ultima schemă aplicată, nu s-au repetat manifestări clinice și de laborator caracteristice recăderilor toxocarice. Titrul de anticorpi toxocarici a devenit 10,93, încadrându-se în limita valorilor de referință.

La confirmarea diagnosticului a fost utilizat testul ELISA la prezența în sânge a anti S<sub>2</sub> *T. canis* IgG, cu grad de specificitate și sensibilitate >98%. Pentru a exclude reacțiile de reactivitate încrucișată, reacții fals-pozitive induse de alte parazitoze, au fost efectuate testări serologice concomitente cu alte componente antigenice din grupul nematodelor și altor parazitoze frecvent întâlnite (ascaride, trichinela, lamblia, echinococc, taenia), la care s-au obținut rezultate în limita valorilor de referință. Nici investigațiile repetate copro-parazitologice nu au relevat prezența oricărei altei parazitoze.

Numărul de eozinofile pe toată perioada de supraveghere a fost în limitele valorilor normale, cu excepția timpului de după administrarea de interleuchină-5 cu citomix, când au crescut până la 6%. Celelalte componente din formula hemoleucocitară au oscilat în limitele valorilor normale.

Valorile enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, GGTP) se mențineau în limita valorilor de referință. Componenta imunologică celulară CD3, CD8; CD19 nu a cunoscut abateri de la normal, CD4 a fost puțin sub limită, fiind de 610 celule/mm<sup>3</sup>. Nu au fost identificate abateri nici în valorile parametrilor responsabili de funcționalitatea glandei parotidiene, a proceselor autoimune. Toate schemele terapeutice aplicate au fost suportate satisfăcător.

### Studiul de caz prezentat ne permite să concluzionăm:

1. Toxocaroză larvarică la om îmbracă diverse manifestări clinice, care pun în dificultate stabilirea diagnosticului. Această patologie este slab cunoscută de medicii-practicieni.
2. Evoluția procesului parazitar toxocaric și viabilitatea larvelor în organismul uman poate dura foarte îndelungat (9 ani în cazul descris).
3. Se constată o corelare directă între diversitatea și intensitatea manifestărilor clinice și valorile IgE totale, precum și titrul de anticorpi toxocarici. Valoarea procentuală și absolută a eozinofilelor a fost mai puțin informativă.
4. Ca la orice boală infecțioasă cu evoluție cronică, de durată, cu recăderi, se impun abordări complexe în elaborarea criteriilor de conduită managerială și terapeutică.
5. Apariția rezistenței la preparatele larvicide determină necesitatea studierii eficacității prin aplicarea noilor remedii medicale, inclusiv imunocorectoare – interleuchină-5.

### Bibliografie

1. Fattah D., Maiztls R., McLaren D. et al: *Toxocara canis: interaction of human blood eosinophilia with the infective larvae*. In: Exp. Parasitol., 1986, v. 61, nr. 3, p. 421-431.
2. Kayes S. *Human toxocariasis and the visceral larva migrans syndrome: correlative immunopathology*. In: Chem. Immunol., 1997, v. 66, p. 99-124.
3. Nitzulescu V., Gherman I. *Parazitologie medicală*. București, 1986, p. 580-592.
4. Palmer S.R., Lord Soulsby E.J., David Ian H.S. *Zoonoses*, Oxford University Press, 2005, p. 758-770.
5. Placinta Gh. *Clinical and laboratory efficacy of interleukin-5 low dose and citomix in patients with larval toxocarosis*. In: J. Physiological Regulating Medicine, 2011, p. 31-34, Milano, Italy.
6. Schantz P. *Toxocara larva migrants*. In: Now. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1989, v. 41, nr. 3, p. 21-34.
7. Țibuleac S., Plăcintă Gh., Mudreac R., Stancu M., Rață S., Terteac L., Goraș V., Stancu V. *Ascaridoza câinelui și toxocaroză omului în orașul Chișinău*. În: Curierul medical, 2006, p. 13-15.
8. Zang V. *Parazitologie clinică. Nematodoze. Sindroame de larva migrans*. Cluj Napoca, 2001, p. 378-396.
9. Лысенко А., Авдюхина Т., Константинова Т. *Токсокароз*. Учебное пособие. Москва, 1999, 41 с.

Prezentat la 10.01.2013

Gh. Plăcintă gheorgheplacinta@yahoo.com.