

Türkiye'de İnsanda Nadir Bir Eozinofili Sebebi: Toksokara Kaniş

Semra V. DÜNDAR (KALDIRIMCI)
Zeki YENİDÜNYA
Aytaç GÖKÖZ

THE FIRST CASE OF TOXOCARA
CANIS IN A FEMALE PATIENT IN TURKEY

Hacettepe Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim
Dalı-Hemaloloji Ünitesi Ve Patoloji Anabilim Dalı,
ANKARA

Geliş Tarihi: 8 Mart 1985

ÖZET

Ateş ve halsizlik ile gelip, periferik kan ve kemik iliğinde eozinofil hücre artımı, karaciğer iğne biyopsisinde eozinofilik granuloamların görüldüğü bir olguda, serolojik testlerle (izoagglütinasyon ve ELISA) Toksokara kaniş saptandı. Bu olgu Türkiye'den bildirilen ilk Toksokara kaniş olgusudur. Bazı otörler, ascariasisin sık olduğu ülkemizde, çapraz bağışıklama nedeniyle Toksokara kaniş olgularının görülmeye inandır. Fakat kanımızca parazitik enfeksiyonları tanımak amacıyla kullanılan serolojik testlerin bir kısmının yapılamayışı da tanıda güçlüğe neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Toksokara kaniş, ELISA, visseral larva migrans.

T Ki Tıp Araş Dergisi C.4, S. 1-2,1986, 70-73

SUMMARY

A 62-years old female case was admitted with fever and malaise. Eosinophilia of peripheral blood and bone marrow, and eosinophilic granulomas in the liver needle biopsy specimen with Charcot - Leyden Crystals were encountered. Serum samples were sent to Hambourg, to Hospital of Tropical Diseases to have parasitic serological tests. And toxocara canis was diagnosed. This case is the first reported case of Toxocara canis in Turkey which treated with Thiabendazol. Some autors believe that there is a cross immunisation between Toxocara canis and Ascariasis; in Turkey, many people have ascaris and so toxocara infection is not developed. We think that this hypotesis has to be proven.

We would like to thak to Dr. Manvaylar who kindly performed the tests on the patients serum samples.

Key Words: Toxocara canis, ELISA, visceral larva migrans.

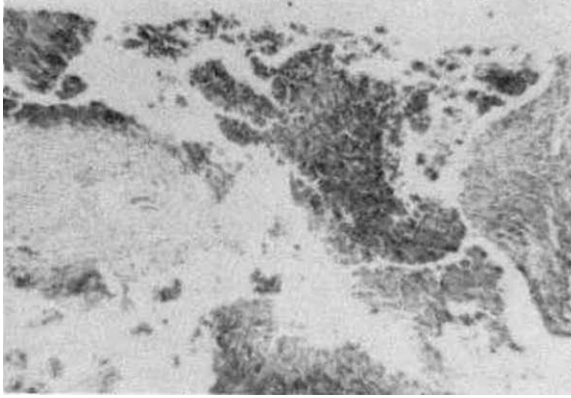
T J Research Med Sci V.4, N.1-2, 1986, 70-73

Toksokara kaniş, esas olarak bir köpek paraziti olmasına karşın, ilk kez 1950 yılında bir çocuğun gözünde, daha sonraları bir kaç çocuğun iç organlarında nematod larvaları görülerek insanları da enfekte edebileceği anlaşılmıştır (12, 23). İnsanlarda larvalar dokularda kanama, nekroz, eozinofilik inflamatuvar reaksiyon ve sonuçta granuloma gelişimine yol açar ve klinik belirtiler ortaya çıkar (12, 16). Hastalık daha çok İngiltere ve Amerika'dan bildirilmekte ve en fazla ev hayvanları ile yakın temastan olan çocukları musap etmektedir. Burada periferik kanda eozinofilinin dik-kati çektiği ve eozinofili nedeni araştırılırken tanı konmuş olan bir Toksokara kaniş olgusu sunulmakta, tanı ve tedavi yöntemleri tartışılmaktadır. Bu olgu,

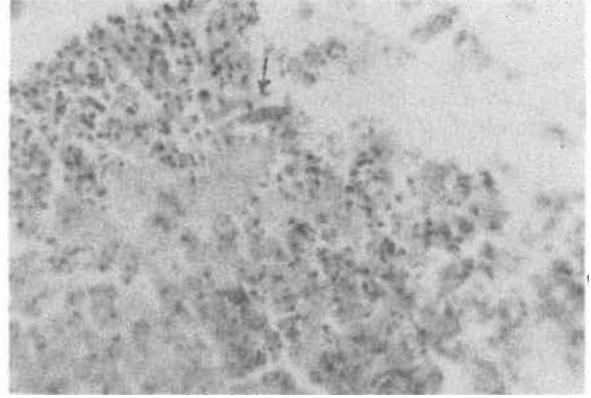
Türkiye'den bildirilen ilk vaka olma özelliğini de taşıması bakımından rapor edilmeye değer bulunmuştur.

VAKA

62 yaşında, bayan hasta 15 Haziran 1984'de, 4 aydır süregelen ateş ve halsizlik nedeniyle başvurdu. 39°C'ye kadar varan ateş, iştahsızlık ve karın üst kadrantlarında şiddetli olmayan ağrı tarif ediyordu. Bize gelmeden önce başvurduğu hastanede kanda eozinofili saptanmış; çeşitli tetkikler sonucu herhangi bir parazit gösterilememiş, hipereozinofilik sendrom veya kollagen doku hastalığı olabileceği düşünülmüş, hatta bir süre steroid tedavisi verilmiş ve hasta bu tedaviden yararlanmamıştı. Hastamız, ha-



Şekil-1. Karaciğer dokusunda geniş nekrozla karakterize granülom, H + E X 75.



Şekil - 2. Şekil - 1'deki granülörün daha yakından görünüşü: Nekroz, iltihabi hücreler ve kristal yapılan, H + E X 150.

yatı süresince herhangi bir parazit enfestasyonu olmadığını; evinde kedi veya köpek beslemediğini ifade ediyordu.

İlk geldiğinde yapılan fizik muayenede ateşi 36,8°C, nabız dakikada 78 ve ritmik, kan basıncı 130/80 mmHg idi. Hastanın takiplerinde 7-10 günde bir 38,5° - 39°C'ye varan, aspirin almakla normale dönen ateşleri saptandı. Genel durumu iyi olan hastanın, karaciğeri palpasyonla ortaklaviküler çizgide kosta kenarını 4 cm. geçiyordu. Dalak palpe edilemedi. Fizik muayenede başka pozitif bulgu saptanmadı.

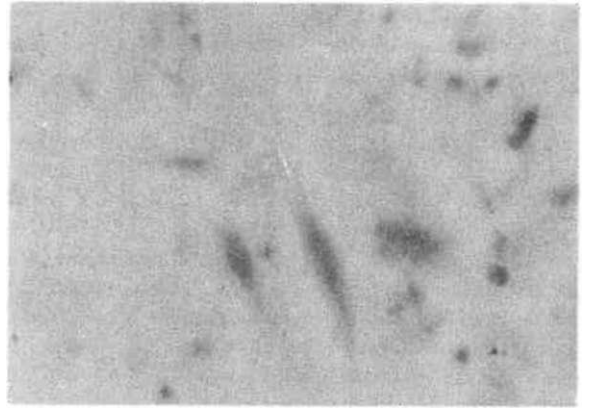
Laboratuvar bulguları: Hb 12,50 gm/dl, beyaz küre sayısı 22800/mm³ idi. Periferik yaymada eritrosit görünümü normokrok normositer, trombositleri bol idi, lökosit formülünün % 76'sını eozinofiller, % 14'ünü nötrofiller, % 9'unu lenfositler, % 1'ini monosit oluşturmuyordu. Eozinofil sayısı 9000/mm³ bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı 64 mm/saat idi. İdrar tetkiki normaldi. Alkalen fosfataz 172 U/L (normali 25-90 U/L) idi, diğer karaciğer fonksiyon testleri normal hudutlar içinde saptandı. IgG 3770 mg% (normali 800-1800 mg%), IgE 620 IU/ml (normali 150-200 IU/ml) idi, IgA ve IgM normaldi. ANA ve romatoid faktör negatifdi

Akciğer grafisi ve Ekg normaldi. Karaciğer ve dalak sintigrafisinde, hepatomegali, karaciğer içinde yer yer hipoaktif alanlar ve güve yeniği manzarası mevcuttu.

Duodenal sıvı ve gaitada parazit ve/veya parazit yumurtası görülmedi.

Kemik iliği aspirasyonunda; myeloid seride myelosit döneminden itibaren belirgin olan eozinofili dışında patoloji yoktu.

Hastanın ateşli ve ateşsiz dönemlerinde alınan kan kültürleri ve diğer kültürlerde (boğaz, idrar, gaita) herhangi bir patojen ajan saptanmadı.



Şekil - 3. Charcot-Leyden kristalleri. Giemsa X 600.

Karaciğer iğne biyopsisinde, karaciğer dokusunda merkezlerinde nekroz bulunan lenfosit, histiosit, fibroblast ve fazla sayıda eozinofil lökositlerden ibaret granülom niteliğinde yapılar görüldü. Bu nekroz alanları içinde Charcot - Leyden kristalleri mevcuttu (Şekil 1, 2, 3).

Karaciğer iğne biyopsisinde eozinofilik infiltrasyon ve granülomlar görülmesi, bu görüntüyü muhtemelen bir parazitik enfestasyonun yapabileceğinin ifade edilmesi ile, hastanın serumu Hamburg Tropikal Hastalıklar Hastanesine, parazitlerle ilgili serolojik testlerin yapılması için gönderildi. Sonuçta, serolojik testlerin (izoagglütinasyon ve ELISA), Toksokara kanı için diagnostik olduğu öğrenildi.

Hastaya 7 gün, 25 mg/kg/gün hesabı ile Thiabendazol (Mintezol) tedavisi verildi. 4 hafta sonraki kontrolde; hastanın bu süre içinde ateşi, karın ağrısı olmamıştı; kendini iyi hissediyordu. Hematolojik kontrollarda, beyaz küre sayısı 7000/mm³, periferik kanda eozinofiller % 7 ve sedimentasyon hızı 25

mm/saat bulundu. Böylece hastanın hem klinik hem hematolojik parametrelerinin normale döndüğü ve tedavinin yararlı olduğu sonucuna varıldı. Hastamız izin vermediği için, kemik iliği aspirasyonu tekrarlanmadı.

TARTIŞMA

Toksokara kaniş esas olarak bir köpek parazitidir. Adult parazit köpeklerin barsağında yaşar, yumurtalar dışkı ile dışarı atılır. Yumurtaların infektif hale gelmesi için toprakta 2-3 hafta inkübasyonu gerekir. Yumurtaların insanlar tarafından ağız yolu ile alınmasıyla larvalar barsakta serbest hale geçer, barsak duvarını delerek kan ile karaciğer ve akciğere gelir: Larvalar pulmoner kapillere geldiğinde sistemik dolaşıma geçerler; böylece çeşitli organlara dağılırlar. Nadiren larvalar alveollere ulaşır, balgamın yutulması ile barsaklara gelir ve burada adult toksokara formuna dönüşebilirler. İnsanda çeşitli organlarda belirti veren bu klinik durum, "visceral larva migrans" olarak isimlendirilir (14,17,19, 23).

Toksokara kaniş enfeksiyonu, köpeklerde sık görülen bir hastalıktır. İngiltere'de bir çalışmada, parklardan toplanan toprak örneklerinin % 25'inde canlı yumurtalar gösterilmiştir (14). Amerika ve Avrupa'nın diğer ülkelerinden de toksokara olguları bildirilmektedir. Türkiye'den şimdiye kadar toksokara olgusu bildirilmemiştir (19, 23). Hastalık daha çok, toprakla oynayan, köpeklerle temasta olan 2-5 yaşındaki çocuklarda görülmekle beraber erişkinlerde de (iyi yıkanmamış sebzeler ve meyvelerin yenmesi ile) görülmektedir.

Bazı araştırmacılar, *Ascaris* olgulunun çok olduğu Türkiye'de Toksokara vakalarının görülmediğini, çünkü iki parazit arasında karşılıklı bağışıklama ilişkisi olduğunu ileri sürerler (11, 23). Aynı araştırmacıların da ifade ettiği gibi kanımızca bu fikir, daha ileri çalışmalara ve ispata muhtaçtır. Çünkü biz, literatür taramamızda, Türkiye dışında böyle bir çalışma veya fikre rastlamadık.

Toksokara larvaları, bütün dokulara yayıldıktan sonra, kanama, nekroz, eozinofilik inflamatuvar reaksiyon ve sonuçta granuloma teşekkülüne sebep olur (3, 6, 9, 12, 14, 18, 21, 22). En çok karaciğer, akciğer, beyin, göz, kalp ve iskelet adalelerinde belirtilere yol açar. Semptom ve bulgular, granulomların bulunduğu yere ve parazit antijenine karşı olan hassasiyete bağlıdır. Genellikle, ilk başta sadece eozinofili dikkati çeker. Ateş ve karaciğerde hassasiyet olabilir (14, 18). Ağır olgularda splenomegali, ciltte döküntü, rekürrent pnömoniti t gelişebilir. Solunum yetmezliği ile ölüm olabilir. Miyokardın ve santral sinir sisteminin tutulması ile de vakaların çoğu ölüme gider. Lökositoz, eozinofili (% 60'ın üstünde), IgG, IgM, IgE artışı ile giden hipergammaglobulinemi vardır. Karaciğerde, parazitik granulomalar saptanır. Granu-

lomatoz endoftalmitis gelişebilir ve ilk defa hasta göz doktoruna gidebilir (3, 14).

Tanı, klinik ve laboratuvar bulguları ile konur (2, 4, 5, 8, 9, 13, 15, 17). *Ascaris lumbricoides*, kancalı kurt, *strongyloides stercoralis* gibi parazitler de toksokariyazise olduğu gibi visceral larva migrans klinik tablosuna yol açabilirler. Ayrıca eozinofili yapan nedenler (hipereozinofilik sendrom, eozinofilik lösemi, kollagen doku hastalıkları) da ekarte edilmelidir. Serolojik testlerden izoagglütinasyon ve toksokaraya karşı antijenlerin tesbiti, bu hastalık için hem spesifik değildir hem de hassasiyetleri azdır. Son yıllarda geliştirilmiş olan ELISA tekniği, önemli (larval antijenlere karşı Enzym-Linked Immuno Sorbent Assay) diagnostik değer taşıyan bir serolojik testtir (6, 7, 14, 16). Tanı, balgam veya doku granulomlarında larvanın görülmesi ile kesinleşir (14, 16). Karaciğer biyopsi örneklerinde eozinofilik granulomlar veya toksokara larvaları görülebilir (3, 12,14).

Tedavide diethyl carbamazine (Hetrazan), seçilmesi gereken ilaçtır. Thiabendazol (25-50 mg/kg/gün, 7-10 gün süre ile) faydalı olabilir (14,19). Ülkemizde diethylcarbamazine bulamadığımız için, biz tedavi olarak hastaya thiabendazol (Mintezol) verdik ve iyi sonuç aldık. Netice iyi olmasa idi, yurtdışından Hetrazan getirtmeyi planlamıştık. Solunum güçlüğü olan olgularda steroidler yararlı olabilir (5, 14). Hastalığın önlenmesi için hijyen tedbirleri sıkı olarak sağlanmalı, enfekte köpekler tedavi ve eradike edilmelidir.

Son yıllarda, parazitik enfeksiyonlarda eozinofil hücrelerin etkinliği üzerinde pek çok çalışma yapılmaktadır (10, 21, 22, 24). Eozinofil hücrelerin granulomlarında bulunan peroksidaz enzimi (nötrofillerdeki peroksidaz'dan farklı) ve enzim yapısında olmayan MBP (Majör Basik Protein) parazit öldürmede etkindir. Şiştozoma mansonii ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki, şiştozomların vücuda girmesi ile hem T hem B tipi lenfositler uyarılır. T lenfositler eozinofilopoetik faktör kaynağıdır ve böylece kemik iliğinin stimülasyonu ile eozinofillerin prodüksiyonu artar. Diğer taraftan uyarılan B lenfositleri, parazit için spesifik antikorlar yapar. IgE yapan B lenfositler eozinofil stimülatör faktör salarlar. Eozinofil hücreler yüzeylerinde immonoglobulinler ve kompleman komponentleri için reseptörler taşırlar. C reseptörü, parazite karşı sitotoksik etkiden sorumludur. Böylece T, B lenfositler ve kompleman sisteminin etkileri ile sirkülasyonda sayılan artan eozinofiller kemotaksi ve kemokinezis fonksiyonları ile migrasyon gösterir. MBP ve peroksidaz enzimi parazit yüzeyinde tahribata yol açar; böylece parazit öldürme işi tamamlanır (10, 22).

Vakamız Türkiye'den ilk defa rapor edilen bir toksokara kaniş enfeksiyonu olması dolayısıyla ilginçtir. Thiabendazol tedavisi ile de iyi sonuç alınmıştır. Biz ülkemizde, diğer parazit hastalıkları gibi toksoka-

ra olgularının da (çok sık olmasa bile) bulunabildiğine, eozinofilinin izah edilemediği durumlarda, para-

zitler için serolojik testlerin yapılması gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Beaver PC, CB Synder, GM Carrera, et al.: Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans: Report of three cases, *Pediatrics*: 9:7, 1952.
2. Bentley HP, AE Readron, JP Knoedler: Eosinophilic leukemia, *American Journal of Medicine* 32: 310, 1961.
3. Berk EJ, M Cohen: Granulomas of the liver, Bockus LII, *Gastroenterology*, third edition, 1976, Saunders Company.
4. Chusid MS, DC David, BC West, SM Wolf: The hyper-eosinophilic syndrome, *Medicine*, 54(1): 1, 1975.
5. Dündar S: Hipereozinofilik sendrom ve hipereozinofili ile ilgili sendromlar. *Türkiye Klinikleri* 4 (3): 231, 1984.
6. Flaum MA, RT Schooley, AS Fauci, HR Gralnick: A Clinicopathologic correlation of the idiopathic hyper-eosinophilic syndrome. I. Hematologic Manifestations, *Blood*, 58 (5): 1012, 1981.
7. Glickman LT, PM Schaut, RL Dombroske, et al.: Evaluation of serodiagnostic tests for visceral larva migrans; *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 27 (3): 492, 1978.
8. Haroly WR, RE Anderson: The hypereosinophilic syndromes, *Annals of Internal Medicine*, 68 (6): 1220, 1968.
9. Joski VV, FF, Udvardia, RK Gadgil: Etiology of tropical eosinophilia, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 18: 231, 1969.
10. Kay AB: Functions of the eosinophil leucocyte, *British Journal of Haematology*, 33: 3 13, 1976.
11. Merdivenci A: İnsan, köpek ve kedi askaridleri arastnda immünolojik münasebetler, *Mikrobiol. Derg.* 16 (3-4): 45, 1963.
12. Mills PR, RI Russel: Diagnosis of hepatic granulomas: A review, *The Royal Society of Medicine*, 76: 393, 1983.
13. Pierce LE: AH Hosseinian, AB Constantine: Disseminated Eosinophilic Collagen Disease, *Blood*, 29 (4): 540, 1967.
14. Plorde JJ: Intestinal newatodes, Harrison, *Principles of Internal Medicine*, Tenth Edition, 1983, Mc Graw-Hill Book Company, page 1226.
15. Rickles FR, DR Miller: Eosinophilic leukemoid reaction, *The Journal of Pediatrics*, 80 (3): 418, 1972.
16. Savigny DH, A Voller, AW Woodruff: Toxocariasis: Serological diagnosis by enzyme immunoassay, *Journal of Clinical Pathology*, 32: 284, 1979.
17. Schantz PMLT Glickman: Toxocaral larva migrans, *New England Journal of Medicine* 298 (8): 436, 1978.
18. Schooley RT, MA Flaum, HR Gralnick, AS Fauci: A clinicopathologic correlation of the idiopathic hyper-eosinophilic syndrome II. Clinical manifestations, *Blood*, 58 (5): 1021, 1981.
19. Selliöglu B: Kişisel Görüşme.
20. Stefanini M, M Karaca: Familial eosinophilia and splenomegaly, *American Journal of Medicine*, 245: 91, 1963.
21. Tal P, ME Holt, P Denny, AR Gibbs, BD Williams, CJF Spry: Deposition of eosinophil cationic protein in granulomas in allergic granulomatosis and vasculitis: the Churg-Strauss syndrome, *British Medical Journal*, 289:400, 1984.
22. Tavassoli M: Eosinophil, eosinophilia and eosinophilic disorders, *CRC Clinical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*.
23. Unat EK: Tıp Parazitolojisi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 3. Baskı, İstanbul, 1982, sayfa 296.
24. Van Dellen RG: The Eosinophil: Friend or foe? *Mayo Clinic Proceedings*, 56: 395, 1981.