

Toksokaroza ośrodkowego układu nerwowego

Tadeusz H. Dzbeński

Zakład Parazytologii Lekarskiej Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

STRESZCZENIE

Toksokaroza ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest spowodowana inwazją larw nicieni jelitowych należących do gatunku *Toxocara canis* lub *Toxocara cati*, które w organizmie zarażonego człowieka mogą przedostać się do opon miękkich, szarej i białej substancji mózgu lub mózdzku, wzgórza oraz rdzenia kręgowego. Zakażenie OUN niejednokrotnie przebiega bez neurologicznych symptomów chorobowych, natomiast w przypadkach objawowych nie ma jednego, jasno określonego zespołu objawów. Podejrzenie neurotoksokarozy nasuwa obecność objawów zajęcia OUN w połączeniu z pleocytozą oraz eozynofilią w płynie mózgowo-rdzeniowym i krwi obwodowej. Dotyczy to zwłaszcza osób z otępieniem, mających kontakt z psami lub wykazujących objawy spaczoności łąknic (geofagii). Rozpoznanie uprawdopodobnia dodatni wynik badania serologicznego przeprowadzonego z antygenem wydaliniczo-wydzielniczym larw *T. canis* za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA i/lub *Western-blot* oraz wyniki badania klinicznego, rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej. Rozpoznanie staje się pewne w przypadku poprawy stanu klinicznego, osiągniętej dzięki leczeniu środkami przeciwbakteryjnymi, zwłaszcza przy użyciu albendazolu, lub po stwierdzeniu pasożyta w materiale pobranym od badanej osoby, zazwyczaj w czasie autopsji. Pozytywne efekty leczenia toksokarozy OUN uzasadniają potrzebę szerszego uwzględniania tego zakażenia w postępowaniu różnicującym, mimo ograniczonych możliwości diagnostycznych.

Słowa kluczowe: *Toxocara*, neurotoksokaroza

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Tadeusz H. Dzbeński
 Zakład Parazytologii Lekarskiej
 Państwowy Zakład Higieny
 ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa
 tel. 022 54 21 351
 e-mail: tdzbenski@pzh.gov.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2007, tom 3, 1, 29-32
 Wydawca: Wydawnictwo Via Medica
 Copyright © 2007 Via Medica

Toksokaroza jest spowodowana inwazją larw nicieni jelitowych — glisty psiej (*Toxocara canis*) lub glisty kociej (*Toxocara cati*). Ich rozwój po przedostaniu się do organizmu żywiciela przypadkowego, takiego jak na przykład człowiek, nie kończy się w przewodzie pokarmowym — błędząc przenikają do różnych narządów wewnętrznych i tkanek, gdzie powodują uszkodzenia będące przyczyną objawów chorobowych.

Dojrzałe robaki żyją w przewodzie pokarmowym psa lub kota; mierzą 6–10 cm długości. Samice, nieco większe od samców, składają jaja w liczbie do 200 000 dziennie, które dojrzewają po wydaleniu z kałem w środowisku zewnętrznym. Dojrzałe jajo ma wymiary 60 na 80 µm i w pełni wykształconą larwę w środku — jest to tak zwane jajo inwazyjne. Może przedostać się do przewodu pokarmowego człowieka z zanieczyszczoną wodą pitną lub jedzeniem, zwłaszcza z warzywami, z ziemią zjadaną przez osoby ze spaczonym łąknicciem, tak zwaną geofagią, albo może zostać przeniesione do ust na zabrudzonych rękach. Z jaj w przewodzie pokarmowym uwalniają się larwy typu L2, które mają 450 µm długości i średnicę 16–20 µm; można je uwolnić z osłonek jajowych w laboratorium i hodować *in vitro*.

W zarażonym organizmie larwy przedostają się z prądem krwi do wątroby. Większość z nich pozostaje w wątrobie, powodując w czasie wędrówki wynaczynienia i reakcje zapalne otaczających tkanek. Wokół unieruchomionych i ginących larw wytwarzają się ziarniniaki, które w miarę upływu czasu otacza tkanka łączna. Larwy, które wydostaną

się z wątroby, są zatrzymywane na drodze swojej wędrówki przez kolejny filtr tkankowy, czyli płuca, skąd tylko nieliczne trafiają z krwią krążenia dużego do tak zwanych organów końcowych, zazwyczaj do mięśni, niekiedy do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i na dno oka.

U zarażonych osób toksokaroza może przebiegać pod postacią burzliwego zespołu larwy trzewnej wędrującej, który obserwuje się głównie u małych dzieci. Postać ta przebiega z objawami gorączki, powiększeniem wątroby, napadami astmy oskrzelowej, drgawkami, wysypką o charakterze pokrzywki, wysoką eozynofilią i znacznym podwyższeniem stężenia przeciwciał toksokarowych w badaniu serologicznym [1]. Prawdopodobnie jest ona następstwem zarażenia się dużą dawką jaj inwazyjnych.

Kolejną postacią kliniczną toksokarozy jest inwazja utajona [2]. Toksokaroza utajona przebiega skrycie z mało charakterystycznymi objawami kaszlu, bezsenności, bólów brzucha i głowy, powiększenia wątroby. Wynik badania na obecność przeciwciał toksokarowych jest dodatni, natomiast eozynofilia może być podwyższona lub pozostawać w normie.

Trzecia postać to toksokaroza oczna, opisana przez Wilder [3] i Nicholasa [4], w której dominują objawy ze strony zajętej gałki ocznej, spowodowane zazwyczaj tworzeniem się zmiany guzowatej, czyli ziarniniaka, wokół larwy osiadłej na dnie oka. Zmiany osiągają średnicę równą jednej lub dwu średnicom tarczy nerwu wzrokowego, powodując w stanie zaawansowanym objaw białej źrenicy (leukokoria), podobnie jak siatkówczak. Drugi typ zmian obserwowanych w toksokarozie ocznej prowadzi do odklejenia siatkówki w następstwie powstawania zmian trakcyjnych, biegnących od ogniska chorobowego do tarczy nerwu wzrokowego lub w głąb oka, natomiast trzeci typ obserwowanej patologii polega na wytwarzaniu się zmian wysiękowych i zapalnych o typie *endophthalmitis*.

Czwartą postacią kliniczną inwazji, podniesioną nieco „na wyrost” do rangi samodzielnego zespołu chorobowego, jest neurotoksokaroza [5]. Neurotoksokarozę można podejrzewać w przypadku obecności objawów ze strony OUN o nieustalonej etiologii w przeprowadzonym już postępowaniu różnicującym, występujących w połączeniu z podwyższonym stężeniem eozynofili we krwi obwodowej i/lub w płynie mózgowo-rdzeniowym, szczególnie u osób z otępieniem, mających kontakt z psami, lub wykazujących objawy spazmowanego łaknienia (geofagii). Większość badaczy

uważa, że neurotoksokaroza jest formą zespołu larwy trzewnej wędrującej, z przewagą objawów neurologicznych, tak jak toksokaroza płucna, w której dominują objawy ze strony układu oddechowego, czy toksokaroza skórna lub reumatologiczna. Zakażenia OUN niejednokrotnie przebiegają bez neurologicznych symptomów chorobowych, natomiast w przypadkach objawowych neurotoksokarozy nie obserwuje się jednego, zdefiniowanego zespołu objawów.

Neurotoksokaroza jest rzadko spotykaną postacią inwazji, nawet w tych krajach i regionach geograficznych, w których w badaniach populacyjnych wykazano wysoki odsetek osób serologicznie dodatnich. W badaniach seroepidemiologicznych na obecność swoistych przeciwciał toksokarowych wykazano duże różnice między odsetkami zarażonych osób — od 86 u dzieci zamieszkujących Santa Lucia w Indiach Zachodnich, do 3,1 u dzieci w wieku 11–15 lat w Wielkopolsce i całkowitego braku przeciwciał toksokarowych u ludności zamieszkującej Islandię [6]. Spośród dwóch badań, jakie wykonano w Polsce na obecność przeciwciał toksokarowych u dzieci do 15. roku życia, w jednym, przeprowadzonym przez autorów poznańskich [7], wykazano 3,4% zarażonych w grupie wiekowej 6–10 lat i 3,1% zarażonych w grupie 11–15 lat. Drugie badanie, wykonane w tym samym roku przez autorów lubelskich [8], ujawniło znacznie wyższy odsetek dzieci z przeciwciałami — 18,7%; oba badania przeprowadzono, posługując się tym samym, komercyjnym zestawem odczynników firmy *Bordier Affinity Products*.

Przyczyny wspomnianego wyżej, niezmiernie intrygującego zjawiska braku przeciwciał toksokarowych u ludności zamieszkującej Islandię należy upatrywać w podjętej na tym terenie przed kilkudziesięciu laty akcji zwalczania bąblowicy, w toku której wydano bardzo restrykcyjne zarządzenie zabraniające miejscowej ludności posiadania psów innych niż „robocze”, przez co rozumiano psy pociągowe. Zarządzenie spowodowało drastyczne zmniejszenie populacji psów na Islandii i obniżenie zapadalności na bąblowicę, a jednocześnie niezamierzone wcześniej ograniczenie możliwości zarażenia się toksokarą.

W jakich okolicznościach oraz jak często zarażenie jajami inwazyjnymi *Toxocara* doprowadza do rozwoju typowej postaci uogólnionej, innym natomiast razem staje się przyczyną toksokarozy OUN lub inwazji ocznej? Zdaniem Taylora [9] z *Trinity College* w Dublinie, uznanego autorytetu w tym zakresie, wiedza na ten temat jest jak mała wysep-

ka na morzu ignorancji. Nie wiadomo, jaki jest zwyczaj przebieg inwazji naturalnych u człowieka i zwierząt. Czy typowa inwazja naturalna to powtarzające się w czasie zarażenia niewielkimi dawkami jaj pasożyta, czy też jest to jednorazowa dawka dużej liczby jaj, a może naprzemienna kombinacja małych i dużych dawek? Odpowiedź na pytanie, czy powtarzające się zarażenia małymi dawkami stymulują lepszą odporność i powodują mniejsze uszkodzenia tkanek niż duża dawka czy też występuje sytuacja odwrotna, nie jest znana. Dlaczego niektóre przypadki toksokarozy OUN lub toksokarozy ocznej są poprzedzane występowaniem zespołu larwy trzewnej wędrującej, a inne nie? Czy rozwój określonej postaci klinicznej nie jest determinowany przez gatunek pasożyta, na przykład w taki sposób, że inwazje OUN i oka są wywoływane przez *T. cati*, a postaci uogólnione — przez *T. canis*? Z jednej strony, tę ostatnią hipotezę wydają się wspierać badania Petithoryego i wsp. [10], w których wykazano obecność przeciwciał przeciw *T. cati* w 6 przypadkach spośród 9 rozpoznanych jako toksokaroza oczna i posiadających także przeciwciała przeciw *T. canis*. Z drugiej jednak strony, badania przeprowadzone w Islandii przez Halldorssona i Bjornssona [11] nie ujawniły przypadków toksokarozy ocznej u miejscowej ludności, gdzie, jak już wyżej wspomniano, jest mało psów, ale zastępczo rozwinęła się duża populacja kotów będących ostatecznymi żywicielami *T. cati*.

Powracając do zagadnienia dotyczącego częstości wyodrębnionych inwazji narządowych, takich jak toksokaroza OUN i toksokaroza oczna, należy podkreślić, że zgromadzone dotychczas informacje są bardzo skąpe, zwłaszcza na temat neurotoksokarozy. Z badań amerykańskich wynika, że na terenie Alabamy jeden przypadek toksokarozy ocznej przypada na 1000 mieszkańców [12], natomiast w całych Stanach Zjednoczonych notuje się około 100 000 przypadków toksokarozy rocznie, w tym 700 przypadków okulistycznych, czyli jeden przypadek inwazji ocznej na około 430 000 mieszkańców. Gdyby przyjąć ten wskaźnik za podstawę obliczeń dla ludności w Polsce, wówczas stwierdzano by około 90 przypadków toksokarozy ocznej rocznie, co wydaje się jednak wartością nieco zawyżoną.

Istnieją opisy 30 przypadków neurotoksokarozy zamieszczonych w literaturze światowej, począwszy od 1956 roku — w tym 9 przypadków bez objawów neurologicznych, które rozpoznano dopiero w czasie sekcji, wykrywając liczne ziarniniaki wokół larw pasożyta w oponach miękkich, szarej

i białej substancji mózgu lub mózdzku, wzgórzu i niekiedy w rdzeniu kręgowym [13, 14]. Jest to oczywiście tak zwany wierzchołek góry lodowej, o której można obecnie powiedzieć tylko tyle, że nie należy do gór o największych rozmiarach. Przyczyny pomijania toksokarozy przy rozpoznawaniu schorzeń OUN należy przypisać, z jednej strony, ignorancji dotyczącej znajomości tego zagadnienia wśród diagnostów, z drugiej natomiast — niedostatkom oferowanych procedur diagnostycznych.

W opisach klinicznych opublikowanych przypadków objawowych toksokarozy OUN dominowały objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu, rdzenia kręgowego oraz radikulopatie. U kilku pacjentów występowały objawy splątania, oprócz tego obserwowano napady drgawek, zaburzenia chodu, zaburzenia czucia powierzchniowego, osłabienie siły mięśniowej kończyn górnych i/lub dolnych; w 4 przypadkach obserwowano porażenie kończyn. Za pomocą badania płynu mózgowo-rdzeniowego wykrywano pleocytozę — 23–356 komórek/ μ l, w tym 30–80% eozynofili. Zmianom w płynie mózgowo-rdzeniowym towarzyszyła eozynofilia we krwi obwodowej. We wszystkich przypadkach stwierdzono dodatnie wyniki badania surowicy krwi na obecność przeciwciał toksokarowych; dodatnie wyniki badania serologicznego otrzymano także podczas analizy większości próbek płynu mózgowo-rdzeniowego. W kilku przypadkach wykonano badania OUN za pomocą technik obrazowych, czyli tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) lub rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*). Badania z zastosowaniem CT wykazywały zazwyczaj obecność licznych ognisk o obniżonej gęstości, zlokalizowanych w korze, warstwie podkorowej i istocie białej mózgu. Podczas badania za pomocą MR ogniska uszkodzeń charakteryzowały się hipointensywnością sygnału w obrazach T1-zależnych i hiperintensywnością w obrazach T2-zależnych oraz wzmocnieniem obrazu po podaniu środka kontrastowego. Mało swoiste dla neurotoksokarozy wyniki badania technikami obrazowymi nabierały znaczenia w powtórnym badaniu, zwłaszcza w przypadkach pomyślnego leczenia środkami przeciworobaczymi, wykazując w takich sytuacjach brak wzmocnienia obrazu po zastosowaniu środka kontrastowego, co sugerowało utratę aktywności w ogniskach uszkodzeń, a niekiedy — zmniejszenie rozmiaru uszkodzeń. Przedstawione wyżej wyniki badania technikami obrazowymi oraz dodatni wynik badania serologicznego uprawniają do podejrzenia toksokarozy.

Diagnostyka serologiczna toksokarozy polega na poszukiwaniu swoistych przeciwciał klasy G w surowicy krwi i/lub w płynie mózgowo-rdzeniowym badanej osoby za pomocą testów immunoenzymatycznych, do których wykorzystuje się antygen wydalniczo-wydzielniczy larw z hodowli *in vitro*. Odczyn immunoenzymatyczny ELISA przeprowadzany z rozcieńczeniem surowicy równym lub wyższym od 1:32 wykazuje czułość ocenianą na 73%, a swoistość — na 95%, natomiast po zmniejszeniu rozcieńczenia surowicy do 1:8 czułość wzrasta do 90%, maleje jednak swoistość — do 91%. Używając dostępnego w handlu zestawu diagnostycznego firmy *Bordier Affinity Products*, należy badać surowicę w rozcieńczeniu 1:201. Ponieważ w przypadkach toksokarozy narządowej, zwłaszcza postaci ocznej, miano przeciwciał może być bardzo niskie, w niektórych laboratoriach diagnostycznych, między innymi w Państwowym Zakładzie Higieny, wykonuje się odczyny własne (*in-house tests*), w których surowice ujemne w rozcieńczeniu 1:100 są badane ponownie w rozcieńczeniu 1:10. Surowice podejrzane o reakcje nieswoiście dodatnie, głównie od osób zarażonych włośniem krętym, można badać dodatkowo odczynem *Western-blot*, używając antygeny wydalniczo-wydzielniczego rozdzielonego elektroforetycznie na frakcje według ich ciężaru cząsteczkowego. Reakcje z frakcjami o ciężarze cząsteczkowym 24–35 kDa są swoiste dla przeciwciał toksokarowych. Przypadki podejrzane o toksokarozę narządową próbowano niekiedy diagnozować metodami wykazującymi lokalną syntezę swoistych przeciwciał w oku lub OUN.

Przypadki prawdopodobnej neurotoksokarozy z objawami ze strony OUN, eozynofilią i dodatnim wynikiem badania serologicznego należy leczyć, stosując środki przeciwwrobacze. Stosowane dotychczas środki można podzielić na dwie grupy — grupę leków starszych, dłużej stosowanych, oraz grupę leków nowszych. Do pierwszej grupy należą dietylokarbamazyna i tiabendazol, do drugiej — związki benzimidazolowe, takie jak: albendazol, fenbendazol i mebendazol [5]. Autorzy doniesień publikowanych w ostatnim okresie [13, 14] preferują leczenie albendazolem, podając lek w dziennej dawce 15 mg/kg masy ciała przez 5–10 dni.

Poprawę stanu klinicznego obserwowano u 50–53% chorych [15], natomiast objawy niepożądane pod postacią nudności, wymiotów i zawrotów głowy — u co drugiego pacjenta. Mimo poprawy stanu klinicznego utrzymują się dodatnie wyniki badania serologicznego oraz eozynofilia, niejednokrotnie przez wiele miesięcy od zakończenia terapii. Pomyślnie zakończona terapia jest podstawą do rozpoznania toksokarozy *ex iuvantibus*. Podstawą pewnego rozpoznania inwazji jest stwierdzenie obecności pasożyta w materiale pobranym od badanej osoby, zazwyczaj w czasie autopsji.

Przytoczona wyżej informacja o pozytywnych efektach leczenia wielu przypadków toksokarozy OUN uzasadnia potrzebę powszechniejszego uwzględnienia tej inwazji w postępowaniu różnicującym, mimo ograniczonych możliwości diagnostycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Beaver P.C., Snyder C.H., Carrera G.M. i wsp. Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans. Report of three cases. *Pediatrics* 1952; 9: 7–19.
2. Taylor M.R., Keane C.T., O'Connor P. i wsp. Clinical features of covert toxocariasis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1987; 19: 693–696.
3. Wilder H.C. Nematode endophthalmitis. *Trans. Amer. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1950; 55: 99–109.
4. Nichols R.L. The etiology of visceral larva migrans. *J. Parasitol.* 1956; 42: 349–362.
5. Pawłowski Z. Toxocariasis in humans: clinical expression and treatment dilemma. *J. Helminthol.* 2001; 75: 299–305.
6. Woodruff A.W., de Savigny D.M., Henny-Ibbs P.M. Toxocaral and toxoplasma antibodies in cat breeders and in Icelanders exposed to cats but not to dogs. *Brit. Med. J.* 1982; 284: 309–310.
7. Pawłowski Z.S., Lesicka U., Łuzna A. i wsp. Toksokaroza u dzieci w województwie poznańskim. Badania epidemiologiczne i kliniczne. W: *Aspekty kliniczne wybranych chorób pasożytniczych u ludzi (toksoplazmoza, toksokaroza, giardioza)*. Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa 1996: 21–23.
8. Gundlach J.L., Sadzikowski A.B., Tomczuk K. Występowanie przeciwciał anti-*Toxocara canis* w surowicach ludzi. *Med. Wet.* 1996; 52: 516–517.
9. Taylor M.R.H. The epidemiology of ocular toxocariasis. *J. Helminthol.* 2001; 75: 109–118.
10. Petithory J.C., Chaumeil C., Liotet S. i wsp. Immunological studies on ocular larva migrans. W: Lewis J.W., Maizels R.M. (red.). *Toxocara and toxocariasis: clinical, epidemiological and molecular perspectives*. Institute of Biology and The British Society for Parasitology, London 1993: 81–89.
11. Halldorsson S., Bjornsson G. Childhood blindness in Iceland. A study of legally blind and partially seeing children in Iceland 1978. *Acta Ophthalmol.* 1980; 58: 237–242.
12. Maetz H.M., Kleinstein R.N., Federico D. i wsp. Estimated prevalence of ocular toxoplasmosis and toxocariasis in Alabama. *J. Infect. Dis.* 1987; 156: 414.
13. Moreira-Silva S.F., Rodrigues M.G., Pimenta J.L. i wsp. Toxocariasis of the central nervous system: with report of two cases. *Rev. Soc. Brasil Med. Trop.* 2004; 37: 169–174.
14. Xinou E., Lefkopoulos A., Gelagoti M. i wsp. CT and MR imaging findings in cerebral toxocaral disease. *Amer. J. Neuroradiol.* 2003; 24: 714–718.
15. Magnaval J.F., Glickman L.T., Dorchie P. i wsp. Highlights of human toxocariasis. *Korean J. Parasitol.* 2001; 39: 1–11.