

Kliničke osobitosti i liječenje Trihineloze

Beus Ante

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

Ključne riječi: trihineloza, kliničke osobitosti

Patogeneza i patološko-anatomske promjene kod trihineloze

Patogeneza i patološko-anatomske promjene su, kao i simptomi bolesti u čovjeka, posljedica biološkog ciklusa trihinele, a opseg oštećenja ovisi o broju parazita koji su ušli u organizam, ali i o imunološkom statusu domaćina. Teške kliničke slike se vide kod onih infekcija, gdje se u gramu mišića oboljelog nalazi 50 do 100 ličinki, dok će infekcija biti asimptomatska, ako je broj ličinki po gramu mišića manji od 10.

U tankom crijevu odrasle ženke uzrokuju djelomičnu atrofiju resica s infiltracijom mukoze i submukoze polimorfonuklearima, eozinofilima, limfocitima i makrofagima.

Glavne promjene nastaju u poprečnoprugastim mišićima za vrijeme invazije ličinkama. Zahvaćena mišićna vlakna, unutar kojih se može vidjeti karakteristična zavinuta ličinka postaju edematozna, gube poprečne pruge i podliježu bazofilnoj granularnoj degeneraciji. Oko takovih žarišta se vide infiltrati od neutrofila, eozinofila i limfocita. Okolna mišićna vlakna podliježu hijalinoj i hidropskoj degeneraciji.

Ako ličinke dospiju u druge organe, ne mogu se začahuriti, nego nastavljaju dalje migrirati uzrokujući upalnu reakciju i žarišne nekroze tkiva. Tako može nastati miokarditis s diseminiranim žarišnim nekrozama mišićnih vlakana i s eozinofilnom infiltracijom intersticija. U središnjem živčanom sustavu dospjele ličinke uzrokuju granulomatoznu upalu i vaskulitise malih arteriola i kapilara. Pri tome se same ličinke iznimno mogu naći u mozgu na obdukciji. Na plućima se mogu naći sitna krvarenja, mala pneumonična žarišta, plućni infarkt ili hemoragični pleuritis.(1,2)

Imuna zbivanja kod trihineloze trihineloze

T. spiralis uzrokuje specifični humoralni i celularni imuni odgovor, koji vjerojatno imaju značenje u ograničavanju jačine infekcije. U osoba sa suprimiranim imunitetom zapažene su teške i smrtne infekcije. IgG, IgM i IgA antitijela zajedno s eozinofilima uzrokuju smrt ličinki oštećujući im kutikulu (3, 4, 5). Imuni mehanizmi izgleda nemaju mogućnost djelovanja na začahurene ličinke.

Rana faza invazije povezana s prisutnošću parazita u probavnom sustavu, pobuđuje preosjetljivost tipa-I, dovodi do povišenja razine eozinofila i proizvodnje za parazite specifičnih IgE. Jasna uloga IgE u zaštitnoj crijevnoj imunosti je dokazana: specifični IgE potiču brzo istjerivanje parazita u crijevnoj fazi.(6)

Tkivna faza je povezana je povezana s upalnom i alergijskom reakcijom organizma koja je potaknuta invazijom mišića i migracijom ličinki. Invazija neposredno oštećuje mišićne stanice ili posredno potiče infiltraciju upalnih stanica, posebno eozinofila. Veza između broja eozinofila i mišićnih enzima u serumu ukazuje da bi pri oštećenju mišića mogli posredovati ovi granulociti. (7)

Miokarditis je najčešće posljedica migrirajućih ličinki, a može nastati i kao posljedica imunopatoloških procesa zbog infiltracije eozinofilima degranulacije mastocita.(8,9,10)

Neurotrihineloza nastaje uglavnom zbog vaskularnih poremećaja, kao što je vaskulitis i granulomatozna upalna reakcija koja okružuje invazijske larve. Novorođene ličinke su sklone lutanju, uzrokujući oštećenja prije nego li ponovno uđu u krvotok ili ostaju zarobljene i uništene granulomatoznom reakcijom koju su same potakle. Živčane stanice također mogu biti oštećene produktima degranulacije eozinofila djelovanjem neurotoksina porijeklom iz eozinofila i glavnim bazičnim proteinom (GBP).(7)

Mehanizmi odgovorni za hipereozinofiliju, tako osobiti za trihinelozu, nisu dobro razjašnjeni. Uloga IgE u nastanku eozinofilije je dvojbena. Iako su eozinofili citotoksični za novorođene ličinke „in vitro“, stvarna uloga eozinofila „in vivo“ nije razjašnjena. (6, 7)

Klinička slika trihineloze

Mnoge infekcije su blage ili asimptomatske. Kod razvijene kliničke slike simptomi bolesti odgovaraju razvojnim fazama parazita, pa ih možemo podijeliti u tri grupe: crijevna faza, faza invazije tkiva i rekonvalescentna faza.

Prva crijevna faza nije uvijek istaknuta. Počinje 1 - 2 dana nakon uživanja inficiranog mesa i traje oko tjedan dana. Očituje se proljevom ili opstipacijom, bolovima u trbuhu, mučninama i znojenjem. Ponekada je prisutna nešto povišena temperatura i opća slabost.

Druga faza invazije tkiva javlja se od drugog do četvrtog tjedna od zaražavanja. Vrućica je gotovo uvijek prisutna, obično je remitentna, rjeđe ima oblik kontinue. Bolesnici se tuže na izrazitu opću slabost i glavobolju. Mišićni bolovi se javljaju najprije u vanjskim mišićima oka i maseterima, a potom u mišićima šije, fleksorima ekstremiteta i lumbalnim mišićima. Za ovu fazu su karakteristični edemi vjeđa i lica s konjunktivitisom (u 60 - 100%), a na koži se može pojaviti makulopapulozni osip (u 20%). Ponekada se mogu vidjeti subkonjunktivalna krvarenja, krvarenja ispod noktiju ("splinter hemorrhages") i krvarenja na retini oka. (1,2)

Klinički se miokarditis nalazi u 12-13% hospitaliziranih bolesnika, iako se EKG promjene nalaze znatno češće (9). Simptomi nastupaju obično između 2. i 6. tjedna bolesti. Može se očitovati hipotenzijom, relativnom bradikardijom, paroksizmalnim tahiaritmijama ili progresivnom insuficijencijom miokarda, srčanim infarktom, a ponekada iznadanom smrću bez prethodnih simptoma od strane srca. Na elektrokardiogramu se mogu naći mikrovoltaža, nizak ili negativan T - val ili smetnje provođenja.(9)

Neurološke komplikacije (neurotrihinelozu) vjerojatno nisu rijetke, ali se ne prepoznaju uvijek. Javljaju se prema raznim autorima u 1-15% oboljelih od trihineloze (11,12). Simptomi su polimorfni. Meningoencefalitička slika bolesti se javlja u fazi migracije ličinki, dok se simptomi žarišnih motornih deficita javljaju obično od 3. tjedna bolesti (11). Nalaz cerebrospinalnog likvora je većinom uredan. Na slikovnom prikazu mozga (CT, MR) mogu se vidjeti hipodenzne nodularne lezije, multifokalne i bilateralne, ali nalaz može biti i posve uredan (13).

Plućne komplikacije vide se u manje od 5% hospitaliziranih i očituju se kašljem, ponekada s krvavim ispljuvkom, a na rendgenskim snimkama mogu se vidjeti plućni infiltrati s pleuralnom reakcijom.

U laboratorijskim nalazima za trihinelozu je najkarakterističnija leukocitoza s visokom eozinofilijom istaknutijom nego kod bilo koje druge helmintoze. Leukocitoza može biti visoka, čak 60 - 70 x 10⁹ /L, a postotak eozinofila u krvnoj slici može iznositi 70 - 90%. Eozinofilija se javlja oko desetog dana bolesti i doseže najviše vrijednosti u 2. i 3. tjednu. Kod vrlo teških trihinelozu, kao i kod bakterijskih komplikacija, eozinofilija ne mora biti priutna. Enzimi kreatin fosfokinaza (CPK), laktat dehidrogenaza (LDH) i aspartat aminotransferaza (AST) su umjereno povišeni u većine bolesnika kao znak mišićne lezije. Kod teških trihinelozu može biti prisutna hipoalbuminemija, možda zbog propuštanje bjelančevina kroz oštećene kapilare. Sa stvaranjem antitijela od trećeg tjedna, javlja se hipergamaglobulinemija. Kod trihineloze su povišene vrijednosti cirkulirajućeg IgE. Sedimentacija eritrocita karakteristično nije ubrzana. CRP može biti povišen u akutnoj fazi invazije mišića. (1,2)

Treća faza rekonvalescencije počinje s inkapsulacijom ličinki, a nastupa obično u 3. i 4. tjednu bolesti. Očituje se padom temperature i povlačenjem mišićnih simptoma. Bolesnici se još tuže na slabost i iscrpljenost, a mogu se još naći znakovi i miokarditisa. Potpuni oporavak obično nastupa krajem drugog ili trećeg mjeseca. Broj eozinofila se postepeno smanjuje, da bi se normalizirao obično kroz 6 mjeseci, ali može biti izuzetno povećan i do godine dana.(1, 2)

Trihinelozu u trudnoći može uzrokovati parazitsku invaziju placente i transplacentrni prolaz ličinki, pobačaj i smrt ploda.

Diferencijalna dijagnoza trihineloze

U početnoj nekarakterističnoj intestinalnoj fazi se često trihinelozu dijagnosticira kao neka druga akutna dijarealna bolest. U fazi kada su istaknute mijalgije i eozinofilija može biti slična dermatomiozitisu, nodoznom periarteritisu, eozinofilnoj leukemiji, Hodgkinovoj bolesti ili visceralnoj larvi migrans. Zbog edema vjeđa i osipa može se zamijeniti sa serumskom bolešću, angioneurotskim edemom, periorbitalnim celulitisom ili trombozom kavernoznog sinusa. (1,2)

U našim prilikama, s obzirom da su se epidemije obično javljale u veljači kada se javlja i gripa, u početku bi se trihinelozu zbog općih simptoma zamijenila s ovom bolešću, a pojava edema vjeđa bi se shvatila kao manifestacija sinuzitisa tj. komplikacija gripe.

Neurološke, srčane ili plućne komplikacije mogu krivo upućivati na meningitis, encefalitis ili cerebrovaskularni inzulat, bakterijski ili virusni miokarditis, endokarditis ili ishemičnu kardiomiopatiju,

odnosno pneumoniju ili kardijalnu dekompenzaciju.

Dijagnoza trihineloze

Klinički simptomi mijalgija, edema vjeđa uz osip i vrućicu te visoka eozinofilija uz epidemiološku anamnezu će upućivati na trihinelozu. Treba znati da se u bolesnika s višim vrijednostima eozinofila od 30% u perifernoj krvi, u pravilu javlja teža klinička slika i češće nastaju komplikacije (14). Zbog visoke incidencije nijemih i potencijalno smrtonosnih srčanih promjena u tijeku bolesti, potrebno je periodički raditi EKG snimke i određivati serumski CK-MB izoenzim.

Za specifičnu parazitološku dijagnostiku postoji nekoliko seroloških testova, koji postaju pozitivni tek tijekom trećeg tjedna bolesti i mogu ostati pozitivni nekoliko godina. Stoga je od značenja porast titra antitijela. Kod nas se koriste testovi indirektno imunofluorescencije, protusmjerna imunoelktroforeza i ELISA. Kutani test na larvalni antigen je pozitivan od trećeg tjedna i ostaje pozitivan 20 godina, ali je uglavnom istisnut iz upotrebe novim serološkim testovima. Biopsijom mišića, deltoideusa ili gastrocnemiusa, se mogu od trećeg tjedna naći začahurene ličinke. U početku bolesti je od koristi trihineloskopski pregled inkriminiranog mesa. Pregledom stolice se samo iznimno mogu otkriti adultni oblici, jer ličinke iz crijeva brzo prelaze u tkiva, a *T. spiralis* ne leže jajašca. Iako postoji mišljenje, da se nakon preboljenja trihineloze mogu vidjeti ovapnjeni paraziti na rendgenskim snimkama, to je rijetko moguće zbog njihove male veličine (0,25 x 0,40 mm). (1,2)

Principi liječenja trihineloze

Primjena antihelmintika kod trihineloze je potrebna samo da bi se uklonio crijevni ciklus i na taj način spriječilo stvaranje novih invadirajućih ličinki. Djelovanje antihelmintika na migrirajuće ličinke nije sigurno, a na već začahurene nije niti potrebno, jer bi se njihovim raspadanjem samo pogoršali "alergični" simptomi bolesti. Stoga je danas lijek izbora mebendazol u dozi od 3 x 200 mg kroz 10 - 14 dana (15, 16, 17). Slično djeluje i tiabendazol 50 mg/ kg dnevno kroz 7 dana. Daje se i albendazol s podjednakim učinkom (18).

Navedeni antihelmintici se ne smiju davati trudnicama, a ne preporučuju se ni kod djece do 2 godine starosti. Salicilati su kontraindicirani, jer mogu provocirati intracerebralno krvarenje kod neurotrihineloze.

Kod težih kliničkih slika, kod miokarditisa ili afekcije SŽS-a daju se kortikosteroidi (prednizon 40 - 60 mg dnevno). Također se kod hipereozinofilije iznad 30% preporučuje primjena kortikosteroida. Budući da postoji mogućnost da kortikosteroidi produžuju stvaranje ličinki, potrebno je uz njih davati antihelmintik.

Prognoza kod trihineloze

Oporavak je nakon trihineloze u većini slučajeva potpun. Smrtnost se kreće prema različitim izvorima od 0 do 10%, a nastaje kao posljedica miokarditisa ili invazije SŽS-a.

Literatura:

1. Beus A. Trihinelozu u Hrvatskoj. *Infektol Glasn* 1998;18:13-7.
2. Beus A. *Trichinella* (Trichinellosis, trihinelozu).U: Begovac J. i sur. ur. *Infektologija*. Zagreb: Profil, 2006:712-5.
3. Kazura JW. Host defense mechanisms against nematode parasites: Destruction of *Trichinella spiralis* newborn larvae by parasite stage - specific human antibody and granulocytes. *J Infect Dis* 1981;143:712-8.
4. Faulkner H, Humphreys N, Renauld JC i sur. Interleukin-9 is involved in host protective immunity to intestinal nematode infection. *Eur J Immunol* 1997;27:2536-40
5. Venturiello SM, Giambartolomei GH, Constantino SN. Immune cytotoxic activity of human eosinophils against *Trichinella spiralis* newborn larvae. *Parasitic Immunol* 1995;17:555-9
6. Watanabe N, Bruschi F, Korenaga M. IgE: a question of protective immunity in *Trichinella spiralis* infection. *Trends Parasitol.* 2005;21:175-8.
7. Bruschi F. The immune response to the parasitic nematode *Trichinella* and the ways to escape it. From experimental studies to implications for human infection. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2002;2:269-80.
8. Kirchhoff LV, Weiss LM, Wittner M, Tanowitz HB. Parasitic diseases of the heart. *Front Biosci.* 2004;9:706-23.
9. Puljiz I, Beus A, Kuzman I, Seiwert S. Electrocardiographic changes and myocarditis in trichinellosis: a retrospective study of 154 patients. *Ann Trop Med Parasitol.* 2005;99:403-11.
10. Paolucci N, Sironi M, Bettini M, Bartoli G, Michalak S, Bandi C, Magni F, Bruschi F. Immunopathological mechanisms underlying the time-course of *Trichinella spiralis* cardiomyopathy in rats. *Virchows Arch.* 1998;432:261-6
11. El Koussa S, Chemaly R, Fabre-Bou Abboud B, Tamraz J, Haddad N. Trichinose et occlusions

sino-veineuses cérébrales. Rev Neurol 1994;150:464-6.

12. Ancelle T, Dupouy-Camet J, Desenclos JC i sur. A multifocal outbreak of trichinellosis linked to horse meat imported from North America to France in 1993. Am J Trop Med Hyg 1998;59:615-9.
13. De Graef M, Smadja P, Benis J, Turpin F, Liouane M, Viaud B, Ruffie P, Bourbotte G, Bonafé A. Neurotrichinose: à propos d' une observation documentée par IRM. J Radiol. 2000;81:817-9.
14. Parčetić-Kostelac I. Povezanost visine eozinofilije i kliničke slike trihineloze. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, 2007. 64 str. Magistarski rad.
15. Dupouy-Camet J, Kociecka W, Bruschi F, Bolas-Fernandez F, Pozio E. Opinion on the diagnosis and treatment of human trichinellosis. Expert Opin Pharmacother. 2002;3:1117-30.
16. McCracken RO, Garcia A, Robins HG. Mebendazole therapy of enteral trichinellosis. J Parasitol 1982;68:259-64.
17. Levin ML. Treatment of trichinosis with mebendazol. Am J Trop Med Hyg 1983;32:980-3.
18. Fourestie V, Bougnoux ME, Ancelle T i sur. Randomized trial of albendazole versus tiabendazole plus flubendazole during an outbreak of human trichinellosis. Parasitol Res 1988;75:36-41.