

EOSINOFILIA REACIONAL SEVERA POR TOXOCARIÁSE: UM RELATO DE CASOLeandro V. Toffoli¹¹Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto.

Autor Correspondente:

Leandro Vaz Toffoli, Ms.

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde -CCBS

Universidade Norte do Paraná (UNOPAR).

Av. Paris 675, Jardim Piza. CEP: 86041-120, Londrina, Paraná, Brasil.

Contato: (55 43) 98418-5534. Email: lvtoffoli.biomed@gmail.com

RESUMO

16

17

18 A toxocaríase é uma infecção parasitaria causada por um nematelminto do gênero
19 *Toxocara* sendo o *T. canis* e o *T. cati* os principais ascarídeos presentes no hospedeiro
20 humano. O principal achado laboratorial é a hipereosinofilia severa, que é
21 caracterizada por uma contagem absoluta prolongada superior a 5.000mm³ de
22 eosinófilos no sangue periférico. O trabalho objetivou relatar um caso de um paciente
23 de seis anos com um quadro de hipereosinofilia prolongada, inicialmente com suspeita
24 clinica de pneumonia. A leucemia eosinofílica crônica foi um dos quadros investigado,
25 descartado através da biópsia de medula óssea. A investigação epidemiológica inicial
26 demonstrou que o paciente possui contato com cães domésticos. O diagnóstico foi
27 confirmado através da sorologia positiva para *Toxocara*. Paciente foi tratado com
28 Albendazol e Tiabendazol com melhora clinica lenta e normalização da contagem de
29 eosinófilos no sangue periférico após sete meses da procura pelo serviço de saúde.

30

31 **Palavras-chave:** Hipereosinofilia, eosinofilia reacional, toxocaríase, Larva *migrans*

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

ABSTRACT

42 Toxicocariasis is a parasitic infection caused by a nemathelminths of the kind
43 *Toxocara* being *T. canis* and *T. cati* the main ascarides present in the human host. The
44 main laboratory finding is severe hypereosinophilic, which is characterized by a
45 prolonged absolute count of more than 5,000mm³ of peripheral blood eosinophils. The
46 objective of this study was to report a case of a six year old patient with prolonged
47 hypereosinophilic, initially with clinical suspected of pneumonia. Chronic eosinophils
48 leukaemia was one of the frames investigated, discarded through bone marrow
49 biopsy. The initial epidemiological investigation showed that the patient has contact
50 with domestic dogs. The diagnostic was confirmed by positive serology for *Toxocara*.
51 Patient was treated with Albendazole and Thiabendazole with slow clinical
52 improvement and normalization of eosinophil count in the peripheral blood after
53 seven months of searching for the health service.

54

55 **Keywords:** Hypereosinophilic, eosinophilic reactive, toxocariasis, larva migrans

56

57

58 **Introdução**

59 O eosinófilo consiste de uma célula com 8 a 15 μm de diâmetro com núcleo de
60 cromatina densa e na grande maioria das vezes bilobulado. Possui citoplasma
61 abundante rico em grânulos eosinofílicos com a presença de peroxidase eosinofílica,
62 proteínas catiônicas e proteína eosinofílica básica maior (MBP). Os eosinófilos
63 maduros circulam em torno de 13 horas e posteriormente migram aos tecidos. Sua
64 principal função é a modulação das reações de hipersensibilidade sendo atraídos para
65 tecidos onde há invasão por helmintos ou sítios de reações alérgicas. [1, 2]

66 O eosinófilo é originado a partir de células precursoras hematopoiéticas da medula
67 óssea CD34 positivas, após estímulo das citocinas como a interleucina-3 (IL3), IL5 e
68 fator estimulador de crescimento granulocítico-macrofágico (GM-CSF). [3]

69 Denomina-se eosinofilia quando há um aumento deste tipo celular no sangue
70 periférico, classificada como leve (até 500/ mm^3 de sangue periférico), moderada (de
71 500/ mm^3 a 1500/ mm^3 de sangue periférico e grave ($>5.000/\text{mm}^3$). [4]

72 Hipereosinofilia é definido quando a contagem de eosinófilos no sangue periférico
73 ultrapassa 1.500/ mm^3 ($1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$) e suas causas podem ser de origem
74 hematológicas (primária) ou não hematológica (secundária ou reacional). Após a
75 exclusão de causas secundárias a hipereosinofilia é classificada baseada no esquema
76 da Organização Mundial de Saúde (OMS) as quais incluem as neoplasias e
77 anormalidades cromossômicas bem como rearranjos envolvendo PDGFRalfa,
78 PDGFRbeta, FGFR1. [5-7]

79 Síndrome hipereosinofílica é uma desordem que pode ser considerada em situações
80 que uma causa secundária não seja conhecida, entretanto a definição moderna
81 permanece a estabelecida por Chushid et al. (1975): eosinofilia periférica $>1.500/\text{mm}^3$

82 persistente por, no mínimo, seis meses, acompanhado de um ou mais órgãos
83 envolvidos, sem evidência de causa alérgica ou parasitária.[8]

84 O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de hipereosinofilia reacional de um
85 paciente de seis anos encaminhado por suspeita de pneumonia.

86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126

127 **Relato de Caso**

128 **13/08/2017** – Paciente, E.S.S, masculino de 6 anos e seis meses de idade foi
129 atendido no Hospital de Sertanópolis. Mãe relata que desde o início de agosto a
130 criança apresenta cansaço, febre (37,8-38,5°C), vômito e crises de bronquite. Também
131 refere falta de ar, tosse, mialgia e alguns episódios de ardência miccional com urina
132 escura e cheiro forte. No dia anterior houve um episódio de vômito com dor
133 abdominal aguda sem diarreia. Ao exame físico a criança apresentou febre (38°C).
134 Prescrito dipirona e solicitado os exames hemograma e urina 1. Conduta: Paciente foi
135 internado com suspeita de pneumonia.

136 **14/08/2017** – Paciente evolui bem, com diminuição da febre (37,2°C), porém
137 mantém o quadro de tosse e falta de ar. Os resultados dos exames indicaram
138 leucocitose com eosinofilia. A urina 1 não apresentou leucocitose. Paciente mantido
139 internado com suspeita de pneumonia. Prescrito amoxicilina e dipirona. Solicitado
140 novo hemograma.

141 **15/08/2017 e 17/08/2017** – Paciente piorou, aumento da tosse, falta de ar e
142 mialgia. Houve aumento progressivo da eosinofilia. Solicitado encaminhamento ao
143 Hospital Universitário de Londrina.

144 **18/08/2017** – Paciente encaminhado do hospital do município de Sertanópolis -
145 Paraná, com história de vômito, febre, dispneia ao esforço, crises de bronquite e
146 suspeita de pneumonia. Mãe do paciente refere que a criança está com a vacinação
147 em dia, já teve varicela, tem bronquite asmática, foi internado há cerca de 6 meses por
148 crise alérgica (manchas vermelhas na pele e febre alta – 39°C), moram em casa de
149 madeira com cinco cômodos, o local possui saneamento básico. Informa também que
150 é mãe solteira de três filhos, que tem cachorro em casa e renda familiar de,
151 aproximadamente, R\$ 600,00.

152 Criança ao exame físico: BEG, corado, hidratado, eupneico, acianótico, anictérico,
153 afebril, FC: 85bpm, FR: 23rpm; SC: mucosas úmidas e coradas, sem presença de
154 linfadenopatias, ST, AS MM normais. Solicitado exames: hemograma, hemocultura
155 aeróbia e USG de abdome.

156 **23/08/017** – Paciente evolui com febre, e dificuldade respiratório. Encaminhado
157 para o setor de Moléstias Infecciosas com suspeita de Esquistossomose, Síndrome de
158 Loeffler, Histoplasmose, e Toxocaríase. Solicitado hemograma, parasitológico de fezes,
159 pesquisa de ovos de Schistosoma, sorologia para blastomicose, toxocaríase,
160 paracoccidiodomicose e histoplasmose. Prescrito Albendazol, Tiabendazol e dipirona.

161 **23/08/2017 a 26/08/2017** – Paciente apresentou melhora do quadro respiratório e
162 teve alta. Solicitado acompanhamento ambulatorial.

163 **01/09/2017** – Paciente retorna para avaliação com exames: hemograma, plaquetas,
164 ureia, creatinina, TGO (transaminase glutâmico-oxalacética), TGP (transaminase
165 glutâmico-pirúvica) e (proteína C reativa). Solicitado encaminhamento para
166 hematologia. (Leucemia eosinofílica?)

167 **11/10/2017** – Paciente retorna para o acompanhamento. Mãe relata que após alta
168 a criança manteve episódios de febre (37,5 – 38,5°C) e cansaço associado à falta de ar
169 e tosse seca. Atualmente está repetindo a dose de Tiabendazol após pausa de cinco
170 dias. Solicitado: hemograma com plaquetas, VHS (velocidade de hemossedimentação),
171 parasitológico de fezes, ureia, creatinina, TGO, TGP, LDH (lactato desidrogenase), γ -GT
172 (gama glutamil transpeptidase), FA (fosfatase alcalina), α 1- glicoproteína ácida,
173 escarro: cultura para fungos e cultura BK, TAP, KPTT.

174 **03/11/2017** – Paciente retorna e é solicitada biópsia de medula óssea pela
175 persistência da eosinofilia pós-tratamento com Tiabendazol.

176 **20/12/2017** – Descartada a hipótese de Leucemia eosinofílica crônica e mantido o
177 tratamento para toxocaríase. O paciente tem um irmão que está apresentando os
178 mesmos sintomas.

179 **14/02/2018 e 16/03/2018.** Exames de acompanhamento ambulatorial.

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

<i>Data/Exame</i>	<i>13/08/2017</i>	<i>17/08/2017</i>	<i>18/08/2017</i>	<i>23/08/2017</i>	<i>01/09/2017</i>	<i>11/10/2017</i>	<i>03/11/2017</i>	<i>16/03/2018</i>
<i>Hemácias (/mm³)</i>	4,48	4,2	4,51	4,21	4,69	4,33	4,29	4,36
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	12,3	12,8	12,8	11,9	12,7	11,4	11,4	11,4
<i>Hematócrito (%)</i>	37	39	38,5	36,0	38,2	34,6	34,3	35
<i>RDW (%)</i>	12,3	13,1	12,4	13,5	16,6	15,5	16,5	16
<i>Leucócitos totais (/mm³)</i>	44.900	48.600	68.700	68.800	86.300	67.700	76.700	45.500
<i>Bastonetes (%)</i>	7	3	1	1	0	0	0	0
<i>Segmentado (%)</i>	54	27	14	5	1	7	4	53
<i>Eosinófilo (%)</i>	23	59	76	79	94	87	84	4
<i>Basófilo (%)</i>	1			1				
<i>Linfócitos típicos (%)</i>	13	10	7	9	4	5	10	29
<i>Linfócitos atípicos (%)</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Monócitos (%)</i>	2	1	2	5	1	1	2	14
<i>Plaquetas (/mm³)</i>	201.000	251.000	184.000	165.000	159.000	169.000	209.000	243.000
<i>VHS (mm/hora)</i>				35		59	75	
<i>Parasitológico</i>	Negativo							
<i>Sorologia Schistosoma</i>	Não Reagente							

<i>Sorologia Blastomicose</i>	Não Reagente		
<i>Sorologia Toxocara</i>	Reagente		
<i>Uréia (mg/dl)</i>	19	13	28
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	0,59	0,41	0,68
<i>TGP (U/L)</i>	70	46	
<i>TGO (U/L)</i>	38	25	
<i>LDH (U/L)</i>		273	389
<i>γ-GT (U/L)</i>		28	
<i>Fosfatase alcalina (U/L)</i>		379	
<i>α-1 glicoproteína (mg/dl)</i>		167	
<i>Proteína C reativa (mg/L)</i>		14,2	
<i>Cultura Fungos</i>		Negativo	
<i>Cultura BK</i>		Negativo	
<i>Tempo de protrombina (TAP)</i>		15,8–60% INR: 1,36	16,5-52% INR: 1,37
<i>Tempo de tromboplastina parcial ativado (KPTT)</i>		41,5 R: 1,47	29,2 R:0,99

191 **Discussão**

192 A eosinofilia de origem reacional é a mais frequente causa de eosinofilia severa, e é
193 devida principalmente a infecções parasitárias, fenômenos alérgicos e lesões de pele.
194 A eosinofilia secundária a parasitose, como o relato de caso, ocorre devido ao ciclo
195 biológico intratecidual dos helmintos e sua intensidade está relacionada com a
196 complexidade do ciclo e o estagio evolutivo do parasita. [9]

197 A investigação da causa de hipereosinofilia é de extrema importância pois a
198 detecção de causas primárias, como a leucemia eosinofilia crônica (LEC) pode abreviar
199 o diagnóstico e antecipar a terapêutica antes da lesão cardíaca. No caso de eosinofilias
200 parasitárias o questionário epidemiológico deve ser o início da investigação, com
201 informações sobre viagens, zonas endêmicas, banho em lagos e rios, contato com
202 animais e exposição a insetos, e deve incluir o uso de drogas terapêuticas para a
203 definição de etiologia medicamentosa. Laboratorialmente, o parasito pode ser
204 procurado em diversas amostras biológicas, entretanto o exame de fezes é o mais
205 simples e deve ser solicitado em três amostras. Concomitantemente, a solicitação de
206 sorologia deve ser incluída. [9]

207 O relato de caso descreve um paciente de seis anos o qual foi encaminhado com
208 suspeita de pneumonia, com hipereosinofilia severa de duração prolongada e
209 sorologia reagente para Toxocaríase.

210 A toxocaríase é uma infecção causada por larvas dos nematelmintos do gênero
211 *Toxocara* o qual pertence ao filo Nematelminthes, classe Nematoda, ordem
212 Ascaroidea, família Ascaridae e subfamília Ascarinae. Os ascarídeos que causam
213 toxocaríase no hospedeiro humano são o *T. canis* e o *T. cati*. [10]

214 O hospedeiro definitivo destes helmintos é o cão doméstico, no qual o parasita vive
215 como adulto dentro do lúmen do intestino delgado. Os cães podem se contaminarem

216 por diversos meios: ingestão de ovos infectantes, ingestão de larvas ou outros animais
217 hospedeiros (minhocas, formigas), migração transplacentaria, passagem da larva pelo
218 leite de cadelas e/ou ingestão, pela cadela, de larvas presentes em fezes e vômitos dos
219 filhotes. [10-13].

220 A infecção em crianças ocorre por ingestão dos ovos de *T. canis*, por contaminação
221 direta das mãos, contato com filhotes de cães, contato com objetos contaminados com
222 ovos infectados, e por ingestão de terra contendo larvas ou ovos infectados. [14]

223 Clinicamente a toxocaríase pode ser subdividida em cinco formas clínicas: Larva
224 *migrans* visceral (LMV), a qual é subdivida em clássica e incompleta, Larva *migrans*
225 ocular (LMO), Larva *migrans* neurológica (LMN), toxocaríase oculta ou toxocaríase
226 assintomática. O caso relatado pode ser classificado como Larva *migrans* visceral
227 clássica, o qual é caracterizado por eosinofilia elevada (acima de $3.000\text{mm}^3/\text{sangue}$
228 periférico), hepatoesplenomegalia, febre, hipergamaglobulinemia e títulos elevados de
229 isohemaglutininas [15]. Possíveis causas da hipereosinofilia prolongada e grave estão a
230 fibrose pulmonar e a fibrose miocárdica eosinofílica. [16-17]

231 O diagnóstico da LMV deve envolver dados clínicos, laboratoriais, ultrassonográficos,
232 anatomopatológicos e imunodiagnósticos. A eosinofilia quantificada no sangue
233 periférico é proporcional a eosinofilia no tecido, o qual ocorre devido a reação local à
234 larva. [18] A ocorrência de eosinofilia persistente com a presença de soropositividade
235 para *Toxocara* reflete tanto a atividade da infecção como a resposta sorológica, como
236 o relato de caso em questão. [19] A biópsia é o único método aceito para confirmar a
237 presença de vermes ou larvas nos tecidos, assim como sua utilização para exclusão de
238 causas primárias.

239 O tratamento objetiva a redução no número de larvas principalmente devido sua
240 potencialidade migratória para o cérebro e olho. Entre as drogas potencialmente

241 efetivas na toxocaríase, destacam-se os benzimidazois (albendazol, mebendazol e
242 tiabendazol) e dietilcarbamazina. [20-21].

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266 Conclusão

267 O trabalho relatou um caso de hipereosinofilia reacional devido a Toxocaríase em
268 um paciente de seis anos. Inicialmente o caso foi encaminhado por suspeita de
269 pneumonia, possivelmente devido ao quadro pulmonar característico de LMV. O
270 diagnóstico foi confirmado por sorologia e o caso foi tratado com Tiabendazol e
271 Albendazol, terapêutica comumente utilizada para este tipo de infecção.

272

273

274

275

276

277 **Referências**

278 [1] Skubitz Km. Neutrophilic leukocytes. In: Greer J, editor. Wintrobe's Clinical
279 Hematology 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p 268-310.

280

281 [2] Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia Fundamentos e Prática. 1a ed. São
282 Paulo: Editora Atheneu, 2004.

283

284 [3] Couissinier-Paris P. [Activated eosinophils: techniques to characterize them]. Presse
285 Med. 2006;35(1 Pt 2):125-34. Review. French.

286

287 [4] Pardanani A, Patnaik Mm, Tefferi A. Eosinophilia: Secondary, clonal and idiopathic.
288 Br J Haematol 2006; 133:468-92.

289

290 [5] Bain Bj, Gilliland Dg, Horny Hp, et al. Myeloid and lymphoid neoplasms with
291 eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1. World Health
292 Organization Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon,
293 France: IARC Press, 2008; 68-73.

294

295 [6] Roufousse, Florence, Klion, Amy D, Weller, Peter F. Clinical manifestation,
296 pathophysiology, and diagnosis of the hypereosinophilic syndromes.UptoDate, Mar
297 2013.

298

299 [7] Chauffaille ML. Eosinofilia reacional, leucemia eosinofílica crônica e síndrome
300 hipereosinofílica idiopática. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo , 2010; V.32, n. 5.

301

302 [8] Chusid Mj, Dale Dc, West Bc, Wolf Sm. The hypereosinophilic syndrome: analysis of
303 fourteen cases with review of the literature. Medicine 1975; 54: 1-27.

304

305 [9] Bourée P. [Parasite-induced hypereosinophilia]. Presse Med. 2006;35(1 Pt2):153-
306 66. Review. French.

307

- 308 [10] Despommier D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and
309 molecular aspects. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:265-72.
310
- 311 [11] Abe-Jacob Cm, Oselka Gw. Toxocaríase na infância. *Pediatria.* 1991;13:48-55.
312
- 313 [12] Glickman Lt, Schantz Pm. Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis.
314 *Epidemiol Rev.* 1981;3:230-50.
315
- 316 [13] Guillaume G, Carlier Y, Losson B, Sternon J. L'hyper-éosinophilie chronique
317 asymptomatique à propos d'un cas de toxocarose professionnelle. *Rev Med Brux.*
318 1991;12:209-214.
319
- 320 [14] Bourke Gm, Yeates Fm. Blindness due to household pets. *Med J Aust.* 1961;48:12-
321 4.
322
- 323 [15] Beaver Pc, Snyder Ch, Carrera Gm, Dent Jh, Lafferty Jw. Chronic eosinophilia due
324 to visceral larva migrans: report of three cases. *Pediatrics.* 1952;9:7-19.
325
- 326 [16] Kendell Kr, Day Jd, Hruban Rh, Olson Jl, Roseblum Wd, Kasper Ek, et al. Intimate
327 association of eosinophils to collagen bundles in eosinophilic myocarditis and ranitine-
328 induced hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119:1154-60.
329
- 330 [17] Hokibara S, Takamoto M, Isobe M, Sugane K. Effects of monoclonal antibodies to
331 adhesion molecules on eosinophilic myocarditis in *Toxocara canis*-infected CBA/J mice.
332 *Clin Exp Immunol.* 1998;114:236-44.
333
- 334 [18] Meeusen En, Balic A. Do eosinophils have a role in the killing of helminth
335 parasites? *Parasitol Today.* 2000;16:95-101.
336
- 337 [19] Glickman Lt, Chaudry lu, Costantino J, Clack Fb, Cypess Rh, Winslow L. Pica
338 patterns, Toxocariasis, and elevated blood lead in children. *Am J Trop Med Hyg.*
339 1981;30:77-80.
340

- 341 [20] Caumes E. Treatment of cutaneous larva migrans and Toxocara infection. Fundam
342 Clin Pharmacol. 2003;17:213-6.
343
- 344 [21] Sturchler D, Schubarth P, Gualzata M, Gottstein B, Oettli A. Thiabendazole vs.
345 albendazole in treatment of toxocariasis: a clinical trial. Ann J Trop Med Parasitol.
346 1989;83:473-8.