

Toksokariyaza Bağlı Bir Transvers Miyelit Olgusu ve Tanıda Yerel Antikor Üretiminin Önemi

Transverse Myelitis Associated with Toxocariasis and the Importance of Locally Produced Antibodies for Diagnosis

Serap URAL¹, Behiye ÖZER², Fazıl GELAL³, Derya DİRİM ERDOĞAN⁴, Nurbanu SEZAK¹, Recep BALIK¹, Tuna DEMİRDAL¹, Metin KORKMAZ⁴

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

¹ *Izmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey.*

² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir.

² *Izmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital, Department of Neurology, Izmir, Turkey.*

³ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

³ *Izmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital, Department of Radiology, Izmir, Turkey.*

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir.

⁴ *Ege University Faculty of Medicine, Department of Parasitology, Izmir, Turkey.*

Geliş Tarihi (Received): 21.01.2016 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 09.04.2016

ÖZ

Toksokariyaz, dünyada yaygın olarak görülen, *Toxocara canis* veya daha az oranda *T.catis* tarafından oluşturulan bir parazit enfeksiyonudur. İnsanlarda klinik spektrum, alınan parazitin miktarına, larvanın göçtüğü bölgeye ve konağın inflamatuvar yanıtına bağlı olarak asemptomatik enfeksiyondan ciddi organ hasarına kadar değişebilir. Toksokariyaza bağlı transvers miyelit (TM) oldukça nadir görülen bir hastalık olup, literatürde çoğunlukla olgu sunumları şeklinde rapor edilmiştir. Bu raporda, transvers miyelit (TM) gelişen ve serolojik olarak nörotoksokariyaz tanısı konulan bir olgu sunulmuştur. Yaklaşık iki yıl önce sırt ağrısı yakınmasıyla başvurduğu bir merkezde TM tanısı konulan 44 yaşındaki erkek hasta, altı ay süreyle pregabalın ve steroid-dışı ilaç tedavisi almış, ancak lezyonlarda ilerleme olunca başka bir merkezde üç ay süreyle yüksek doz kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. Altı aylık takipte iyileşme saptanan olgu, bir yıl sonra yakınmaların tekrarlaması üzerine hastanemize başvurmuştur. Yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde, daha alt segmentte TM tanısı konmuştur. Sol alt ekstremitede güçsüzlük ve uyuşma yakınmaları olan olgunun anamnezinde kedi ve köpeklerle temas veya kırsal kesimde yaşama öyküsü yoktur. Fiziksel incelemede, kraniyal sinir muayeneleri, yüzeysel ve derin duyu muayenesi normal olarak saptanmış, motor defisit ve patolojik refleks izlenmemiş, derin tendon refleksleri normoaktif olarak tespit edilmiştir. Laboratuvar tetkiklerinde hemogram ve biyokimyasal testler normal, PPD negatif olup,

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Serap Ural, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 35150 Karabağlar, İzmir, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 232 243 4343, **E-posta (E-mail):** serapural@hotmail.com

dışkıda parazit kist ve yumurtası görülmemiştir. Viral hepatit göstergeleri, anti-HIV, toksoplazma-IgM, CMV-IgM, rubella-IgM, EBV-VCA-IgM, VDRL, *Brucella* tüp aglütinasyonu, ekinokok antikorları, otoantikor testleri ve nöromyelitis optika testleri negatiftir. Alınan BOS örneğinin incelemesinde, lökosit sayısı 20/mm³ olarak belirlenmiş (mononükleer karakterde), protein 45 mg/dl, glukoz ve klor düzeyleri normal bulunmuştur. Hastanın hem serum hem de BOS örneğinde, Western blot (WB) yöntemiyle *Toxocara*-IgG antikor pozitifliği saptanmıştır. Tekrarlanan WB testinde her iki örnekte de düşük molekül ağırlıklı (30-40 kDa) bantlar tespit edilmiş ve BOS'da lokal antikor üretimini düşündüren daha yoğun bantlar izlenmiştir. Bunun üzerine olguya nörotoksokariyaz tanısı konularak, kortikosteroid ile birlikte mebendazol tedavisi altı hafta süreyle uygulanmıştır. Klinik yanıt alınan olguda, iki ay sonra yapılan kontrol MRC'de miyelit bulgularında belirgin düzelme saptanmıştır. Sonuç olarak, santral sinir sistemi tutulumunun çok nadir görülmesine karşın, TM'nin ayırıcı tanısında toksokariyaz mutlaka akla gelmeli ve tanı için hem serum hem de BOS'da uygun serolojik testler yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Nörotoksokariyazis; transvers myelit; *Toxocara canis*.

ABSTRACT

Toxocariasis caused by *Toxocara canis* or less frequently by *T.catis* is a common parasitic infection worldwide. Clinical spectrum in humans can vary from asymptomatic infection to serious organ dysfunction depending on the load of parasite, migration target of the larva and the inflammatory response of the host. Transverse myelitis (TM) due to toxocariasis is an uncommon illness identified mainly as case reports in literature. In this report, a case of TM who was diagnosed as neurotoxocariasis by serological findings has been presented. A 44-year-old male patient complained with backache was diagnosed as TM in a medical center in which he has admitted two years ago, and treated with pregabalin and nonsteroidal drugs for six months. Because of the progression of the lesions he readmitted to another center and treated with high dose steroid therapy for three months. After six months of follow up, improvement has been achieved, however, since his symptoms recurred in the following year he was admitted to our hospital. Magnetic resonance imaging (MRI) examination revealed a TM in a lower segment of spinal cord. He was suffering with weakness and numbness in the left lower extremity. There was no history of rural life or contact with cats or dogs in his anamnesis. Physical examination revealed normal cranial nerve functions, sensory and motor functions. There has been no pathological reflexes, and deep tendon reflexes were also normal. Laboratory findings yielded normal hemogram and biochemical tests, negative PPD and parasitological examination of stool were negative for cysts and ova. Viral hepatitis markers, anti-HIV, toxoplasma-IgM, CMV-IgM, rubella-IgM, EBV-VCA-IgM, VDRL, *Brucella* tube agglutination, echinococcus antibody, autoantibody tests and neuromyelitis optica test were negative. Examination of CSF showed 20 cells/mm³ (mononuclear cells), 45 mg/dl protein and normal levels of glucose and chlorine. In both serum and CSF samples of the patient *Toxocara*-IgG antibodies were detected by Western blot (WB) assay. Low molecular weight bands (30-40 kDa) were detected in both of the samples by repeated WB testing. CSF revealed more intense bands suggesting local antibody production. Therefore the patient was diagnosed as neurotoxocariasis, and treated with steroid and mebendazole for six weeks. Clinical improvement was detected in the case and thoracic MRI revealed significant improvement in myelitis signs two months after treatment. In conclusion, toxocariasis should be considered in the differential diagnosis of TM although the involvement of central nervous system is rare and serological testing should be performed properly in the serum and CSF samples for the diagnosis.

Keywords: Neurotoxocariasis; transverse myelitis; *Toxocara canis*.

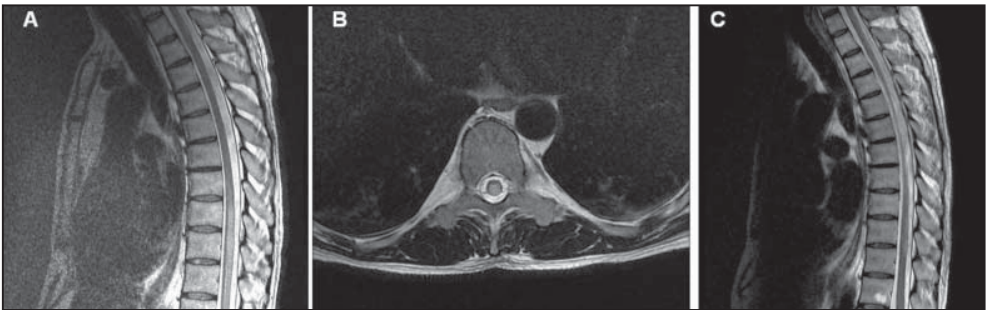
GİRİŞ

Toksokariyaz, dünyada yaygın olarak görülen, *Toxocara canis* veya daha az oranda *Toxocara catis* tarafından oluşturulan parazitik bir enfeksiyondur. İnsanlarda visceral larva

migrans (VLM) ve oküler larva migrans (OLM) olmak üzere iki klinik tablo oluşturabilir; ancak olguların çoğunluğu asemptomatiktir. İnsanlar, enfektif yumurtaların veya kapsüllü larva içeren çiğ etlerin yenmesi ile enfekte olurlar. İnce bağırsaklarda yumurtadan çıkan larvalar, karaciğer ve akciğer yoluyla diğer dokulara göç eder. Larva insanlarda erişkin forma dönüşmez, fakat dokularda yıllarca canlı kalabilir^{1,2}. Hayvan deneylerinde larvanın sıklıkla beyne göç ettiği belirtilmesine rağmen, insanlarda santral sinir sistemi (SSS) tutulumu nadirdir³. SSS tutulumu menenjit, meningoensefalit, miyelit, yer kaplayan lezyon, serebral vaskülit ve optik nörit gibi değişik nörolojik bulgulara yol açabilir⁴⁻⁹. Bu raporda, transvers miyelit (TM) gelişen ve serolojik olarak nörotoksokariyaz tanısı konulan bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Yaklaşık iki yıl önce sırt ağrısı yakınması başlayan 44 yaşında erkek olguya, başvurduğu uzman nörolog tarafından istenen torakal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki yapılmış; torakal 2-5. vertebralar düzeyinde TM ile uyumlu görünüm saptanınca, pregabalin ve steroid-dışı tedavi uygulanmıştır. Altı ay sonra çekilen MRG'de lezyonlarda ilerleme tespit edildiğinden, hasta başka bir merkezde yatırılarak incelenmiştir. Olgunun hemogram incelemesinde sadece eozinofili (%6.6) saptanmış, biyokimyasal testleri normal, bakteriyel ve viral serolojik testleri negatif olarak bulunmuştur. Kraniyal, servikal ve torakal MRG tetkiklerinde, 7. servikal vertebra ile 5. torakal vertebra arasındaki seviyede TM ile uyumlu görünüm saptanmıştır. Yüksek doz kortikosteroid tedavisine alınan olgunun yakınmaları 3 ay içinde büyük oranda azalmış; 6 ay sonra çekilen MRG'de miyelit bulgusu saptanmamıştır. Yaklaşık bir yıl sonra sol bacadaki uyuşma yakınması tekrarlayan olguya çekilen torakal MRG'de, torakal 8-11. vertebralara uyan seviyede T2 ağırlıklı pencerede hiperintens lezyonlar saptanması üzerine (Resim 1A,B) lomber ponksiyon (LP) yapılmıştır. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda hücre sayısı 30/mm³ olarak belirlenmiş, BOS biyokimyası normal olarak bulunmuştur. Hem kan hem de BOS örneklerinde, Western blot (WB) testiyle *Toxocara*-IgG antikorunun pozitif bulunması üzerine olgu, enfeksiyon hastalıkları kliniğine yönlendirilmiştir. Sol alt ekstremitede güçsüzlük ve uyuşma tarif eden



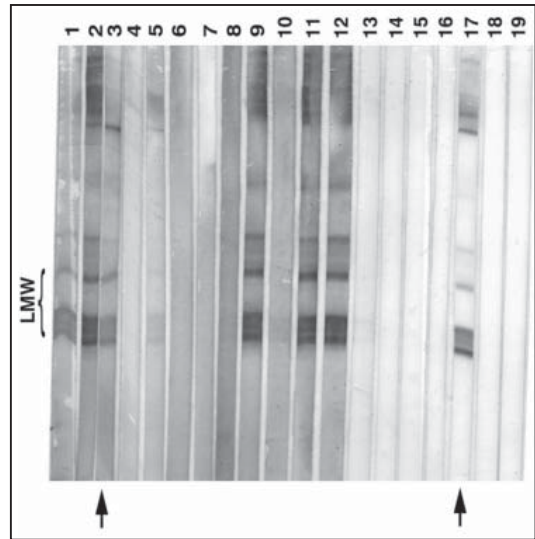
Resim 1. A) T2 ağırlıklı sagittal MR kesitlerinde T8-11 düzeylerinde spinal kordu tutan difüz nonekspansil hiperintensite izlenmektedir. B) T2 ağırlıklı aksiyal MR kesitinde torakal kordda difüz nonekspansil hiperintensite izlenmektedir. C) İki ay sonraki kontrol T2 ağırlıklı sagittal MR kesitinde miyelit bulgularının belirgin olarak gerilediği görülmektedir.

olgunun mesane fonksiyon bozukluğuna ait yakınması yoktur. Olgunun anamnezinde, kedi ve köpeklerle temas veya kırsal kesimde yaşama öyküsü bulunmamıştır. Yapılan fiziksel incelemede, kranial sinir muayeneleri, yüzeysel ve derin duyu muayenesi normal olarak saptanmış, motor defisit ve patolojik refleks izlenmemiştir. Derin tendon refleksleri (DTR) normoaktif olarak tespit edilmiştir. "Somatosensory evoked potentials (SEP)" testinde sağda ileti uzaması, solda blok tespit edilmiş; "visual evoked potentials (VEP)" testi normal bulunmuştur.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde; hemogram ve biyokimyasal testler normal, tüberkülin deri testi (PPD) negatif olup, dışkı incelemesinde parazit kist ve yumurtası saptanmamıştır. Viral hepatit göstergeleri, anti-HIV, toksoplazma-IgM, CMV-IgM, rubella-IgM, EBV-VCA-IgM, VDRL, *Brucella* tüp aglütinasyonu, otoantikör testleri ve nöromyelitis optika (NMO) testi negatif sonuç vermiştir. Olguya LP yapılmış; BOS'da hücre sayısı $20/\text{mm}^3$ (mononükleer hücre karakterinde), protein 45 mg/dl, glukoz ve klor düzeyleri normal olarak bulunmuştur. Serum ve BOS'da *Toxocara*-IgG için tekrarlanan WB testinde düşük molekül ağırlıklı bantlar tespit edilmiştir (Şekil 1). BOS'da lokal antikör üretimini düşündüren daha yoğun bantların tespit edilmesi üzerine olguya nörotoksokariyaz tanısı konarak kortikosteroid tedavisi (1 mg/kg/gün metilprednizolon, kademeli olarak azaltılarak) ile birlikte mebendazol tb. (2 x 400 mg/gün) tedavisi 6 hafta süreyle uygulanmıştır. Klinik yanıt alınan olguda iki ay sonra yapılan torakal MRG kontrolünde miyelit bulgularında belirgin düzelme saptanmış (Resim 1C), olgu altı aylık kontrollerle izleme alınmıştır.

TARTIŞMA

Toksokariyazın nörolojik tutulumu oldukça nadirdir. Literatür incelendiğinde, 1950-2007 yılları arasında sadece 31 olgu bildirilmiştir¹⁰. Transvers miyelit (TM)'in, muhtemelen toksokara larvalarının hematogen yolla yayılımı sonucu spinal kordun tutulumu ile oluştuğu düşünülmektedir¹¹. Kedi ve köpeklerle uzun süreli temas, kırsal kesimde yaşama, geofaji (pika) ve demans, insan toksokariyazı için risk faktörleridir^{12,13}. Toksokariyaza bağlı TM olgularında, kan ve BOS'da eozinofili saptanması, paraziter enfeksiyon için karakteristiktir; ancak eozinofili olmaması tanıyı ekarte ettirmez^{11,12,14}. Nörotoksokariyazın tanı kriterleri; BOS veya serebral dokularda parazitin gösterilmesi, kan ve BOS'da yüksek titrede *Toxocara* antikörlerinin saptanması



Şekil 1. *Toxocara*-IgG için WB testi sonuçları (Düşük moleküler ağırlıklı (LMW) zonda, 30-40 kDa büyüklüğündeki bantlar toksokariyaz için özgüldür). Şerit 1: Orta düzey pozitif kontrol; Şerit 2: Yüksek pozitif kontrol; Şerit 3: Olgunun pozitif serum örneği (ok); Şerit 4, 6, 7: Negatif kontroller; Şerit 17: Olgunun pozitif BOS örneği (ok). (Serum ile karşılaştırıldığında BOS'daki yoğunluk daha belirgin görünmektedir.) (1-12: Serum örnekleri; 13-19: BOS örnekleri).

(özellikle intratekal antikor sentezinin gösterilmesi), miyelit yapan diğer enfeksiyöz olan ve olmayan etiyolojilerin ekarte edilmesi, kan ve BOS'da eozinofili saptanması ve antihelmintik tedavi ile iyileşmedir^{5,11,13}. Dokularda larvaların tespiti oldukça zordur ve tanı genellikle serolojik testlerle konur. Endemik bölgelerde kanda *Toxocara* antikor pozitifliği, normal kişilerde de saptanabilir, fakat BOS'daki antikor pozitifliği hakkında bilinenler azdır. Genellikle kabul edilen görüş, BOS'daki antikor pozitifliğinin SSS enfeksiyonunu gösterdiği şeklindedir^{5,15}. Tanı için en sık kullanılan serolojik test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) olup, pozitif ELISA sonucu WB yöntemiyle doğrulanmalıdır. WB, ELISA kadar duyarlıdır ve düşük molekül ağırlıklı bantların (24-35 kD) tespitinde oldukça özgüdür¹⁶.

Değişik çalışmalarda, sırt ağrısı, alt ekstremitelerde halsizlik ve parestezi yakınması gelişen olguların BOS'unda eozinofilik pleositoz, serum ve BOS'da (BOS'da daha belirgin olmak üzere) ELISA ile *Toxocara* antikorlarının yüksek saptanması üzerine nörotoksokariyaz tanısı konduğu ve tedavi ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir^{10,17,18}. Literatürde, serumda negatif ELISA sonucuna karşılık pozitif WB olgularının varlığı rapor edilmiştir¹². Meningoensefalit ve TM'li iki olgunun sunulduğu bir çalışmada, serolojik testlerin, diğer nematod larval antijenleriyle absorpsiyonundan sonra tekrar pozitif bulunmasının, tanının özgüllüğünü artıracığı vurgulanmıştır¹⁹. İlave olarak ileride geliştirilecek olan *Toxocara* -IgM kitleri ile yeni geçirilen enfeksiyonun tanısının daha kolay olabileceği bildirilmiştir¹⁹. Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu bazlı teknikler de geliştirilmiştir¹. Olgumuzda kedi ve köpeklerle temas veya kırsal kesimde yaşama öyküsü yoktur. İlk atakta tam kan sayımında eozinofili mevcuttur, ancak daha sonraki testlerde saptanmamıştır. Hastaya nörotoksokariyaz tanısı; WB testi ile BOS'da seruma göre daha belirgin bantların görülmesi ve diğer tüm mikrobiyolojik ve otoimmünite testlerin negatif bulunması ile konulmuştur.

Spinal MRG'de, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens lezyonların görülmesi TM tanısı koydurur; ancak etiyoloji için mutlaka enfeksiyöz olan ve olmayan etkenler için testlerin yapılması gerekir¹⁵. Nörotoksokariyazın radyolojik bulgularının incelendiği bir çalışmada, nispeten kısa segmental tutulum ve lezyonların migrasyon göstermesinin, toksokara miyeliti için karakteristik olabileceği bildirilmiştir²⁰. Bir başka çalışmada ise, lezyonların en sık üst dorsal segmentlerde lokalize olduğu vurgulanmıştır¹⁵. Bizim olgumuzda da lezyonlar üst dorsal segmentte tespit edilmiş ve geçirilen ataklarda spinal lezyonlarda migrasyon saptanmıştır.

Tedavide albendazol ve kortikosteroidin birlikte kullanımı (albendazol 2x400 mg/gün, oral, 4 hafta süreyle; metilprednizolon 1 mg/kg başlanıp yavaş yavaş azaltılarak, 4 hafta süreyle) önerilmektedir. Albendazol, diğer antihelmintik ilaçlara göre kısmen daha etkili ve daha iyi tolere edilebilir gibi görünmektedir; BOS'a geçiş serum seviyesinin %40'ı dolayındadır. Kortikosteroidlerin ise, antihelmintik tedavi sırasında oluşacak Herxheimer benzeri reaksiyonu önlemek amacıyla verilmesi gerektiğine inanılmaktadır. Ayrıca, antihelmintik tedaviye rağmen remisyona girmeyen, hatta progresyon gösteren olgularda, otoimmün olayların miyelit ataklarına sebep olduğu düşünülmektedir^{2,10-12,19}. Sonuç olarak, SSS tutulumu çok nadir görülmesine rağmen TM'nin ayırıcı tanısında toksokariyaz mutlaka akla gelmeli ve tanı için hem serum hem de BOS'da uygun serolojik testler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chen J, Zhou DH, Nisbet AJ, et al. Advances in molecular identification, taxonomy, genetic variation and diagnosis of *Toxocara* spp. *Infect Genet Evol* 2012; 12(7):1344-8.
2. Macpherson CN. The epidemiology and public health importance of toxocarosis: a zoonosis of global importance. *Int J Parasitol* 2013; 43(12-13): 999-1008.
3. Ollero MD, Fenoy S, Cuéllar C, Guillén JL, Del Aguila C. Experimental toxocarosis in BALB/c mice: effect of the inoculation dose on brain and eye involvement. *Acta Trop* 2008; 105(2): 124-30.
4. Finsterer J, Auer H. Neurotoxocarosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007; 49(5): 279-87.
5. Marx C, Lin J, Masruha MR, et al. Toxocarosis of the CNS simulating acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 69(8): 806-7.
6. Strupp M, Pfister HW, Eichenlaub S, Arbusow V. Meningomyelitis in a case of toxocarosis with markedly isolated CSF eosinophilia and an MRI-documented thoracic cord lesion. *J Neurol* 1999; 246(8): 741-4.
7. Fukae J, Kawanabe T, Akao N, et al. Longitudinal myelitis caused by visceral larva migrans associated with *Toxocara cati* infection: case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114(7): 1091-4.
8. Erdem Kivrak E, Sipahi OR, Korkmaz M, et al. A rarely seen cause of brain abscess: neurotoxocarosis. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48(3): 507-11.
9. Nicoletti A. Toxocarosis. *Handb Clin Neurol* 2013; 114: 217-28.
10. Helsen G, Vandecasteele SJ, Vanopdenbosch LJ. Toxocarosis presenting as encephalomyelitis. *Case Rep Med* 2011; 2011: 503913.
11. Goffette S, Jeanjean AP, Duprez TP, Bigaignon G, Sindic CJ. Eosinophilic pleocytosis and myelitis related to *Toxocara canis* infection. *Eur J Neurol* 2000; 7(6): 703-6.
12. Eberhardt O, Bialek R, Nägele T, Dichgans J. Eosinophilic meningomyelitis in toxocarosis: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107(5): 432-8.
13. Othman AA, Bruschi F, Ganna AA. Helminth parasitic infections of the central nervous system: a diagnostic approach. *J Egypt Soc Parasitol* 2014; 44(1): 55-70.
14. Vidal JE, Sztajn bok J, Seguro AC. Eosinophilic meningoencephalitis due to *Toxocara canis*: case report and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69(3): 341-3.
15. Jabbour RA, Kanj SS, Sawaya RA, Awar GN, Hourani MH, Atweh SF. *Toxocara canis* myelitis: clinical features, magnetic resonance imaging (MRI) findings, and treatment outcome in 17 patients. *Medicine* 2011; 90(5): 337-43.
16. Fillaux J, Magnaval JF. Laboratory diagnosis of human toxocarosis. *Vet Parasitol* 2013; 193(4): 327-36.
17. Singer OC, Conrad F, Jahnke K, Hattingen E, Auer H, Steinmetz H. Severe meningoencephalomyelitis due to CNS-Toxocarosis. *J Neurol* 2011; 258(4): 696-8.
18. Dauriac-Le Masson V, Chochoy F, Demeret S, Pierrot-Deseilligny C. *Toxocara canis* meningomyelitis. *J Neurol* 2005; 252(10): 1267-8.
19. Moreira-Silva SF, Rodrigues MG, Pimenta JL, Gomes CP, Freire LH, Pereira FE. Toxocarosis of the central nervous system: with report of two cases. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(2): 169-74.
20. Lee IH, Kim ST, Oh DK, et al. MRI findings of spinal visceral larva migrans of *Toxocara canis*. *Eur J Radiol* 2010; 75(2): 236-40.