

Eozinofilia – factor trigger pentru tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară la un pacient cu trombofilie

Marilena Constantin¹, Gabriel Zamfirescu¹, Cristina Voinea¹, Sorin Constantinescu¹

Fundația „Victor Babeș”, București, România

REZUMAT

Introducere. Infiltratele pulmonare și eozinofilia reprezintă un grup heterogen de afecțiuni determinate de factori intrinseci și extrinseci. Factorii extrinseci reprezentați de medicație sau agenți infecțioși declanșează un răspuns eozinofilic imun. Raportăm cazul unui pacient de 53 ani, bărbat, cu infiltrat pulmonar și eozinofilie, secundare infecției cu *Toxocara canis*, care a fost diagnosticat cu tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară la o lună de la diagnosticul infecției cu *Toxocara canis*. Investigațiile ulterioare au arătat prezența statusului procoagulant.

Prezentarea cazului. În martie 2015, pacientul, în vârstă de 53 ani, s-a prezentat la consultație pentru durere intensă la nivelul toracelui posterior accentuată de inspir profund. Examenul clinic a fost în limite normale, dar tomografia computerizată fără substanță de contrast efectuată în urgență a arătat infiltrat pulmonar la baza plămânului stâng cu reacție pleurală. Analizele de sânge au indicat leucocite la limita superioară, eozinofilie (21,5%, 2.050/mm³) și sindrom inflamator. Investigațiile pentru eozinofilie au arătat reacție pozitivă pentru *Toxocara canis*. Se începe tratamentul cu Albendazol 800 mg/zi cu răspuns favorabil. La interval de o lună, pacientul se prezintă pentru durere la nivelul gambei drepte. Testul pentru D-Dimer a fost intens pozitiv, ecografia Doppler venos confirmă diagnosticul de tromboză venoasă profundă, iar tomografia computerizată cu substanță de contrast a descris embolie pulmonară. Pacientul a început tratamentul anticoagulant. A efectuat analizele de trombofilie care au fost pozitive pentru MTHFR A 1298C homozigot și gena PAI1 675.

Discuții. Infecțiile cu helminți se asociază cu eozinofilie. Helminții care migrează spre viscere, cum este și cazul *Toxocara canis*, produc răspuns eozinofilic înalt. Întrebarea la care am încercat să răspundem a fost dacă eozinofilia a fost responsabilă pentru tromboze sau a reprezentat doar un factor de risc. Întrucât două teste genetice pentru trombofilie au fost pozitive (MTHFR A 1298C homozigot și gena PAI1 675), s-a considerat apariția trombozei venoase și a emboliei pulmonare în contextul statusului procoagulant al pacientului.

Concluzii. Acest caz clinic subliniază implicarea eozinofiliei ca factor trigger pentru embolia pulmonară și tromboza venoasă profundă.

Cuvinte cheie: eozinofilie, tromboză venoasă, infecție cu *Toxocara canis*

INTRODUCERE

Infiltratele pulmonare și eozinofilia reprezintă un grup heterogen de afecțiuni determinate de factori intrinseci și extrinseci. Factorii extrinseci reprezentați de medicație sau agenți infecțioși declanșează un răspuns eozinofilic imun. Raportăm cazul unui pacient de 53 ani, bărbat, cu infiltrat pulmonar și eozinofilie secundare infecției cu *Toxocara canis*, care a fost diagnosticat cu tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară la o lună de la inițierea tratamentului pt. toxocarioză. Investigațiile ulterioare au arătat prezența statusului procoagulant.

PREZENTAREA CAZULUI

În martie 2015, un pacient în vârstă de 53 ani, de sex masculin, se prezintă la consultație pentru durere toracică posterioară intensă accentuată de inspir profund. Examenul clinic a descris pacient normoponderal, cu examen pulmonar în limite normale, fără febră, TA = 120/70 mmHg, AV = 75/min, ritmic.

Analizele de sânge au arătat leucocite la limita superioară a normalului cu hipereozinofilie (21,7%, 2.050/mm³) și sindrom inflamator (VSH = 16 mm/h, CRP = 5,24 mg/dl, fibrinogen 536 mg/dl). Tomografia computerizată fără contrast, efectuată

în urgență, a descris infiltrat pulmonar la baza toracelui stâng cu reacție pleurală.



FIGURA 1. Infiltrat pulmonar stâng

S-a recomandat bronhoscopie cu lavaj, dar pacientul a refuzat. S-a inițiat tratament antibiotic (chinolone) și s-a investigat eozinofilia. Întrucât testul Western Blot pentru *Toxocara canis* a fost pozitiv, s-a început tratamentul cu Albendazol 800 mg/zi timp de 3 săptămâni, cu răspuns favorabil la tratament. Examenul oftalmologic, efectuat în aprilie 2015, a fost normal.

În aprilie 2015, pacientul se prezintă pentru o nouă consultație cu durere la nivelul gambei drepte. Testul pentru D-Dimer a fost intens pozitiv, iar ecografia Doppler vene membre inferioare a descris

tromboză venoasă profundă. Pacientul a fost internat, iar tomografia computerizată cu substanță de contrast a descris embolie pulmonară dreaptă. S-a început tratamentul anticoagulant.

Pacientul a repetat tomografia computerizată în mai 2015. S-au constatat rezoluția emboliei pulmonare, absența infiltratului pulmonar stâng, prezența unor leziuni de fibroză la nivelul plămânului stâng.

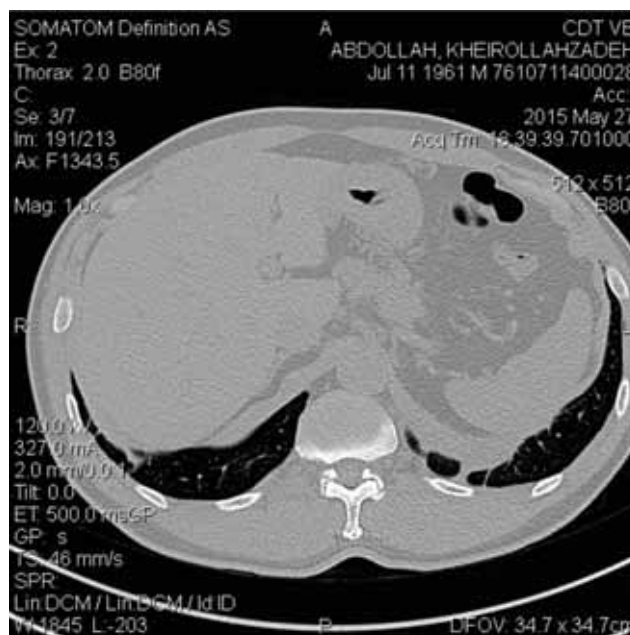
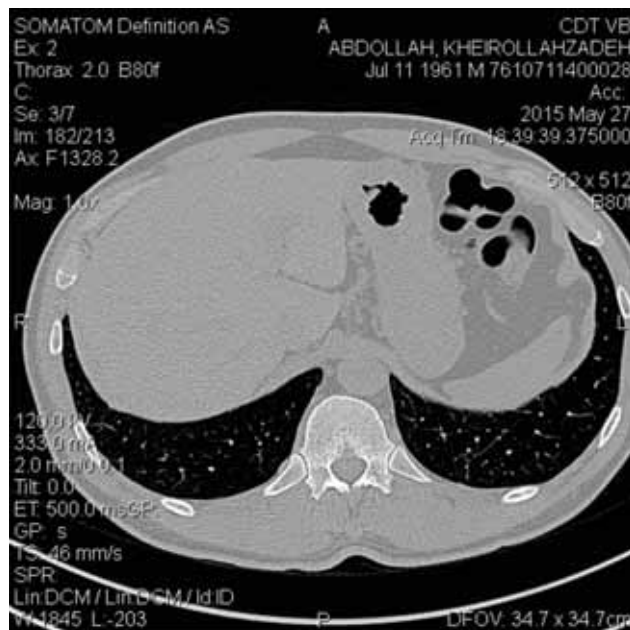


FIGURA 2. Rezoluția infiltratului pulmonar

Ecografia Doppler de vene membre inferioare a fost nemodificată față de precedentă.

Consultul de hematologie și analizele de trombofilie au arătat prezența mutațiilor genetice MTHFR și PAI1 675.

DIAGNOSTIC

Toxocaroză
Embolie pulmonară
Tromboză venoasă profundă femuropoplitee dreaptă
Trombofilie

TABELUL 1. Istoric caz

DATA	ANALIZE/INVESTIGAȚII
24 Mar e	Hb= 15,8g/dl; Ht = 46,6%; L = 9.460/ mm ³ ; eo= 21,7% (2.050/ mcl); T = 232.000/ mm ³ ; VSH = 16 mm/h; fib = 536 mg/dl; CRP = 5,24 mg/dl CT torace na v: infiltrat posterobazal plămân stâng cu reacție pleurală și scizurită stângă
03 Aprilie	Spirometrie normal IgE > 500 ui/ml; WB Toxocara canis pozi v; WB Fasciola hepa ca nega v
05 Aprilie	Ecocardiografie: normal An Toxoplasma IgM nega v; an Toxoplasma IgG posi v
06 Aprilie	Hb= 15,6 g/dl; Ht = 45,6%; L = 8.400/mm ³ ; Eo= 19% (1.600/mm ³); T = 253.000/ mm ³ ; CRP = 0,8 mg/dl HIV nega v; an Aspergillus nega v uree, crea nină normal
21 Aprilie	Ex. pneumologie: Pneumonie stângă cu eozinofilie. Toxocaroză. Recomandare: bronhoscopie cu lavaj
29 Aprilie	D-dimer = 4.778 ng/ml pozi vi Spitalizare: Embolie pulmonară.Tromboză venoasă profundă dreaptă. Varice membre inferioare. Toxocaroză. Gastrită cronică. CT torace cu contrast: embolie pulmonară dreaptă Recomandări: tratament an coagulant
08 Mai	L = 6.750/mm ³ ; eo = 6,1% (416/mcl); Hb = 14,5 g/dl; Ht = 42%; T= 284.000/ mm ³ ; D-dimer = 1.117 ng/ml;
12 Mai	Fct. V Leiden nega v; fct II G 20210 A nega v; homozigot pozi v genele MTHFR A 1298C homozigot și gena PAI1 675.
21 Mai	D-dimer 342 ng/ml
26 Mai	Ecografie Doppler vene membre inferioare: Tromboză venoasă profundă venă femuropoplitee dreaptă
27 Mai	Rezoluția emboliei pulmonare; modificări de fibroză posterobazal plămân stâng.

DISCUȚII

Infiltratele pulmonare asociate cu eozinofilia sunt descrise în literatură pentru un grup heterogen de afecțiuni determinate de factori extrinseci și intrinseci.

Cauze de infiltrate pulmonare cu eozinofilie (1)

Idiopatic:

- sindrom Löffler
- eozinofilia pulmonară (acută, cronică)
- sindrom hipereozinofilic idiopatic

Secundare:

- medicamentoase (expunere la iod, aspirina, sulfamidele, nitrofurantoin, peniciline, cefalosporine)
- **infecțioase (fungice, parazitare: schistosomiaza 50%, ascarizii, Toxocara canis)**
- aspergiloza bronhopulmonară alergică
- bolile vasculare de colagen
- tumori

Vasculite eozinofilice

- sindrom Churg-Strauss

Studiul literaturii de specialitate a evidențiat ipoteze (3) care ar putea explica relația **eozinofili-tromboze**. În primul rând, eozinofilul eliberează factori eozinofilici: **proteina bazică majoră (MBP)** care afectează stratul lipidic al membranei celulare, crește permeabilitatea acesteia, induce leziuni endoteliale; **peroxidaza eozinofilică (EPO)** are efect citotoxic; **proteina cationică eozinofilică (ECP)** induce leziune endotelială; **factorul de activare plachetar** induce activarea plachetelor. În al doilea rând, eozinofilele stochează și exprimă pe suprafață factori tisulari. În al treilea rând, eozinofilele exprimă ligandul CD40, implicat în inițierea și progresia trombozei.

În infecțiile cu helminți, eozinofilia poate atinge niveluri foarte mari ca răspuns al organismului gazdă, în special pentru helminții care migrează spre viscere.

În cazul prezentat, eozinofilia a fost indusă de infecția cu *Toxocara canis*. Nu știm exact cum a contactat pacientul această infecție, dar, deși locuiește în mediu urban, se deplasează periodic în mediu rural.

Prevalența globală a infecției cu *Toxocara canis* nu este cunoscută, dar crește la peste 40% în unele țări (CDC). Este mai ridicată în comunitatea rurală. *Toxocara canis* infectează cățelii. În intestinul subțire, oul de parazit eliberează larva care migrează spre ficat, plămân, trahee. Manifestările clinice pentru larva migrans visceralis implică plămânul (32-44%), ficatul și splina. Manifestările neurologice și afectarea oculară sunt rare (2).

Diagnosticul se confirmă prin testul ELISA (IgM) (2).

Particularitatea cazului este reprezentată de debutul atipic pneumonia like, cu durere toracică intensă și infiltrat pulmonar descris la tomografia computerizată toracică, fără febră sau tuse. Prezen-

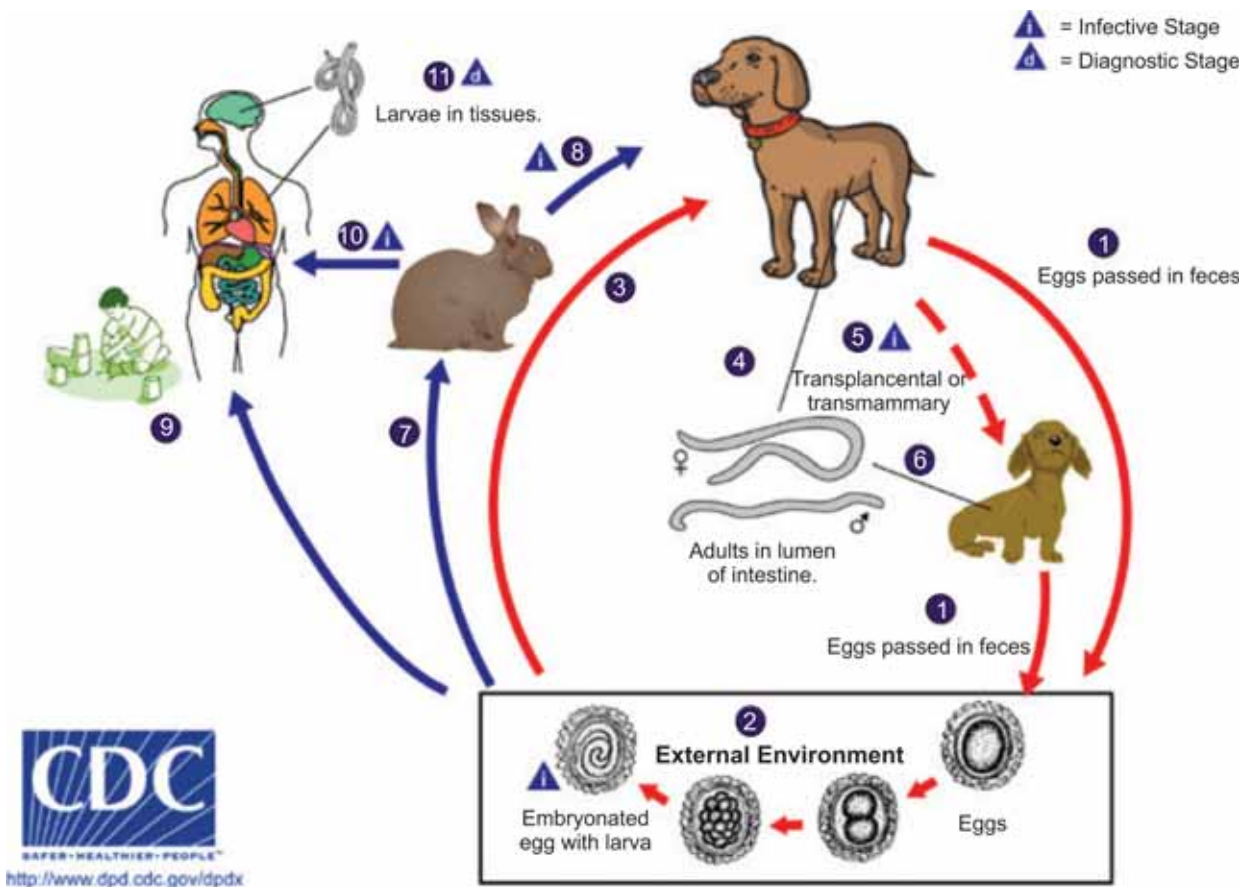


FIGURA 3. Life Cycle

Sursa: Centers for Disease Control and Prevention

ța eozinofiliei a impus efectuarea analizelor de parazitologie.

Tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară au fost diagnosticate în timpul evoluției afecțiunii parazitare. Întrebarea pe care ne-am adresat-o a fost dacă eozinofilia a fost responsabilă de apariția trombozei sau a reprezentat factorul trigger. Întrucât două teste genetice de trombofilie au fost pozitive (MTHFR A 1298C homozigot și gena PAI1 675), considerăm tromboza în contextul statusului procoagulat al pacientului. Literatura de specialitate (4) descrie implicarea mutațiilor descrise în creșterea riscului de tromboză venoasă profundă.

EVOLUȚIE

După tratamentul cu Albendazol, infiltratul pulmonar a dispărut și s-a constatat scăderea numărului de eozinofile și a valorilor IgE.

La momentul actual, pacientul este sub tratament anticoagulant cu warfarină (s-a încercat apixaban, dar s-a observat creșterea enzimelor hepatice). Pacientul este clinic normal, cu analize de sânge cu valori normale. Va fi supravegheat în continuare.

CONCLUZII

Infecția cu *Toxocara canis* a indus hipereozinofilie, care a reprezentat factor trigger pentru tromboza venoasă și embolia pulmonară la un pacient de 53 ani și a evidențiat statusul procoagulant al pacientului.

Conflict of interest: none declared
Financial support: none declared