

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Infeção por *Loa loa* – diagnóstico raro em Portugal

Loa loa infection – a rare diagnosis in Portugal

/ S. M. Santos¹ / J. Alves² / S. Peres³
/ F. Borges⁴ / K. Mansinho⁵

¹ Interna do complementar de Medicina Interna;

² Interno do complementar de Infeciologia;

³ Assistente hospitalar de Infeciologia;

⁴ Assistente hospitalar graduado de Infeciologia;

⁵ Chefe de serviço de Infeciologia / Diretor do Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical.

Serviço de Medicina II, Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical, Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Portugal

Correspondência:

Sofia Marques Santos

Morada: Rua Da Junqueira, nº 126,

1349-019 Lisboa

Telefone: 210432577

Fax: 210432582

e-mail: sofiamarques@yaho.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em

27/08/2015

Artigo aceite para publicação em

07/10/2015

/ Resumo

O nemátodo *Loa loa*, presente em África, é uma causa rara de eosinofilia nos países desenvolvidos, mas de importância crescente devido ao mundo globalizado em que vivemos.

Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, 57 anos, sem medicação habitual, que é referenciado à consulta de Infeciologia por eosinofilia persistente. Com várias deslocações à República Democrática do Congo, refere a ocorrência de múltiplas picadas por um tabanídeo cerca de um ano e meio antes da ida à consulta. Sete meses antes, inicia edema migratório pruriginoso, que se localizava junto às grandes articulações dos membros. Analiticamente apresentava leucocitose ($19 \times 10^9/L$), com 35,1% de eosinófilos ($6,67 \times 10^9/L$). A pesquisa de microfilárias no sangue foi negativa (2 amostras), mas com serologia para filárias positiva. Foi internado com o diagnóstico de infeção por *Loa loa* e iniciou terapêutica com dietilcarbamazina, que cumpriu durante 21 dias sem intercorrências. Cinco meses depois, apresentava completa normalização do leucograma (eosinófilos 3,3%; $0,39 \times 10^9/L$) e sem recidiva do quadro clínico. Este caso demonstra a importância de uma história clínica detalhada, com necessidade de recuar a eventos ocorridos anos antes para conseguir chegar ao diagnóstico de uma parasitose raramente encontrada nos países desenvolvidos.

Palavras-chave: *Loa loa*, eosinofilia, microfilárias.

/ Abstract

The nematode *Loa loa*, present in Africa, is a rare cause of eosinophilia in developed countries, but increasingly important due to the globalized world we live in. The authors describe the case of a male patient, 57, with no usual medication, which is referenced to Infectious diseases consultation by persistent eosinophilia. With several trips to the Democratic Republic of Congo, he refers the occurrence of multiple stings by tabanidae a year and a half before going to the appointment. Seven months earlier, it starts prickly migratory edema, which was located next to the large joints of the limbs. Analytically he has leukocytosis ($19 \times 10^9/L$) with 35.1% eosinophils ($6,67 \times 10^9/L$). The microfilariae research in the blood was negative (2 samples), but with positive serology for filaria. He was admitted with the diagnosis

*of infection by *Loa loa* and started therapy with diethylcarbamazine, completed in 21 days without complications. Five months later, he showed complete normalization of white blood cell count (eosinophils 3.3; 0,39 x10⁹/L) and no recurrence of the clinical picture.*

This case demonstrates the importance of a detailed clinical history, requiring to go back to events that occurred years earlier to make it to the diagnosis of a parasitic disease rarely found in developed countries.

Keywords: *Loa loa, eosinophilia, microfilariae.*

/ Introdução

O nemátodo *Loa loa* encontra-se presente apenas no continente africano, numa região limitada, compreendida entre o Benin (a oeste), Sudão e Uganda (a este), Zâmbia (a sul) e 10° de latitude (a norte).¹ Acredita-se que este parasita afete cerca de 3 a 13 milhões de pessoas² e a infeção ocorre após a inoculação de larvas através da pele após a picada de moscas do género *Chrysops* (tabanídeos).³ O desenvolvimento até atingir a fase adulta pode levar vários meses (6 a 12) e o verme adulto pode sobreviver até 17 anos,³ permanecendo no tecido subcutâneo e não sofrendo replicação.⁴ As fêmeas dão origem às microfírias, que migram através do sistema linfático e entram ocasionalmente na corrente sanguínea, habitualmente durante o período diurno, altura em que podem ser detetadas diretamente numa amostra de sangue.⁴ Estas após serem ingeridas pelo vetor, terminam o seu desenvolvimento em larvas, completando o ciclo de vida.⁴

Apesar do elevado número de pessoas afetadas, raramente são detetados casos noutras continentes, estando estes associados a casos importados, quer seja através da imigração ou turismo.⁵ Em muitos casos a infeção é assintomática, o que dificulta a melhor caracterização epidemiológica desta entidade nosológica.⁶ Uma das principais manifestações clínicas é a presença dos edemas de Calabar, angioedema transitório e migratório, com a duração de 2 a 4 dias, frequentemente localizado junto às articulações dos membros superiores e causados por uma reação de hipersensibilidade à passagem do parasita adulto.⁶ Este pode migrar ainda no tecido subconjuntival, sendo nessa altura diretamente visualizado, causando edema e prurido transitórios, não deixando quaisquer sequelas locais.⁶ Os doentes podem também apresentar-se com urticária, prurido ou asma. Estas alterações podem surgir cerca de 5 meses após a inoculação, mas existem casos descritos com vários anos de intervalo.⁴ A forma de apresentação pode diferir entre os residentes e os não residentes

nas áreas afetadas. Os primeiros tendem a apresentar prurido, microfírias em elevada quantidade no sangue periférico e passagem do nemátodo na região subconjuntival, enquanto os não residentes habitualmente apresentam edemas de Calabar e uma menor probabilidade de deteção de microfilarémia.⁷ Podem ocorrer complicações como a cardiomiopatia, nefropatia e encefalopatia, sendo estas mais frequentes nos doentes com parasitemias elevadas.⁶

/ Caso clínico

Os autores descrevem o caso clínico de um doente do sexo masculino, 57 anos, com história prévia de hipercolesterolemia e hábitos tabágicos de 68 Unidades Maço Ano, não se encontrando sob nenhuma medicação. Natural de Portugal, encontrava-se por motivos profissionais desde há dois anos a residir na região ocidental de África (Angola e República Democrática do Congo).

Em aparente bom estado de saúde até 18 meses antes da ida à consulta de Infeciologia, altura em que se encontrava na floresta tropical de Maiombe, reserva natural com vegetação densa, partilhada entre Angola, a República Democrática do Congo, a República do Congo e a República do Gabão, onde é picado múltiplas vezes no membro superior direito por uma mosca da família *Tabanidae*, com reação inflamatória local exuberante mas autolimitada, não tendo recorrido a nenhum serviço de saúde. Onze meses depois, inicia prurido e edema da mão direita, sem alterações da temperatura, coloração ou evidência de picadas ou mordeduras. Algumas semanas após aparecimento das alterações ao nível da mão direita, surge edema pruriginoso, migratório, junto às grandes articulações dos quatro membros (cotovelos, punhos, joelhos e tornozelos), com a duração de três dias em cada localização. É avaliado em consulta médica, onde é detetada pela primeira vez a presença de eosinofilia (desconhecem-se valores), tendo sido medicado com mebendazol e cotrimoxazol, sem

melhoria. É posteriormente enviado a consulta de Pneumologia, onde é pedida tomografia computadorizada torácica (mostrou enfisema centrilobular) e provas de função respiratória (evidenciaram alteração ventilatória moderada do tipo obstrutivo). É excluído o diagnóstico de pneumonia eosinofílica e é enviado à consulta de Infeciologia para prosseguir estudo etiológico.

Na avaliação inicial em consulta, o doente refere a permanência de edemas migratórios, mialgias ao nível dos membros inferiores e gonalgia. Do exame objetivo salientava-se apenas a presença de tumefação localizada junto ao cotovelo direito, na sua superfície flexora, sem presença de calor ou rubor (Figura 1). Analiticamente destacava-se a presença de leucocitose - $19 \times 10^9/L$ com 35,1% de eosinófilos ($6,67 \times 10^9/L$), proteína C reativa negativa ($<0,29\text{mg/dL}$), sem alterações da função renal e hepática, bem como da imunofenotipagem do sangue periférico. O estudo da autoimunidade foi negativo para anticorpos antinucleares, anticorpos anti *DNA* de cadeia dupla, anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos, antígenos nucleares extraíveis e fator reumatóide. A pesquisa de *Plasmodium* e *Trypanossoma* no esfregaço de sangue periférico foi negativa, bem como as serologias para o vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite B e C. No exame parasitológico das fezes não foram

detetados agentes patogênicos. Foi pedida a pesquisa de microfilárias diurnas no sangue (que foi negativa em 2 ocasiões) e serologia para filárias, que foi positiva (através de ensaio imunoenzimático, com imunoglobulina G de 1,523, sendo o valor normal $<0,5$).

Foi internado com o diagnóstico de filariase (provável loíase) para iniciar terapêutica sob vigilância com dietilcarbamazina (DEC), com uma dose inicial de 50mg. No 2.º dia de internamento, aumentou-se a posologia para 150mg/dia (dividido em 3 tomas) e pela boa tolerância fez 100mg de 8 em 8 horas no terceiro dia. Teve alta ao quarto dia de internamento, medicado com DEC 600mg/dia (correspondendo a 8mg/kg/dia), durante 18 dias (totalizando 21 dias de terapêutica). Durante o internamento foi repetida por duas vezes a pesquisa de microfilárias no sangue, que foi novamente negativa.

Após término da terapêutica, foi reavaliado em consulta, apresentando-se assintomático (sem mialgias ou novos episódios de edema periarticular) e com diminuição marcada da eosinofilia (10,2%; $1,3 \times 10^9/L$). Cinco meses após terapêutica, repetiu hemograma que mostrava a completa normalização do leucograma (eosinófilos 3,3%; $0,39 \times 10^9/L$), sem recidiva do quadro clínico.



Figura 1 – Presença de edemas de Calabar, junto ao cotovelo direito, na sua superfície flexora.

/ Discussão

Este caso salienta a dificuldade no diagnóstico diferencial de eosinofílias em doentes provenientes de climas tropicais. Adicionam-se à lista etiológica numerosos agentes infecciosos raramente detetados nos países desenvolvidos e como tal poucas vezes equacionados pela maioria dos médicos ocidentais. Muitas vezes designadas como doenças tropicais negligenciadas pela fraca atenção que despertam por parte das autoridades sanitárias locais e internacionais, causam no entanto elevada morbidade e mortalidade (nomeadamente na África subsariana).⁷ As filaríases (loíase, oncocercose e filaríases linfáticas) são um dos exemplos, cujo risco de transmissão está diretamente relacionado com o tempo de exposição a vetores.⁸

Num doente com eosinofilia, a colheita de uma história clínica detalhada é essencial, sendo imperativo questionar o doente não só sobre viagens recentes, mas também incidir sobre acontecimentos anos antes. Na infecção por *Loa loa* pode existir um hiato de tempo importante (entre 5 meses e vários anos) entre a infeção e as manifestações da doença.⁴ Neste caso clínico, a picada pelo vetor ocorreu 18 meses antes da nossa primeira avaliação e 11 meses antes do aparecimento dos primeiros sintomas.

O teste recomendado para o diagnóstico de loíase é a deteção de microfilárias num esfregaço de sangue periférico.⁴ Estas, libertadas pela fêmea adulta, encontram-se no sangue periférico durante o período diurno, com valores máximos de parasitemia entre as 10 e as 14h.⁴ Os sintomas estão geralmente associados à presença e migração do verme adulto nos tecidos. Embora as microfilárias não estejam associadas às manifestações clínicas, podem contribuir para complicações aquando do tratamento.⁶ Em alguns doentes a sua pesquisa é persistentemente negativa (loíase oculta). O mesmo pode ser devido a: colheita de sangue fora da periodicidade habitual, infeção apenas por um adulto macho ou níveis baixos de parasitemia que não permitem a sua deteção (embora a utilização de técnicas de concentração possa ultrapassar este último ponto).^{4,5} Após a deteção das microfilárias, deve-se proceder à sua quantificação, pela implicação que tal valor tem na terapêutica, nomeadamente probabilidade de ocorrerem complicações e na decisão do fármaco a utilizar.⁴

A identificação do verme adulto, habitualmente após a sua extração do tecido subconjuntival, também é diagnóstica, embora seja sempre necessário complementar o estudo com a pesquisa e quantificação das microfilárias em sangue periférico (pela implicação na decisão terapêutica).⁴ Nos doentes com loíase oculta, o diagnóstico é apoiado através da pesquisa de anticorpos, por ensaios imunoenzimáticos ou por imunoelctrodiffusão.⁴ A serologia apresenta elevada sensibilidade, mas menor especificidade, já que não permite a distinção entre os diferentes agentes de filaríase nem a confirmação de infeção ativa (apenas a demonstração da exposição).⁹ Em doentes com sintomatologia e história epidemiológica compatíveis, a pesquisa de anticorpos é

suficiente para o diagnóstico, tal como aconteceu no caso clínico descrito. A área geográfica de onde o doente provinha, bem como a presença de edemas de Calabar levaram à suspeição de infeção por *Loa loa*, sendo este diagnóstico apoiado pela positividade da serologia.

Em relação ao tratamento, existem atualmente 3 fármacos que podem ser utilizados: dietilcarbamazina (DEC), ivermectina e albendazol. Destes, a terapêutica de primeira linha é a DEC, por ser a única que apresenta efeito comprovado sobre os parasitas adultos e sobre as microfilárias, estando associada a uma resolução mais rápida das manifestações clínicas.^{4,10} Os efeitos adversos após o início da terapêutica com a DEC são devidos à reação imunológica causada pela rápida destruição das microfilárias e são mais severos em doentes com parasitemias elevadas, mas podem ocorrer em doentes amicrofilaremicos.¹¹ As manifestações mais frequentes são o prurido, febre, urticária, asma, angioedema e distúrbios gastrointestinais, que habitualmente cedem com a utilização de anti-histamínicos e corticoides.^{11,12} Em casos mais graves pode surgir encefalite e choque. A encefalite ocorre habitualmente com contagem superior a 30 000 microfilárias/mL de sangue, em que a terapêutica com DEC (e também com a ivermectina) pode causar a passagem destas para o líquido céfalo raquidiano, originando inflamação local e manifestando-se com cefaleia, insónia ou depressão do estado de consciência, podendo culminar na morte do doente.^{12,13} É essencial que o tratamento seja iniciado em ambiente hospitalar, sob vigilância apertada.¹¹ A ivermectina não apresenta atividade contra os parasitas adultos, causando apenas destruição das microfilárias por mecanismos ainda não totalmente compreendidos, com efeitos adversos semelhantes à DEC.¹⁰ O albendazol, sem reações imunológicas descritas mas com resposta clínica mais lenta, tem um efeito sobre os vermes adultos e interrompe a formação de novas microfilárias (embora não as elimine por completo). É habitualmente bem tolerado e utilizado nos casos refratários à terapêutica com DEC (cerca de 10 a 25% dos casos) ou numa fase inicial para diminuição da microfilaremia.^{4,10} É usado na dose de 200 mg 2 vezes por dia durante 21 dias.⁴

/ Conclusão

A infeção por *Loa loa* é raramente detetada em Portugal. Salienta-se assim a importância de uma história clínica detalhada para a obtenção do diagnóstico, podendo haver a necessidade de recuar vários anos para identificação da exposição. De ressaltar a maior dificuldade diagnóstica em doentes não residentes em áreas endémicas pela elevada percentagem de loíases ocultas que apresentam, o que pode fazer adiar o diagnóstico. A terapêutica acarreta inúmeros riscos, ligados à reação imunológica provocada pela morte das microfilárias, devendo por isso ser iniciada em ambiente hospitalar, sob vigilância apertada.

/ Bibliografia

1. Boussinesq M, Gardon J. Prevalences of Loa loa microfilaraemia throughout the area endemic for the infection. *Ann Trop Med Parasitol* 1997 Sep; 91(6):573-89.
2. Fernández-Soto P, Mvoulouga PO, Akue JP, Abán JL, Santiago BV, Sánchez MC et al. Development of a highly sensitive loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method for the detection of Loa loa. *PLoS One*. 2014 Apr 10; 9(4): e94664. Acessível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094664>
3. Cho HY, Lee YJ, Shin SY, Song HO, Ahn MH, Ryu JS. Subconjunctival Loa loa with Calabar Swelling. *J Korean Med Sci*. 2008 Aug;23(4):731-3.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites – Loiasis: Resources for Health Professionals. 2015. Acessível em <http://www.cdc.gov/parasites/loiasis/epi.html>
5. Passos RM, Barbosa CP, Almeida JS, Ogawa GM, Camargo LM. Subconjunctival Loa loa worm: first case report in Brazil. *Arq Bras Oftalmol*. 2012 Jan-Feb;75(1):67-70.
6. Sgrelli A, De Socio GV, Papili R, D'Annibale ML, Baldelli F. Loa loa filariasis in Italy: review of the literature with a clinical report. *Infez Med*. 2011 Sep;19(3):147-51.
7. Feasey N, Wansbrough-Jones M, Mabey DC, Solomon AW. Neglected tropical diseases. *Br Med Bull*. 2010;93:179-200.
8. Kazura J. Tissue Nematodes, Including Trichinellosis, Dracunculiasis, and the Filariases. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. London: Churchill Livingstone; 2009. p. 3587-94.
9. Lammie PJ, Weil G, Noordin R, Kaliraj P, Steel C, Goodman D et al. Recombinant antigen-based antibody assays for the diagnosis and surveillance of lymphatic filariasis – a multicenter trial. *Filaria J*. 2004 Sep 3;3(1):9.
10. Metzger W. and Mordmuller B. Loa loa—does it deserve to be neglected? *Lancet Infect Dis*. 2014 Apr;14(4):353-7.
11. Boussinesq M. Loiasis: New Epidemiologic Insights and Proposed Treatment Strategy. *J Travel Med*. 2012 May-Jun;19(3):140-3.
12. Twum-Danso N. Loa loa encephalopathy temporally related to ivermectin administration reported from onchocerciasis mass treatment programs from 1989 to 2001: implications for the future. *Filaria J*. 2003 Oct 24;2 Suppl 1:S7
13. Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for Loa loa infection. *Lancet*. 1997 Jul 5; 350(9070):18-22..