

Tvö sjúkratilfelli: Ormur í auga og endurteknar bólgur á útlimum

Davíð Þór Bragason¹

María Soffía Gottfreðsdóttir¹

Birgir Jóhannsson²

Magnús Gottfreðsson^{2,3}

Höfundarnir eru öll læknar.

Augndeild¹, smitsjúkdómadeild Landspítala², læknadeild Háskóla Íslands³

Fyrirspurnum svarar Magnús Gottfreðsson, magnusgo@landspitali.is

Tilfelli 1

35 ára gömul kona frá Afríku leitaði til augnlæknis vegna óþæginda í auga. Hún hafði búið hér á landi í 6 ár, en hafði heim-sótt fæðingarland sitt hálfu ári áður og dvalist þar í tvo mánuði. Að morgni komudags tók hún eftir því að eitthvað virtist hreyfast í hægri auganu. Um var að ræða fyrirbæri sem hreyfðist eftir yfirborði augans og sást með berum augum. Augnlæknirinn staðfesti kvörtun konunnar og sendi hana á augndeild, þar sem strax var leitað ráða hjá smitsjúkdómalækni.

Undanfarið 5 til 6 ár hafði konan fundið fyrir þrota, útbrotum og kláða á útlimum, oft nálægt hnjám og úlnliðum. Þessi einkenni voru lotubundin, stóðu oftast yfir í fáeina daga en gengu síðan smám saman til baka. Konan hafði um árabíl leitað til fjölmargra lækna vegna þessa án þess að skýring fengist, en hafði meðal annars verið sett á barkstera og andhistamín með takmörkuðum árangri.

Konan var heilsuhaust að öðru leyti, en hún starfaði sem skólaliði og átti eitt heilbriggt barn.

Við skoðun varð ljóst að um lifandi orm var að ræða og náðist myndupptaka af honum á síma (myndband og mynd 1). Stærð ormsins var áætluð um 3 cm á lengd og 0,5 mm í þvermál út frá myndupptökunni. Augnskoðun var að öðru leyti eðlileg fyrir utan vægan roða í augnslímhúð. Konan var án tafar tekin inn á skurðstofu þar sem átti að fjarlægja orminn úr auganu, en þó náðist hann ekki þrátt fyrir að slímhúðin væri opnuð og vandlega leitad. Því var þess í stað tekið vefjasýni frá slímhúðinni og sent í vefjarannsókn, ásamt því að teknar voru blóðprufur sem sýndu væga aukningu á rauðkyrningum (eosinophilia; $0,6 \times 10^9/L$) og IgE mótefnum, 188 einingar/mL (<148 einingar/mL). Blóð sem tekið var í tvígang og litad með Giemsa-litun eftir þéttingu sýndi engin sníkjudýr. Þess var gætt að blóðtaka færi fram um hádegisbil til að hámarka líkur á að forlirfur (*microfilariae*) greindust, væru þær til staðar. Engin sníkjudýr greindust heldur í þvagi með sömu aðferð.

ÁGRIP

Lýst er tveimur tilfellum af lóasýki hjá konum búsettum hér á landi, 35 ára konu sem fæddist í Afríku og 31 árs konu sem hafði ferðast um Afríku. Þær leituðu til læknis vegna óþæginda frá auga. Við skoðun sást í báðum tilfellum ormur, um 3 cm á lengd og 0,5 mm á breidd, sem hreyfðist undir slímhúð augans. Báðar konurnar höfðu einnig einkenni frá útlimum: endurteknar lotubundnar bólgur og kláða, og vöðvaverki. Greiningin var í báðum tilfellum lóasýki með Calabar-bólgum á útlimum og meðferð með albendazóli og díetýlcarbamazíni leiddi til lækningar. Aukinnar árvekni er þörf gagnvart sýkingum sem hafa verið sjaldgæfar í okkar heimshluta hingað til.

doi.org/10.17992/ibl.2018.09.197

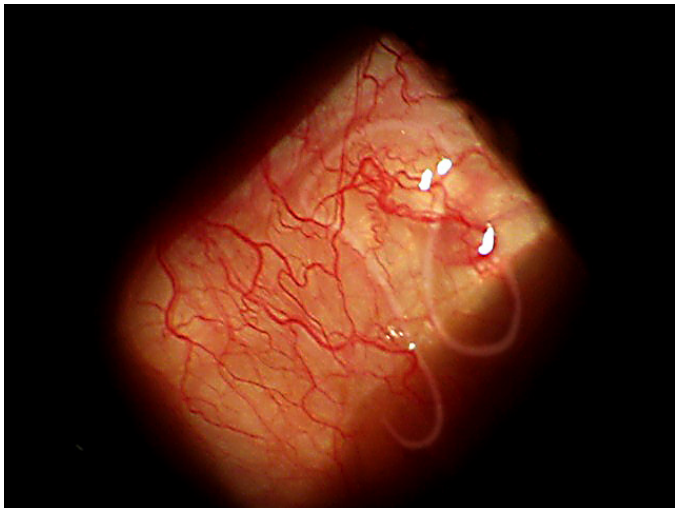
Niðurstöður mótefnaeininga fyrir *Filaria* (yfirað þráðorma) sem framkvæmdar voru á Statens Serum Institut í Kaupmannahöfn reyndust jákvæðar, en ónæmisglóbúlín G4 (IgG4) mæling, sértæk fyrir Loa loa, var neikvæð.

Tilfelli 2

31 árs gömul íslensk kona, sem ári fyrr hafði ferðast um Afríku í fjóra mánuði, var send á augndeild vegna gruns um orm undir slímhúð hægri auga. Í Afríku hafði hún sýkst af hornhimnubólgu af völdum svepps (*Aspergillus flavus*) í vinstra auga og einnig af malaríu og hafði fengið viðeigandi meðferð við því. Auk þess hafði hún af og til haft vöðvaverki í læri og framhandlegg. Við skoðun sást ormurinn á mynd 2 spriklandi undir slímhúð augans. Að öðru leyti var augnskoðun án athugasemda. Í ljósi reynslunnar af tilfelli 1, þar sem ormurinn náðist ekki vegna þess hve fljótur hann var að koma sér undan, var op klippt án tafar í slímhúðina og náðist ormurinn lifandi. Hann var sendur á sýkla- og veirufraeðideild þar sem hann var greindur sem fullorðinn Loa loa ormur. Blóðrannsókn sýndi hækkingu á rauðkyrningum ($2,7 \times 10^9/L$) og sermispróf fyrir *Trichinella spiralis* (purkormi) var jákvætt. Sermispróf fyrir *Schistosoma* (blóðögðuveiki) og *Toxocara* (spóluormi) voru neikvæð, en sermispróf fyrir þráðorminum *Strongyloides stercoralis* var á mörkum. Í endurteknum blóð-, hægða- og þvagsýnum fundust ekki forlirfur þráðorma.

Meðferð og afdrif

Að rannsókn og aðgerð lokinni voru sjúklingarnir meðhöndlaðir með sýkladreypandi og bólgueyðandi augndropum (dexametasón,



Mynd 1. *Loa loa* ormur undir slímhúð auga 35 ára konu. Mynd skerpt. Lengd orms um 3 cm.

oxýtetrasyklín og pólímýxín í tilfelli 1 og levófloxasín í tilfelli 2) og varð hvorug aftur vör við orm í auganu. Klínískt var talið ljóst að um lóasýkingu (*Loa loa*) væri að ræða og fékkst það staðfest í tilfelli 2 með tegundargreiningu á orminum á sýkladeild. Var meðferð ráðgerð í samræmi við það, en lyfin þurfti að sérpanta erlendis frá. Í tilfelli 1 var meðhöndlað með albendazóli 200 mg tvisvar á dag í þrjár vikur og síðan með díetýlkarbamazíni (DEC) í vaxandi skömmtum, 1-10 mg/kg/dag í þrjár vikur. Í tilfelli 2 var meðhöndlað með albendazóli einu sér í sama skammti í þrjár vikur, en það lyf er einnig virkt gegn *Trichinella* þráðormi, sem grunur var um að væri einnig til staðar, samanber sermispróf.

Í tilfelli 1 gerðu einkenni ekki vart við sig eftir að meðferð lauk. Við eftirlit tveimur vikum eftir upphaf meðferðar sagði konan að sér hefði sjaldan liðið betur, því að húðútbrot, bólgur og kláði á útlimum voru horfin.

Í tilfelli 2 hafði konan verið einkennalaus í 7 mánuði eftir lok meðferðar, þegar hún hafði aftur samband vegna gruns um lifandi orm undir húð á handlegg. Þá var enn til staðar hækkun á rauðkyrningum í blóði og fékk konan þá aftur meðferð með albendazóli 200 mg tvisvar á dag í þrjár vikur. Skömmu síðar flutti hún af landi brott þar sem hún greindist rúmu ári síðar með sýkingu af völdum þráðormsins *Strongyloides stercoralis*. Eftir meðferð með ivermectin gengu einkenni, sem og hækkun á rauðkyrningum í blóði og IgE, til baka.

Umræða

Hér er lýst fyrstu tveimur tilfellum af lóasýki, eða afrískum augn-ormi, sem okkur er kunnugt um á Íslandi. Með vaxandi fjölda innflytjenda og innlendra og erlendra ferðamanna frá fjarlægum slóðum er viðbúið að framandi sýkingar taki að reka á fjörur íslenskra lækna. Lóasníkillinn *Loa loa* er þráðormur sem berst í menn með biti dádýraflugug (*Chrysops spp.*, mynd 3) og er landlægur víða í Vestur- og Mið-Afríku. Talið er að 10 milljónir manna séu sýktar, en 30 milljónir eru útsettar fyrir sníklinum og vangreining algeng.^{1,2} Á vissum svæðum Afríku er algengi sýkingarinnar meðal íbúa meira en 40%.² Ferðamenn geta sýkst, en hættan er fremur lítil þar sem að sýkingarhættan er tengd því hversu lengi fólk er útsett.³



Mynd 2. *Loa loa* ormur sem fjarlægður var úr auga 31 árs konu.

L. loa smitast þegar dádýraflugur bíta fólk til blóðs, en við það berast lirlfur þráðorma á þriðja þroskastigi (*third stage filarial larvae*) í bitsárið. Þessar lirlfur þroskast síðan í fullorðna orma á þremur mánuðum. Fullvaxta ormar geta valdið sýkingareinkennum; þeir halda gjarnan til í undirhúð en geta ferðast um allan líkamann, þar með talið til augna. Eftir 6-12 mánuði taka hinir fullorðnu ormar að fjölga sér og geta losað mörg þúsund forlirlfur (*microfilariae*) í blóðrásina og við þessar aðstæður er stundum unnt að greina sýkinguna í blóðstroki, sem er mikilvæg greiningaraðferð. Forlirlfur halda mest til í lungum, en fara reglulega út í blóðrásina, mest um hádegisbil. Því er mikilvægt að blóðtaka fari fram á þeim tíma ef greina á forlirlfur í blóðstroki. Forlirlfur eru síðan teknar upp af flugum er þær bíta sýkta einstaklinga, en þar dveljast forlirlfur í 10-12 daga uns þær mynda þriðja stigs þráðormalirlfur; þannig er hringrás sýkingarinnar viðhaldið. Fullorðnir ormar í mönnum geta náð 20 ára aldri.⁴ Algengt er að fullvaxta kvenormur sé 5-7 cm á lengd og 0,3-0,5 mm á breidd, en karlormar eru að jafnaði helmingi minni. Dæmigerðan fullorðinn orm má sjá á mynd 2. Flestir hinna sýktu eru einkennalausir, en aðaleinkenni lóasýkingar eru tvenns konar og voru sjúklingarnir sem hér er lýst með þau bæði, annars vegar lotubundnar bólgur í undirhúð sem nefnast Calabar-bólgur (nefndar eftir borg í Nígeríu), hins vegar ormar sem hreyfast eftir yfirborði augans og valda hugarvíli, óþægindum og bólgusvörun.

Þegar einstaklingar sem ekki hafa áður myndað mótefni smitast á ferðalagi um svæði þar sem sýkingin er landlæg, geta þeir fengið ofnæmiseinkenni, svo sem ofsakláða (*urticaria*), Calabar-bólgur og jafnvel astma.^{5,6} Þessi einkenni geta varað árum saman eftir að svæðið hefur verið yfirgefið, enda geta fullorðnir ormar verið langlífir eins og áður er getið. Calabar-bólgur stafa af ofsabjúg (*angioedema*) sem talinn er stafa af ofnæmisviðbrögðum sem ormurinn kallar fram á ferðalagi sínu um líkamann. Þær geta komið fram hvar sem er, en algengast er að þær komi fram á útlimum eða andliti, oft í kjölfar fyrirboða sem er ýmist kláði eða verkur á svæðinu. Bólgurnar eru oftast roðalausar, þær geta þrýst á nálægar taugar og liði og standa gjarnan yfir í tvo til fjóra daga, stundum lengur. Ormarnir eru stundum kyrrir um hrið, en geta síðan hreyfst allhratt, meira en 1 cm á mínútu, eins og sjá má í myndbandi 1. Augneinkenni ganga til baka án fylgikvilla í



Mynd 3. Dádýrafluga (*Chrysops* spp.), smitbera lóasýki. Mynd af Wikipedia.

langflestum tilvikum og afar sjaldgæft er að ormurinn leiti inn í augnknöttinn.⁷

Aðrir sjaldgæfari fylgikvillar lóasýkingar eru meðal annars heilabólga, hjartavöðvakvilli og nýrnasjúkdómur með blóð- og prótínmigu. Flestir eru með hækkaða rauðkyrninga í blóði (*eosinophilia*) en einnig er algengt að hækkan mælist á heildarmótefnum og IgE. Greiningin er þó fyrst og fremst klínísk og byggir á að sjá og greina orminn, enda þótt fleiri atriði, svo sem nákvæm sögutaka, skoðun á blóðstroki þar sem stundum sjást forlirfur, og almennar blóðrannsóknir gegni einnig mikilvægu hlutverki.

Vert er að hafa í huga að fleiri þráðormar geta valdið augnsýkingum, svo sem *Onchocerca volvulus* sem veldur árblindu (*river blindness; onchocerciasis*), *Wuchereria bancrofti* og *Mansonella perstans*, en útlit þessara sníkla og líffræðileg hegðun er mismunandi.

Mikilvægt er að rugla ekki saman augneinkennum árblindu og lóasýki, þar sem árblindu er ein helsta orsök blindu af völdum smitsjúkdóms í heiminum, en lóasýki veldur ekki sjónskerðingu. Enn fremur er mikilvægt að greina samsýkingu (*co-infection*) af lóasýki og árblindu, þar sem það skiptir miklu máli við val á meðferð. Blóðvatnspróf geta komið að góðum notum, einkum meðal ferðamanna og þeirra sem eru brottfluttir af svæðum þar sem sýkingin er landlæg. Notagildið er hins vegar takmarkað meðal íbúa þar sem sýkingin er landlæg enda eru margir með mótefni og þau eru lengi greinanleg eftir lækningu. Nýrri aðferðir sem mæla IgG4

mótefni eru taldar vera sértækari (98%), en næmi aðferðarinnar er aðeins 56%⁸ eins og sást í okkar sjúklingi sem var með neikvæða niðurstöðu þrátt fyrir að ormurinn væri sjáanlegur.

Unnið er að þróun fleiri greiningarprófa, meðal annars sjálfvirkis sníklateljara (*LoaScope*) sem byggir á smásjárskoðun blóðs og tengist við snjallsíma til að greina sjúklinga hvar sem er utan heilbrigðisstofnana.⁹ Helsta notagildi sníklateljans felst þó ekki í greiningu á lóasýki sem slíkri, heldur í að greina þá sem hafa mikil magn *L. loa* forlirfa í blóði, en þeir einstaklingar eru í hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir ivermectin meðferðar þegar stórir hóp- ar fólks eru meðhöndlaðir á svæðum þar sem árblindu (*onchocerciasis*) eða filaveiki (*lymphatic filariasis, elephantiasis*) er landlæg (*mass drug administration*).

Kjörmeðferð við lóasýkingu er DEC, sem hefur góða virkni gegn þráðorminum á mismunandi þroskastigum, forlirfum sem fullorðnum ornum. Ef sníklafjöldi í blóði er hár geta aukaverkanir komið fram af meðferðinni og er því mælt með blóðstroki ásamt sníklatalningu áður en meðferð hefst. Ef sníklafjöldinn er mikill eða óþekktur, er mælt með að gefa fyrst meðferð með albendazóli í þrjár vikur eins og gert var í tilfelli 1.¹⁰ Sá annmarki er þó á meðferðinni að albendazól hefur minni virkni en DEC, það drepur aðeins fullorðna orma, en hefur minni aukaverkanir.¹ Hugsanlegt er að endurkoma einkenna í tilfelli 2 skýrist af því að albendazól hefur takmarkaða virkni gegn forlirfur (*microfilariae*) *L. loa*. Oftast er ekki fýsilegt að fjarlægja orminn vegna þess hversu hreyfanlegur hann er, en með því móti fæst þó nákvæm greining.

Forvarnir gegn lóasníklinum beinast fyrst og fremst að því að forðast flugnabit. Ekkert bóludefni er til, en talið er að mikil notkun á ivermektíni til að útrýma árblindu hafi átt sinn þátt í að draga úr útbreiðslu sýkingarinnar.¹ Einnig má íhuga lyfjagjöf með DEC, 300 mg vikulega, ef til dæmis er um að ræða Vesturlandabúa sem starfa tímabundið á svæðum þar sem sýkingin er útbreidd.

Lóasýking er ekki talin til vanrækra hitabeltissjúkdóma af Alþjóðaheilbrigðisstofnuninni,¹¹ en nýlegar rannsóknir benda þó til að sýkingunni fylgi aukin dánartíðni¹² og lagt hefur verið til að sjúkdómurinn verði talinn til þessara sjúkdóma.¹ Með auknum ferðalögum má gera ráð fyrir að sýkingar af ýmsum toga sem fæstir íslenskir læknar þekkja nema af afspurn muni í vaxandi mæli koma til þeirra kasta.¹³ Vert er að hafa slíka sjúkdóma í huga hjá sjúklingum með ódæmigerð og þrálát einkenni eins og í fyrri tilfelli okkar.

Heimildir

- Metzger WG, Mordmuller B. Loa loa—does it deserve to be neglected? *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 353-7.
- Zouré HG, Wanji S, Noma M, Amazigo UV, Diggle PJ, Tekle AH, et al. The geographic distribution of Loa loa in Africa: results of large-scale implementation of the Rapid Assessment Procedure for Loiasis (RAPLOA). *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1210.
- Rakita RM, White AC Jr, Kielhofner MA. Loa loa infection as a cause of migratory angioedema: report of three cases from the Texas Medical Center. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 691-4.
- Richardson ET, Luo R, Fink DL, Nutman TB, Geisse JK, Barry M. Transient Facial Swellings in a Patient With a Remote African Travel History. *J Travel Med.* 2012; 19: 183-5.
- Klion AD, Massougbdji A, Sadeler BC, Ottesen EA, Nutman TB. Loiasis in endemic and nonendemic populations: immunologically mediated differences in clinical presentation. *J Infect Dis.* 1991; 163: 1318.
- Gobbi F, Postiglione C, Angheben A, Marocco S, Monteiro G, Buonfrate D, et al. Imported loiasis in Italy: an analysis of 100 cases. *Travel Med Infect Dis* 2014; 12: 713-7.
- Beaver PC. Intraocular filariasis: a brief review. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40: 40-5.
- Klion AD, Vijaykumar A, Oei T, Martin B, Nutman TB. Serum immunoglobulin G4 antibodies to the recombinant antigen, LI-SXP-1, are highly specific for Loa loa infection. *J Infect Dis* 2003; 187: 128-33.
- Kamgno J, Pion SD, Chesnais CB, Bakalar MH, D'Ambrosio MV, Mackenzie CD, et al. A Test-and-Not-Treat Strategy for Onchocerciasis in Loa loa-Endemic Areas. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2044-52.
- Klion AD, Massougbdji A, Horton J, Ekoué S, Lanmasso T, Ahouissou, NL et al. Albendazole in human loiasis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 1993; 168: 202-6.
- Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin. who.int/neglected_diseases/diseases/en/ - mars 2018.
- Chesnais CB, Takougang I, Pagoué M, Pion SD, Boussinesq M. Excess mortality associated with loiasis: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 108-16.
- Rögnvaldsson KG, Guðmundsson S, Gottfredsson M. Malaria á Íslandi, sjaldgæf en stöðug ógn við ferðalanga. *Læknablaðið* 2016; 102: 271-6.

Barst til blaðsins 25. mars 2018, samþykkt til birtingar 6. júní 2018.

ENGLISH SUMMARY

Case report: Two patients with eye worm and recurrent swelling of the extremities

Davíð Þór Bragason¹
María Soffía Gottfreðsdóttir¹
Birgir Jóhannsson²
Magnús Gottfreðsson^{2,3}

We report two cases of *Loa loa* (eye worm) infection in Iceland; the former in a 35-year-old woman born in Africa but living in Iceland for several years; the latter in a 31-year-old woman who had traveled in Africa. Both women sought

medical attention due to discomfort in one eye. On examination a worm was noted in both cases, moving under the conjunctiva, 3 cm in length and 0.5 mm in diameter. Both patients also had symptoms from the extremities; episodic swelling and itching in the former case, and muscle pain in the latter. Both patients were diagnosed with loiasis with Calabar swellings of the extremities and were successfully treated with albendazole and diethylcarbamazine. Increased awareness is needed for infections which previously have been rare in the Nordics.

¹Department of ophthalmology, ²Department of infectious diseases, Landspítali University Hospital, ³Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Iceland.

Key words: loiasis, *Loa loa*, eye worm, Calabar swellings, microfilariasis.

Correspondence: Magnús Gottfreðsson, magnusgo@landspitali.is