

Afectarea cardiacă în trichineloză

Dan Marinescu

Rezumat

Afectarea cardiacă din trichineloză este o complicație majoră responsabilă, alături de complicațiile nervoase, pentru cea mai mare parte a mortalității în această parazitoză.

Cauzele nu sunt bine precizate, însă mai multe teorii au fost propuse, de la lezarea directă de către larve până la leziuni produse prin mecanisme controlate imun. Actual există dovezi care susțin mecanismele legate de eozinofilia crescută. Eozinofilele activate eliberează produși potenți (proteine cationice) care pot leza o serie de celule ale organismului uman. Demonstrarea activării eozinofilelor în trichineloză se poate face prin diverse metode: dozarea de proteine cationice serice ori identificarea lor imunohistochimică sau identificarea unor modificări morfologice ale granulocitelor eozinofile.

Pe lângă datele de istoric, epidemiologie, patogenie și clinică, o trecere în revistă a tratamentului acestor complicații este realizată în materialul de față. (Revista de Medicină de Urgență, Vol. 4, Nr. 1: 44-50)

Cuvinte cheie: trichineloză, afectare cardiacă, proteine cationice eozinofilice.

Abstract

Cardiac and neurological involvement in trichinosis are major complications that increase the mortality rate of this parasitic disease. More pathogenic theories were advanced, from the direct damaging effect of the migratory larvae to the indirect immune mediated mechanisms. Now we have evidence of the lesions produced by activated eosinophils in diseases with high peripheral eosinophilia. Activated eosinophils release potent proteins (cationic proteins), that can damage a variety of cells and tissues in humans. Evidence of eosinophil activation in trichinosis can be obtained by assay of seric levels of eosinophilic cationic proteins, identification of these proteins in tissues by immunohistochemistry, or identification of morphological changes of eosinophils.

The medical history, epidemiology, pathogenesis, clinical findings and therapy of cardiac complications in trichinosis are reviewed in this article.

Key words: trichinosis, cardiac involvement, eosinophilic cationic proteins.

Istoric și epidemiologie

Descoperit în sala de disecție de sir James Paget în 1835 pe când era student în primul semestru de studiu, *Trichinella spiralis* a fost descrisă amănunțit și i s-a precizat ciclul biologic de către Virchow, în 1859, care a hrănit un câine cu resturi de la un cadavru contaminat și a disecat apoi câinele. Zenker este cel care demonstrează posibilul caracter fatal al trichinelozei în 1860 la o tânără servitoare decedată (trimite probe lui Virchow pentru verificarea diagnosticului) și subliniază astfel importanța clinică a recent descoperitului parazit [1]. Se pare că Zenker a descris și miocardita trichinelozică la aceeași tânără decedată de trichineloză. Deși prezența larvelor de *T. spiralis* se poate pune în evidență (extrem de rar) în miocard [2], din motive necunoscute acestea nu se pot închieta decât în musculatura striată de tip scheletic. Cu toate acestea o proporție destul de însemnată de pacienți cu trichineloză dezvoltă afectări cardiace cu manifestare clinică variabilă, mergând de la asimptomatice până la exitus.

Frecvența afectării cardiace este variabilă în funcție de autorii care au consemnat-o. Astfel în 1936 Cushing nota că afectarea miocardică în trichineloză cu expresie clinică sau electrocardiografică este rară [3]. În 1962 Gray și Morse care au evaluat 1023 de pacienți cu trichineloză au găsit afectare miocardică la 23 % dintre aceștia. Deși Lazarevič amintește afectări cardiace de până la 75 % citate de unii autori el găsește doar 13 % la 62 de pacienți provenind din același focar [4].

Patogenie

Atât miocardul cât și seroasele care-l acoperă (pericard și endocard) pot fi afectate în trichineloză.

Afectarea miocardică pare a fi cea mai frecventă și a suscitat numeroase dispute cu privire la mecanismul care o produce. Se știe că în etapa sistemică larvele migrează purtate fiind de sânge și traversează o multitudine de organe și țesuturi înainte de a se localiza definitiv în țesutul muscular striat scheletic. Traversarea miocardului de către larve are ca rezultat apariția unor zone de necroză și hemoragie [3], ca și prezența larvelor nou-născute la șoarecii infestați experimental [5], leziuni care au fost considerate responsabile de simptomatologia cardiacă. Alte modificări patologice descrise sunt: leziuni exudative [6], distrucții miocardice cu fibroză, infiltrat limfocitar și cu macrofage, microtrombi în arteriolele intramurale, miocardită eozinofilică fără larve de *T. spiralis*, îngroșare endocardică cu tromboze suprajacente [7, 8].

* UPU – SMURD, Spitalul Clinic de Urgență București, Calea Floreasca 8, Sector 1, București, danmarinescu@yahoo.com

Ischemia distală poate fi cauzată în mod excepțional de larve care acționează ca emboli [8].

T.R. Brown este primul care face numărători seriate ale granulocitelor eozinofile (GE) la trei pacienți cu trichineloză și consideră eozinofilia un parametru util în diagnosticul trichinelozei [9]. De asemenea, face observația că un număr mare de GE se găseau în zonele musculare în care degenerarea era maximală. Un pas important în recunoașterea asocierii eozinofiliei cu bolile sistemice a fost făcut de Löffler care în 1932 a făcut distincția dintre tuberculoză și sindromul de pneumonie care asociază eozinofilia și infiltratele pulmonare tranzitorii. Una din cauzele acestui sindrom (migrarea larvelor de helminți) a fost prefigurată de cercetătorul japonez Shimesu Koino care în 1922 înghite 2000 de ouă mature de *Ascaris lumbricoides* în încercarea de a demonstra ciclul vieții și patogeneza ascaridiozei [10].

Un alt moment care a dus la apariția conceptului de patologie cauzată de GE a apărut odată cu fenomenul Gordon. În 1933, Gordon, care căuta un agent etiologic al limfomului Hodgkin produce experimental encefalită la iepuri prin injectarea intratecală a unui omogenizat din limfonaduri de la un pacient cu boală Hodgkin. Cinci ani mai târziu McNaught demonstrează că modificările aparute în celulele Purkinje depindeau de prezența GE în respectivele limfonoduri și nu a unui presupus agent etiologic viu, așa cum crezuse Gordon [11].

Baza moleculară a acestor fenomene a putut fi explicată începând cu 1969 când Gerlad Gleich descoperă proteina majoră bazică (MBP); ulterior sunt descoperite și celelalte proteine cationice eozinofilice (numite astfel după bazicitatea lor extremă datorată numărului mare de resturi de arginină): proteina cationică eozinofilică (ECP), neurotoxina derivată din eozinofile (EDN) și peroxidaza eozinofilică (EPO).

Toate aceste proteine pot leza prin diverse mecanisme o serie de celule inclusiv endotelii, miocite, neuroni, epiteli. Astfel au putut fi explicate leziunile care caracterizează sindromul hipereozinofilic idiopatic (HES) definit printr-un număr de granulocite eozinofile de minim 1500 elemente/ μ L, fără o cauză decelabilă, pe o perioadă de minimum 6 luni, condiție în care apar afectări ale diverselor organe, care pot fi atribuite direct eozinofilelor. [12].

Demonstrarea stării de activare a GE se poate face prin dozarea serică a proteinelor cationice eozinofilice (ECP) ca în cazul astmului bronșic unde nivelul seric de ECP se corelează cu severitatea bolii având valoare prognostică în urmărirea eficienței tratamentului [13].

Există o concordanță între debutul simptomelor și creșterea eozinofiliei, iar între manifestările cardiace și neurologice din trichineloză și sindromul hipereozinofilic există asemănări frapante. Astfel, hipereozinofilia mai mare de 1500 celule/mm³, miocardita eozinofilică, fibroza endocardică cu tromboze murale supraadăugate, embolii sistemice și multiple tromboze implicând creierul și miocardul au fost observate de Fourestie într-unul din marile episoade epidemice de trichineloză, ele constituind manifestări tipice ale sindromului hipereozinofilic [8].

Ca și în alte stări însoțite de hipereozinofilie faza acută a trichinelozei este caracterizată prin hipercoagulabilitate [14] care este cu atât mai accentuată, cu cât boala este mai severă [15]. În sprijinul acestei constatări vine faptul că ECP nu numai că se leagă de heparină, careia îi neutralizează activitatea anticoagulantă, dar acționează și asupra altor etape din cascada coagulării. Astfel ECP activează factorul XII al coagulării și prekalicreina, și crește activarea plasminogenului mediata de urokinază [16].

De asemenea, granulocitele eozinofile ar leza endoteliile în urma stimulării de către factorul de necroză tumorală TNF- α prin intermediul peroxidazei eozinofilice, care este puternic inhibată de metilprednisolon și heparină [17].

Baza moleculară a toxicității GE o constituie proprietățile proteinelor cationice eozinofilice. MBP are proprietăți helmintotoxice și citotoxice importante. ECP și EDN prin activitatea lor ARN-azică sunt neurotoxice, fiind responsabile pentru fenomenul Gordon.

MBP și ECP acționează asupra țintelor prin creșterea permeabilității membranare deoarece creează pori și perturbă activitatea stratului bilipidic al membranelor, iar ECP inhibă respirația mitocondrială prin inactivarea ireversibilă a 1' α ketoglutarat dehidrogenazei și a piruvat dehidrogenazei [18].

MBP are efect procoagulant prin împiedicarea activității anticoagulante a trombomodulinei și prin inhibarea generării de proteină C activată [19].

În plus MBP activează trombocitele, ceea ce poate fi un mecanism suplimentar al formării de trombi [20].

Necroza endomiocardică acută și tromboza, care sunt similare cu cele din HES, au fost documentate pentru infecția cu *T. spiralis* și filarii [21].

Deși miocardita cu prezența larvelor la examenul morfopatologic este excepțională [2], s-a demonstrat și experimental prezența larvelor nou-născute în țesutul cardiac al șoarecilor infectați experimental cu *T. spiralis* [5].

În paralel cu teoria lezării directe a cordului de către larvele migratoare s-au adunat o serie de date care sugerează că leziunile cardiace ar putea fi consecința agresiunii țesuturilor cardiace de către produșii eliberați de granulocitele eozinofile al căror număr este crescut în trichineloză atât în sânge, cât și în diverse țesuturi și organe de la care inima nu face excepție.

Încă din anii '70 s-au descris cazuri de leziuni endocardice ventriculare extensive cu tromboză supraadăugată în trichineloză care au fost puse în legătură cu hipereozinofilia [7, 2].

Paolocci și colaboratorii au imaginat un experiment pe model murin pentru a elucida secvențele patogenice ale patologiei cardiace din trichineloză de la miocardită acută care evoluează spre cardiomiopatie dilatativă și mai ales ca să precizeze cât din aceste leziuni sunt cauzate direct de larve și cât indirect, prin alte mecanisme.

În trichineloză larvele tranzitează miocardul, închistarea lor aici fiind excepțională, ceea ce îngreunează înțelegerea unor leziuni miocardice directe. Larvele sunt făcute

responsabile de producerea aritmiilor în faza precoce a infecției ca urmare a trecerii lor prin coronare. Pe modelul murin se constată absența larvelor în torentul sangvin și chiar în miocard (absența ADN-ului larvar) începând cu ziua a 15-a postinfecție, în timp ce aritmiile cu caracter ireversibil sunt prezente cu un maximum între zilele 30 și 48 postinfecție când nu mai există paraziți în miocard.

Prin urmare fiind exclus un rol direct al larvelor, acestea joacă un rol indirect prin declanșarea unui răspuns inflamator cu mastocite și granulocite eozinofile. La șobolani nivelul maxim al eozinofiliei tisulare și al degranulării mastocitare este în a 21-a zi postinfecție, când coincide cu apogeul afectării cardiace. După a 48-a zi postinfecție nivelul inflamației tisulare diminuează, dar leziunile constatate sunt ireversibile, stadiul de cardiomiopatie dilatativă fiind deja constituit. Probabil că în primele două săptămâni de infecție larvele prezente în miocard atrag eozinofile prin eliberarea unor factori chemoatractanți precum factorul chemoatractant al eozinofilelor de natură parazită (ECF-P), iar în faze ulterioare ale infecției acționează factorul activator plachetar (PAF) și factorul chemotactic al eozinofilelor pentru anafilaxie (ECF-A). Acești din urmă compoziți sunt eliberați odată cu degranularea mastocitelor produsă prin legarea antigenelor de IgE. În special PAF este responsabil de activarea și degranularea granulocitelor eozinofile așa cum s-a demonstrat experimental când după administrarea de PAF s-a constatat o marcată degranulare eozinofilică urmată de lezarea miocardocitelor obiectivată prin creșterea creatin-fosfokinazei [22].

În *larva migrans visceralis*, din cauza cunoscutei asocieri cu afectarea miocardică au fost experimentate mai multe modele animale pentru a verifica ipoteza implicării granulocitului eozinofil. La șobolani infectați cu *Toxocara canis*, în jurul zilei a 14-a postinfecție, s-a înregistrat nivelul cel mai ridicat al eozinofiliei sangvine (aprox. 3500 eozinofile/mm³). Aceasta a coincis cu scăderea indexului cardiac cu aproximativ 25% față de nivelul anterior infectării, precum și cu o scădere a presiunii cu circa 10%. În zilele 28-42 postinfecție, când numărul eozinofilelor circulante scăzuse la 1000/mm³, parametrii amintiți erau cu 10-15% și respectiv 5% mai mici decât normal.

S-a observat de asemenea apariția disfuncției cardiace și la perfuzarea cordului de la șobolani neinfecțati cu soluție tampon care conține granulocite eozinofile activate.

Țesutul cardiac expus la acțiunea eozinofilelor activate a prezentat modificări histopatologice. Astfel, spațiile intermiocitare erau destinse, creșterea spațiilor pericapilare, precum și pierderi focale ale aspectului striat al miocardocitelor. Toate aceste modificări sunt asociate cu acumularea de eozinofile în miocard, ca și evidențierea activității peroxidazei eozinofilice prin metode citochimice [23].

Există controverse de multă vreme în ceea ce privește corelarea pozitivă dintre valorile eozinofiliei și severitatea trichinelozei. Am arătat într-un studiu retrospectiv mai vechi

la un lot de 150 de pacienți cu trichineloză că există o corelare între nivelul eozinofiliei și severitatea bolii (forme grave, complicații nervoase și cardiovasculare) [24], rezultatele au fost confirmate de un alt studiu prospectiv controlat unde corelarea valorilor eozinofiliei cu severitatea trichinelozei a fost semnificativă statistic ($p < 0,01$) [Marinescu, în curs de publicare].

Complicații nervoase au fost descrise în forme severe de trichineloză procentul celor care au făcut complicații nervoase a fost mult mai mare la pacienții cu eozinofilie > 4000 celule/mm³ [8].

De asemenea, complicații cardiace pe model animal au fost corelate cu nivelul eozinofiliei atât în toxocaroză cu *T. canis* [23] cât și în trichineloză experimentală [22]. Și în miocarditele eozinofilice cu alte cauze sau cu cauză neprecizată, afectarea cardiacă tradusă prin insuficiență cardiacă congestivă a apărut la un pacient cu o eozinofilie de 7980/mm³ [25].

Deoarece există o corelare a gradului de miozită cu nivelurile eozinofiliei și nivelurile serice ale enzimelor musculare (creatinfosfokinaza și lactodehidrogenaza) se presupune că pe lângă leziuni produse de larve se produc și leziuni mediate de eozinofile [26].

Aceste date nu vin în contradicție cu prognosticul sever sau chiar decesul care apare la pacienți cu eozinofilie normală sau aneozinofilici sau la cei cu scăderea bruscă a eozinofilelor circulante [27, 28]. Aceste aspecte se pot datora mobilizării masive a GE din periferie către sectorul tisular unde se eliberează cantități mari de factori cu efect chemo-tactic. De asemenea gradul de degranulare al GE este important; astfel dacă mai mult de 15 % din GE sunt degranulate apare fibroza endomiocardică [29].

După cum aminteam, nivelul seric al ECP este un martor credibil al activării eozinofilelor și se corelează în astm bronșic cu severitatea bolii. Am demonstrat pentru trichineloză că ECP și EDN au un grad excelent de corelare al valorilor serice cu severitatea bolii ($p < 0,0001$) [Marinescu, în curs de publicare].

O altă metodă de punere în evidență a activării GE este urmărirea modificărilor morfologice descrise în unele stări cu hipereozinofilie pasageră sau la pacienți cu cardiomiopatie Löffler [30, 31]. Astfel am identificat la pacienți cu trichineloză și valori mediane ale eozinofiliei de peste 4000 celule/mm³ modificări ale: dimensiunilor (creșterea taliei), citoplasmei (vacuolizare marcată, degranulare importantă) și nucleului (hipo și hipersegmentare, lipsa condensării cromatinei) – vezi foto [32].

Clinica și explorările paraclinice

În funcție de severitatea simptomatologiei, afectarea miocardică poate evolua de la forme inaparente clinic (descoperite doar paraclinic) până la forme severe cu insuficiență

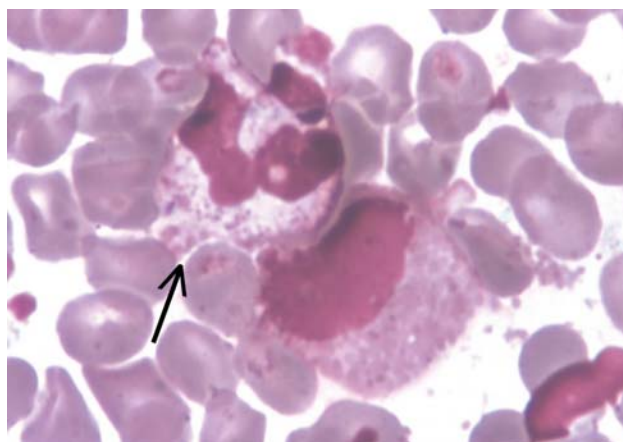


Figura 1 Se observă două granulocite eozinofile, eozinofilul din stânga sus are un nucleu hipersegmentat (cu trei lobi), citoplasmă cu intensă vacuolizare, mai ales perinuclear, cu granule puține și dimensiuni reduse. Lângă acesta se poate observa un alt GE cu nucleu nesegmentat, de mari dimensiuni, citoplasmă cu rare vacuolizare și cu granulații mai numeroase. Colorație Giemsa obiectiv X 100, cu imersie.

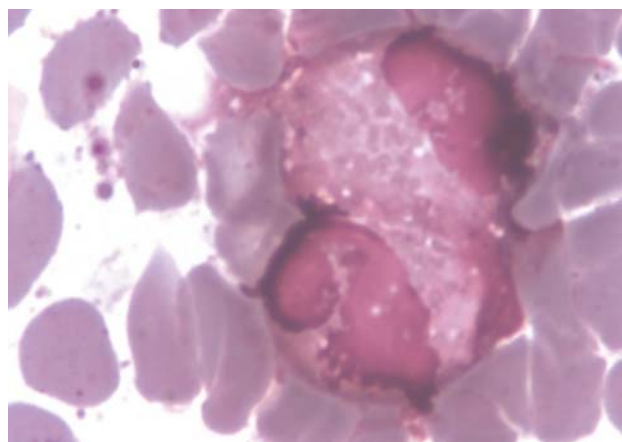


Figura 2 Două granulocite eozinofile cu citoplasmă vacuolizată, cu conținut scăzut de granule. Cel superior are nucleul nesegmentat, iar cel inferior un nucleu bilobat aproape tipic, de dimensiuni mai mari. Colorație Giemsa obiectiv X 100, cu imersie.



Figura 3 Eozinofil cu nucleu hipersegmentat, citoplasmă vacuolizată și granule specifice puține (săgeata). Alături un alt granulocit eozinofil cu nucleu mare, slab segmentat și cu vacuolizare citoplasmatică ce se suprapune peste imaginea nucleului. Colorație Giemsa obiectiv X 100, cu imersie.



Figura 4. granulocit eozinofil de la subiect cu eozinofilie normală. Nucleu caracteristic bilobat, citoplasmă cu abundente granulații tipice eozinofile. Colorație Giemsa obiectiv X 100, cu imersie.

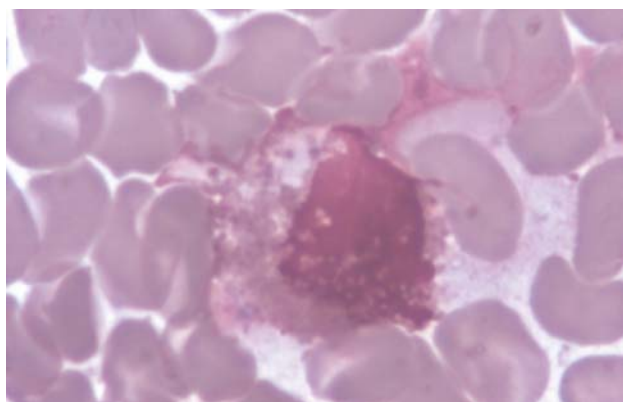


Figura 5. GE cu dimensiuni crescute, degranulat, cu nucleu mare, nesegmentat, vacuolizare citoplasmatică și cu granulații relativ numeroase. Colorație Giemsa obiectiv X 100, cu imersie.

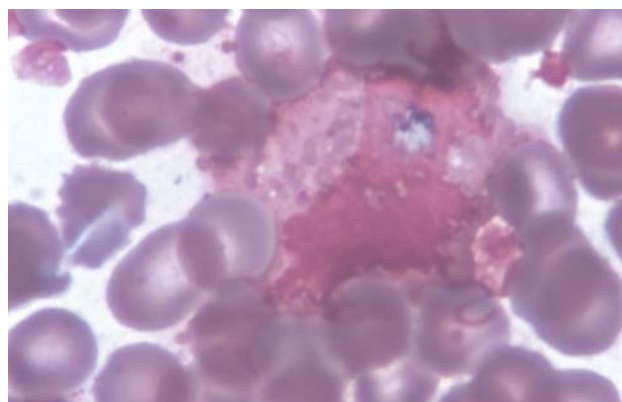


Figura 6. GE cu nucleu mare, nesegmentat, cromatină necondensată și vacuolizare citoplasmatică. Colorație Giemsa obiectiv X 100, cu imersie.

cardiacă marcată sau infarct miocardic acut și simptomatologia caracteristică acestor entități. Este de asemenea posibilă și afectarea pericardică cu simptomatologie de pericardită sau endocardită trichinelozică [27].

Formele severe sunt fatale uneori, moartea putând surveni fie subit probabil urmare a unor aritmii maligne, fie lent cu tahicardie, hipotensiune arterială, creșterea presiunii venoase și edeme [33].

Electrocardiografia arată modificări ale fazei terminale cu aplatizarea și negativarea undei T, supra sau subdenivelarea segmentului ST, uneori cu amplitudine caracteristică infarctului miocardic, scăderea amplitudinii complexului QRS [3, 33], lărgirea complexului QRS, alungirea intervalului P-R și bloc atrioventricular de gradul II [34], tahicardie și extrasistole [35]. Aceste modificări pot persista pentru o vreme după vindecarea trichinelozei, dar după unii autori dispar complet după șase luni [4].

Ecografia cardiacă evidențiază frecvent efuzii pericardice de mărimi diferite fără afectarea funcției sistolice a ventriculului stâng [33] dar și tulburări de cinetică ale diverselor zone miocardice afectate. Se mai observă fibroză endocardică, trombi intracavitari și dilatări ale ventriculului stâng [36].

Tratament

Pe lângă tratamentul antiparazitar cu mebendazol sau albendazol, formele grave cu afectare neurologică și cardiovasculară beneficiază de pe urma tratamentului cu corticosteroizi (CS).

Mebendazolul este eficient în toate fazele bolii, chiar dacă în faza larvelor încapsulate nu pare să controleze bine infecția [28]. Mebendazolul se dă obișnuit în priză unică 5mg/kg/zi, deși în unele țări se practică doze mari de 20-25 mg/kg/zi. Albendazolul se dă în doză de 800 mg/zi sau 15 mg/kg/zi în două prize [37].

Unul din mecanismele prin care acționează CS prin intermediul receptorilor specifici este inhibarea expresiei unor gene proinflamatorii și stimularea expresiei genelor antiinflamatorii [38].

Dacă luăm în considerare numeroasele dovezi care susțin rolul propatogen al GE trebuie să urmărim și efectul antiinflamator al CS asupra GE circulante. Astfel, CS reduce numărul de GE circulante, scade numărul celor activate, previne recrutarea GE în situsurile inflamatorii și scade eliberarea de produși de secreție ai GE în sânge [39]. Producția crescută de GE corespunde unui răspuns imun de tip *T helper 2* (Th2) (uzual în parazitoze) caracterizat prin producerea unor cantități crescute de interleukină – 5 (IL-5) printre altele care are rolul de a crește supraviețuirea GE în sânge și țesuturi (prin inhibarea apoptozei) [39]. Cu toate acestea efectele CS pot fi anihilate de mari cantități de IL-5 [40] așa cum

există în cazurile severe de trichineloză [Marinescu, în curs de publicare] ceea ce poate explica eșecul terapeutic al tratamentului cu CS [41] observat în unele forme de trichineloză cu complicații, inclusiv cardiovasculare [42].

Importanța rolului IL-5 în mecanismele eozinofiliei și a efectelor patologice induse de acestea a fost dovedită prin căutarea unei soluții terapeutice care să o aibă drept țintă. Sinteza de anticorpi monoclonali anti-IL-5 (Mepolizumab – GlaxoSmithKline) s-a făcut pornind de la ipoteza că unele leziuni din sindroamele hipereozinofilice ar fi induse de produșii de degranulare ai GE. Folosirea sa a demonstrat scăderea numărului de GE periferice și a degranulării acestora obiectivate prin scăderea nivelului seric al ECP [43,44].

Tratarea miocarditelor eozinofilice cu CS este folosită de multă vreme și s-a făcut de-a lungul timpului fie cu ACTH [3], fie cu prednison, metilprednisolon [45] sau chiar imunosupresoare ca hidroxiuree. [46].

Tratarea formelor medii și severe ale trichinelozei cu CS este uzuală în practica bolilor infecțioase la noi, folosindu-se variate preparate cum ar fi hemisuccinatul de hidrocortizon, dexametazona sau prednisonul. Este preferabilă totuși folosirea unui CS potent care să aibă efecte adverse și mineralocorticoide scăzute. În acest sens se folosește prednisonul 50 mg/zi [28] sau prednisolonul în doză de 30-60 mg/zi 10-15 zile [37]. Pornind de la succesele înregistrate în terapia miocarditei eozinofilice [45] s-au înregistrat succese terapeutice și în formele severe de trichineloză prin administrarea de doze mari de metilprednisolon (1000 mg) pe perioade scurte (puls terapie) [47], medicament și mai potent și cu mai puține efecte adverse.

Efectele toxice ale MBP au fost inhibitate experimental de către heparină [48], fapt explicabil prin aceea că heparina este un anion care inactivează o proteină intens cationică, ceea ce a dus la studierea unor compuși polianionici care ar putea să fie folosiți ca tratament [49]. De asemenea, folosirea heparinei în forme grave (de exemplu miocardite eozinofilice cu tromboze sau tromboflebite) poate fi o soluție terapeutică.

Concluzii

Afectarea cardiacă din trichineloză este o complicație relativ frecventă a formelor clinice severe.

Cunoașterea sa este importantă pentru medicul de medicină de urgență, având în vedere caracterul acut și posibilele consecințe grave asupra pacienților dacă nu este tratată corect și urgent.

Mecanismul patogenetic este încă incomplet cunoscut și complex, iar polimorfismul răspunsului imun și clinica variată pot avea explicații atât în diferențele antigenice parazitare, cât și într-o posibilă condiționare genetică a răspunsului imun așa cum s-a demonstrat în unele infecții bacteriene.

Bibliografie

- 1 Cox F.E. History of human parasitology. Clin. Microbiol Rev. 2002 Oct; 15(4): 595-612.
- 2 Torioian IA. [Trichinosis-induced myocarditis] Arkh Patol. 1978; 40(10): 66-7 (Abstract).
- 3 Kirschberg GJ. Trichinosis presenting as acute myocardial infarction. Can Med Assoc J. 1972 Apr 22; 106(8): 898-9
- 4 Lazarević AM, Nesković AN, Goronja M, Golubovic S, Komić J, Bojić M, Popović A.D. Low incidence of cardiac abnormalities in treated trichinosis: a prospective study of 62 patients from a single-source outbreak. Am J. Med. 1999 Jul; 107(1): 18-23.
- 5 Kumagai M, Kamiya H. – *Trichinella spiralis*: recovery of newborn larvae from cardiac tissues. Int. J. Parasitol. 1994 Apr; 24 (2): 271-2.
- 6 Dunlap, G.L., Weller, C.V.: Pathogenesis of trichinous myocarditis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1933, 30: 1261-1262.
- 7 Andy JJ, O'Connell JP, Daddario RC, Roberts WC. Trichinosis causing extensive ventricular mural endocarditis with superimposed thrombosis. Evidence that severe eosinophilia damages endocardium. Am. J. Med. 1977 Nov; 63(5): 824-9.
- 8 Fourestie V, Douceron H, Brugieres P, Ancelle T, Lejonc JL, Gherardi RK - Neurotrichinosis. A cerebrovascular disease associated with myocardial injury and hypereosinophilia. Brain. 1993 Jun; 116 (Pt 3): 603-16.
- 9 Brown TR. Studies on trichinosis with especial reference to the increase of the eosinophilic cells in the blood and muscle, the origin of these cells and their diagnostic importance. J. Exp. Med. 1898, 3: 315-347.
- 10 Caldwell F.C., Caldwell E.L. Are *Asearis lumbricoides* and *Ascaris suilla* Identical? The Journal of Parasitology, Vol. 13, No. 2 (Dec., 1926), pp. 141-145.
- 11 Durack D.T., Sumi SM and Klebanoff SJ (1979) Neurotoxicity of human eosinophils. Proc Natl Acad Sci USA 76: 1443-1447.
- 12 Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore). 1975 Jan; 54(1): 1-27.
- 13 Sugai T, Sakiyama Y, Matumoto S. Eosinophil cationic protein in peripheral blood of pediatric patients with allergic diseases. Clin Exp. Allergy. 1992 Feb; 22(2): 275-81
- 14 Gambacorti Passerini C., Cortellaro M., Cofrancesco E., Boschetti C., Pogliani E., Alessio G., Semeraro N. et al. Possible mechanisms of fibrin deposition in the hypereosinophilic syndrome. Haemostasis, 1989; 19(1): 32-7.
- 15 Morenets TM, Beliak G.M. – Express method of diagnosing coagulopathies in patients with trichinosis during specific therapy. Med Parazitol (Mosk). 2002 Jul-Sep; (3): 24-5 (abstract).
- 16 Venge P., Dahl R., Hällgren R. Enhancement of factor XII dependent reactions by eosinophil cationic protein. Thromb Res. 1979; 14(4-5): 641-9.
- 17 Slungaard A., Vercellotti G.M., Walker G. et al – Tumor necrosis factor α /cachectin stimulate eosinophil oxidant production and toxicity towards human endothelium. J. Exp. Med., 1990, 171: 20025-2041.
- 18 Young J.D., Peterson C.G., Venge P. and Cohn Z.A. (1986) Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. Nature (Lond) 321: 613-616.
- 19 Slungaard A., Vercellotti G.M., Tran T., Gleich G.J., Key N.S. Eosinophil cationic granule proteins impair thrombomodulin function. A potential mechanism for thromboembolism in hypereosinophilic heart disease. J. Clin. Invest. 1993 Apr; 91(4): 1721-30.
- 20 Rohrbach M.S., Wheatley C.L., Slifman N.R., Gleich G.J. Activation of platelets by eosinophil granule proteins. J. Exp. Med. 1990 Oct 1; 172(4): 1271-4.
- 21 Andy J.J. Aetiology of endomyocardial fibrosis (EMF). West Afr. J. Med. 2001 Jul-Sep; 20(3): 199-207.
- 22 Paolucci N., Sironi M., Bettini M., Bartoli G., Michalak S., Bandi C., Magni F., Bruschi F. – Immunopathological mechanisms underlying the time-course of *Trichinella spiralis* cardiomyopathy in rats. Virchows Arch. 1998 Mar; 432(3): 261-6.
- 23 Schaffer S.W., Dimayuga E.R., Kayes S.G. – Development and characterization of a model of eosinophil mediated cardiomyopathy in the rat infected with *Toxocara canis*. A. J. Physiology, 1992, 262 (5 pt 2): H 1248 – 34.
- 24 Gherman I. si Marinescu D. – Hipereozinofilile din trichineloză. Laborator clinic. Tehnică medicală. 1997, II, 8: 23-24.
- 25 Arima M., Kanoh T. – Eosinophilic myocarditis associated with dense deposits of eosinophilic cationic protein (ECP) in endomyocardium with high serum ECP. Heart 1999 Jun; 81(6): 669-71.
- 26 Ferraccioli G., Mercadanti M., Salaffi F., Bruschi F., Melissari M., Pozio E. Prospective rheumatological study of muscle and joint symptoms during *Trichinella nelsoni* infection. Q. J. Med. 1988 Dec; 69(260): 973-84.
- 27 Capo V. and Despommiers D. – Clinical aspects of infection with *Trichinella* spp. Clinical Microbiology Reviews, 1996, 9, 1: 47-54.
- 28 Bruschi F., Murrell K.D. New aspects of human trichinellosis: the impact of new *Trichinella* species. Postgrad Med. J. 2002 Jan; 78(915): 15-22.
- 29 Olsen E.G. Myocarditis – a case of mistaken identity? Br Heart J. 1983 Oct; 50(4): 303-11.
- 30 Spry C.J., Tai P.C. Studies on blood eosinophils. II. Patients with Löffler's cardiomyopathy. Clin. Exp. Immunol. 1976 Jun; 24(3): 423-434.
- 31 Tai P.C., Spry C.J. Studies on blood eosinophils. I. Patients with a transient eosinophilia. Clin Exp Immunol. 1976 Jun; 24 (3): 415-22.
- 32 Marinescu D., Dobra C. Activarea granulocitelor eozinofile la pacienții cu trichineloză demonstrată prin modificări morfologice. Revista Română de Boli Infecțioase, 2007, X, 3: 109–113.
- 33 Bessoudo R, Marrie T.J., Smith E.R. Cardiac involvement in trichinosis. Chest. 1981 Jun; 79(6): 698-9.
- 34 Kirchhoff L.V., Weiss L.M., Wittner M., Tanowitz H.B. Parasitic diseases of the heart. Front Biosci. 2004 Jan 1; 9: 706-23.
- 35 Gherman I – Trichineloză și chistul hidatic. 1994, Editura All, București : 24.
- 36 Vujišić B., Najdanović L.J., Simić N. [Cardiac trichinosis – echocardiographic study] Glas Srp. Akad. Nauka [Med]. 1991; (40): 113-6.
- 37 Dupouy-Camet J, Kociecka W, Bruschi F, Bolas-Fernandez F, Pozio E. Opinion on the diagnosis and treatment of human trichinellosis. Expert Opin Pharmacother. 2002 Aug; 3(8): 1117-30.
- 38 ten Hove W, Houben LA, Raaijmakers JA, Koenderman L, Bracke M. Rapid selective priming of Fc α R on eosinophils by corticosteroids. J Immunol. 2006 Nov 1; 177(9): 6108-14.
- 39 Walsh GM, Sexton DW, Blaylock MG. Corticosteroids, eosinophils and bronchial epithelial cells: new insights into the resolution of inflammation in asthma. Endocrinol. 2003 Jul; 178(1): 37-43.
- 40 Giembycz MA, Lindsay MA. Pharmacology of the eosinophil. Pharmacol Rev. 1999 Jun; 51(2): 213-340.

- 41** Marinescu D. Tratatamentul cu corticosteroizi al pacienților cu forme severe de trichineloză; influența asupra eozinofiliei sanguine. *Revista Română de Boli Infecțioase*. 2007, X, 3: 106-108.
- 42** Marinescu D. și Gherman I. - Interpretarea eozinofiliei în formele severe de trichineloză. *Revista Română de Parazitologie* 1998, VIII, 2: 4 8-50.
- 43** Klion A.D., Law M.A., Noel P., Kim Y.J., Haverty T.P., Nutman TB: Safety and efficacy of the monoclonal anti-interleukin-5 antibody SCH55700 in the treatment of patients with hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004, 103: 2939-2941
- 44** Roufosse F.E., Goldman M., Cogan E. Hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J. Rare Dis*. 2007 Sep 11; 2(1):37.
- 45** Watanabe N., Nakagawa S., Fukunaga T., Fukuoka S., Hatakeyama K., Hayashi T. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis successfully treated by high dose methylprednisolone. *Jpn. Circ. J.* 2001 Oct; 65(10): 923-6.
- 46** Uchino K, Fukuoka M, Kawasaki N, Nakamaru M, Ochiai H, Kimura K, Umemura S. Acute eosinophilic myocarditis in a young woman. *Jpn Circ J.* 2000 Sep; 64(9): 711-4.
- 47** Vojniković B, Brncić N, Zamolo G, Budiselić R, Njirić S, Novak S. Severe Trichinellosis cured with pulse doses of glucocorticoids. *Coll. Antropol.* 2001; 25 Suppl:131-5.
- 48** Butterworth AE, Vadas MA, Wassom DL, Dessein A, Hogan M, Sherry B, Gleich GJ, David JR. Interactions between human eosinophils and schistosomula of *Schistosoma mansoni*. II. The mechanism of irreversible eosinophil adherence. *J Exp. Med.* 1979 Dec. 1; 150(6):1456-71.
- 49** Barker RL, Gundel RH, Gleich GJ, Checkel JL, Loegering DA, Pease LR, Hamann KJ. Acidic polyamino acids inhibit human eosinophil granule major basic protein toxicity. Evidence of a functional role for ProMBP. *J Clin. Invest.* 1991 Sep; 88(3):798-805.

