

Institutul „Dr. I. Cantacuzino” — Laboratoarele de helmintologie, histopatologie și chimie parazitologică (cond.: prof. Gh. Lupașcu)

CONTRIBUȚII LA STUDIUL FAZEI PULMONARE A MIGRAȚIEI LARVELOR DE ASCARIZI — „PNEUMONIA ASCARIDIANĂ”

Gh. Lupașcu, Angela Sorescu, D. Panaitescu, Al. Ciplea, Larissa Iancu

Cu toate că în literatura de specialitate din străinătate\*) și din țara noastră\*\*) găsim numeroase lucrări privind studiul migrației larvelor de ascarizi în plămâni — totuși modificările tisulare pulmonare în cursul invaziei ascaridiene prezintă încă o serie de aspecte puțin cunoscute.

Am considerat deci necesar să continuăm cercetările noastre în legătură cu modificările clinice, histopatologice și biochimice survenite la animale infectate cu ouă embrionate de *Ascaris suum* cultivate în laborator.

De altminteri din cercetarea datelor din literatură rezultă o diferită interpretare a leziunilor pulmonare provocate de prezența larvelor de ascarizi în acest organ în care se definitivează evoluția lor.

Astfel Smirnov descrie apariția în plămâni a unor focare hemoragice cu caracter neinflamator și apreciază că în cursul migrării larvelor în plămâni nu s-ar produce o pneumonie ascaridiană cu un „extravazat ascaridian”.

Ghelbilski (1946) studiind migrarea larvelor de ascarizi constată apariția în plămîn în a 4-a și a 5-a zi de la infectare, a unor leziuni hemoragice interesând în mare parte alveolele și bronșiile. Smirnov și Glazunov (1958), în urma unui studiu mai amănunțit, semnalează totuși în plămîni o accentuată infiltrație celulară, menționînd că o parte din larve sînt reținute și mor în acest organ. Ei mai arată că se descriu focare cu histiocyte în cantități apreciabile care conțin în citoplasmă pigment feric.

Sprent și Chen (1949) au găsit în plămîni infiltrate limfo-histiocitare interesînd țesutul conjunctiv perilobular și peribronșic.

Trebuie însă să menționăm constatările lui Skriabin (1923), care arată un fapt deosebit de important din punct de vedere patogenetic și anume că „invazia helmintică deschide porțile infecției”. Or, acest fapt pune în lumină rolul defavorabil al invaziei helmintice asupra reactivității organismului ca factor predispozant pentru declanșarea sau agravarea unor boli infecțioase (*Podiapolaskaia* și *Dedova*).

Majoritatea autorilor consideră că masivitatea modificărilor structurale pulmonare provocate de migrarea larvelor în plămîni determină apariția în foarte multe cazuri a unor focare pneumonice sau bronhopneumonice cu întregul cortegiu sim-

\*) F. H. Stewart (1917); Yoshida (1919); Fulleborn (1920); Koino (1922); Smirnov (1927, 1928); F. C. Cladwell (1930); Skriabin (1931); Loeffler (1934); Z. Beilina (1938); Felimana (1938); S. S. Vorolievă (1948); Wiswanathan (1948); V. P. Podiapolaskaia (1949); L. M. Frumun (1949); P. E. Lukomsk (1950); I. I. Sperankov (1950); B. A. Mahmudova (1952); E. S. Leikina (1952); N. E. Semeonov (1953); S. A. Reinberg (1953); H. W. Brown (1955); N. S. Solinova (1957); W. A. Piringer (1959) și P. C. Breawer (1959).

\*\*) Ionescu C. (1931); Vasilescu S. (1953); Dahnovici V. și Bornuz (1955) și Roman N. (1956).

ptomatic al unor astfel de procese morfo și fiziopatologice masive care au dus la etichetarea acestor entități morbide ca „pneumonii ascaridiene“.

Deosebit de importante din acest punct de vedere sînt experiențele devenite clasice ale lui *Koino* și ale fratelui său (1922) care au ingerat unul 2000 ouă mature de ascarizi, iar celălalt 500. Ca urmare s-a declanșat la primul o pneumonie gravă de natură ascaridiană, iar la al doilea un infiltrat pulmonar pasager de tip eosinofilic.

Prin cercetări experimentale *Brown* și *Chan* au descris o gamă întreagă de leziuni pulmonare în cursul invaziei ascaridiene și anume: 1. mici infiltrate cu aspect de pete echimotice, 2. infiltrate mari sau 3. chiar pneumonii ascaridiene cu caracterele tipice de hepatizație roșie în parenchimul ambilor plămîni.

*Podiapolskaia* (1949) descrie în stadiul de migrație pulmonară următoarele aspecte :

- a) focare de infiltrație în plămîni cu eosinofilia sanguină (concomitentă);
- b) pneumonii și bronșite acute;
- c) fenomene cutanate datorite tot migrării larvelor.

În aceeași lucrare se arată că în cursul fazei pulmonare dezvoltarea unei pneumonii constituie aspectul structural histopatologic al evoluției bolii.

În ultimii ani o lucrare experimentală făcută pe animale de laborator de către *Roman* a pus în evidență o gamă întreagă de modificări pulmonare.

Acest polimorfism clinic, patogenetic și morfopatologic al evoluției pulmonare a migrării larvelor de ascarizi ne-a îndemnat să continuăm studiul experimental parazitologic și histopatologic al ascaridiozei pulmonare pe care l-am completat cu cercetări clinice, hematologice și biochimice (electroforeză și glicemie).

Animalele de laborator utilizate au fost cobai și iepuri, cărora li s-au administrat pe cale orală ouă embrionate cu larve mature de *Ascaris suum* cultivate în laborator. Animalele au fost urmăriți clinic, cercetîndu-se reactivitatea organismului în cursul ciclului migrator. În cursul acestor experiențe au fost folosiți 54 cobai și 7 iepuri, infectați cu doze mortale și anume 2000 ouă pentru cobai de 300—350 gr și 35,000—40,000 ouă pentru iepuri de 2 kg. Animalele au sucombat între a 9-a și a 12-a zi de la infecție în proporție de 94%; cele 4 (patru) animale care au supraviețuit infecției au fost sacrificate după trei luni de la infectare.

Frotiurile de sînge periferic au fost colorate după metoda May Grünwald-Giemsa, iar fragmentele din plămîni au fost fixate în lichid Helly și incluse în parafină. Secțiunile au fost colorate cu hematoxilină-eosină, după metoda Van Gieson și după metoda Giemsa.

**I. Date clinice.** În primele patru zile după infecție, animalele au prezentat o stare generală bună care a început să se altereze din a 5—6<sup>a</sup> zi cînd au devenit apatice, au refuzat mîncarea, au început să aibă o respirație foarte accelerată (180—200 pe minut) și au prezentat zăbirlirea părului; după a 7—8<sup>a</sup> zi s-a constatat o hipotermie — mai marcată la iepuri — care s-a accentuat în mod progresiv, incît în preția morții a coborît pînă la 34°. La cele 4 cazuri care au supraviețuit, temperatura a revenit la normal după a 11-a—12-a zi de la infecție cînd și starea generală s-a normalizat.

Examenul tabloului sanguin a arătat apariția unei leucocitoze care s-a accentuat progresiv pentru a ajunge la un maximum de 20.000/mm<sup>3</sup> în medie către a 9—12<sup>a</sup> zi. Această leucocitoză a fost însoțită în mod constant de o eozinofilie care de asemenea s-a accentuat în mod treptat, alungînd cifre ce oscilau între 22—25%. La animalele care au supraviețuit, s-a observat paralel cu ameliorarea fenomenelor clinice o normalizare treptată o tabloului sanguin. În ce privește seria roșie, în alte animale au prezentat alterații caracterizate prin prezența de eritroblaști ortocromatici, anizocitoză și policromatofilie moderată. Prin cercetarea curbei glicemiei, decelată prin micrometoda *Hagedorn-Jensen*, s-a observat că la animalele infectate modificările nu au fost caracteristice în sensul că în unele cazuri s-a păstrat în limite normale, în alte cazuri a prezentat o ușoară creștere (1,38‰—1,45‰) — comparativ cu cifrele normale ale martorilor (1,20), iar în alte cazuri o ușoară tendință la scădere (1,03‰).

Datele electroforetice au arătat în mod constant o creștere a globulinelor serice și o scădere a albuminelor.

Creșterea constantă a globulinelor serice s-a făcut predominant pe seama alfa-globulinelor.

Rezultate în cifre medii ale electroforezelor la cobaii infestați cu larve de ascarizi

	Albumine	$\alpha$ -globuline	$\beta$ -globuline	$\gamma$ -globuline
Valori medii normale	49,7	19,3	10,9	20,1
Cobai înainte de infectare				
7. IV.	52,3	20	9,7	18
După infectare				
11. IV.	45,7	25,4	9,6	19,3
13. IV.	42,4	28,1	9,5	20
16. IV.	36,4	31	11,5	21
20. IV.	42,4	27,1	10	20,5

### 11. Date anatomo-patologice

Examenul macroscopic al pulmonilor a arătat în ordinea frecvenței patru tipuri de aspecte anatomo-patologice: a) multiple focare bronhopneumonice sau pneumonice cu zone mari hemoragice (fig. 1.); b) mici focare bronhopneumonice cu întinse zone hemoragice; c) hemoragii mari-confluente cuprinzând lobi întregi pulmonari; d) într-un număr redus de cazuri zone echimotice limitate, puțin întinse, însă diseminate în întregul parenchim pulmonar.

La examenul microscopic al primelor două tipuri de leziuni au fost observate accentuate modificări inflamatorii acute, interesând bronșiile, țesutul peribronșic, precum și lobii pulmonari în totalitatea lor, cu leziuni exudative mari (fig. 2), alveolită edematoasă și descuamativă (fig. 3), hiperemie accentuată cu zone hemoragice mari sau mici interstițiale (fig. 4). Infiltrația leucocitară a fost mare, cu polimorfonucleare eosinofile și neutrofile — predominant însă cu eosinofile. Septurile pulmonare în multe cazuri sînt îngroșate, fiind infiltrate abundent cu celule rotunde. S-au remarcat frecvente infiltrate perivasculare, predominant de asemenea cu celule rotunde. În cazurile cu hemoragii mari confluente cuprinzând lobi pulmonari întregi — tipul trei lezional — s-au constatat numai leziuni relativ reduse de alveolită edematoasă și descuamativă. Aceste cazuri nu au fost însă cele mai frecvente, deoarece am observat o netă predominare a cazurilor care evoluează cu leziuni pneumonice sau bronhopneumonice (tipul I și II lezional).

De menționat că în toate cazurile s-a remarcat prezența de frecvente larve de ascarizi, fie în bronșii, fie în parenchimul pulmonar (fig. 5).

La animalele de laborator care au prezentat infiltrate pulmonare limitate însă diseminate în parenchim — tipul al patrulea — examenul microscopic a relevat leziuni inflamatorii caracterizate prin focare de alveolită edematoasă și descuamativă, ca și infiltrații leucocitare interstițiale însoțite de o îngroșare marcată a septurilor inter-alveolare (fig. 6 și 7). Eosinofilia a fost foarte accentuată și în aceste cazuri, iar larvele de ascarizi au fost puse în evidență totdeauna în preparate.

Examenul macroscopic și microscopic al ficatului, splinei, cordului și suprarenalelor a prezentat următoarele modificări:

Ficatul în majoritatea cazurilor a fost mult mărit, cu zone congestive, cu focare hemoragice, iar în unele cazuri cu zone de degenerescență grăsoasă.

Splina hipertrofiată, congestionată a prezentat pe alocuri zone hemoragice.

Cordul a prezentat o hipertrofie marcată a ventriculului stîng. În sângele din cord și în trituratul de musculatură cardiacă s-au pus în evidență larve vii de ascarizi.

Capsulele suprarenale au fost considerabil mărite, iar în substanța corticală s-au observat zone congestive.



*Fig. nr. 1.* - Plămîni de cobai infectați cu larve de ascarizi. Ambii plămîni prezintă multiple focare hemoragice

*Fig. nr. 2.* - Secțiune dintr-un plămîn de cobai infectat cu larve de ascarizi. La periferie se constată leziuni de hepatizație roșie, iar în jurul epiteliului bronșic se remarcă începutul unei hepatizații cenușii. Colorație cu hematxilina-cozină. Microfotografie. Ocular 10. Ob. 40



*Fig. nr. 2.*

*Fig. nr. 1.*

*Fig. nr. 3.* - Leziuni de alveolită descuamativă într-un plămîn de cobai infectat cu larve de ascarizi. Se remarcă frecvente celule alveolare libere în lumenul alveolelor, iar între aceste celule se observă și țesut leucocitar. Colorație cu hematxilina-cozină. Microfotografie. Ocular 10. Ob. 90



*Fig nr. 3.*

*Fig. nr. 4.* - Focar pneumonic la un cobai infectat cu larve de ascarizi. În partea inferioară a preparatului se remarcă leziuni de hepatizație roșie (exsudat fibrino-hematic), iar în partea superioară leziuni de hepatizație cenușie (exsudat cu redusă rețea de fibrină și cu frecvente polimorfonucleare). Colorație cu hematxilina-cozină. Microfotografie. Ocular 10. Ob. 21



*Fig. nr. 4.*



Fig. nr. 6.

Fig. nr. 5. - Larvă de ascarid în parenchimul pulmonar la un cobai infectat cu larve de ascarid. În jurul larvei se remarcă un accentuat infiltrat leucocitar polimorfonuclear cu numeroase cozinofile. Colorație cu hematxilină-cozină. Microfotografie. Ocular 10 Ob. 30

Fig. nr. 6. - La un cobai infectat cu larve de ascarid se constată în plămîn în jurul unei bronșii cu moderat exsudat leucocitar și sero-mucos, un exsudat leucocitar hematic și sero-intraalvolar

Fig. nr. 7. - Într-un plămîn de cobai infectat cu larve de ascarid se constată la 12 zile după infectare o accentuată densificare a septurilor interalvolare cu frecvente histiocyte, poliblaști și limfociti. Colorație cu hematxilină-cozină. Microfotografie. Ocular 10 Ob. 40

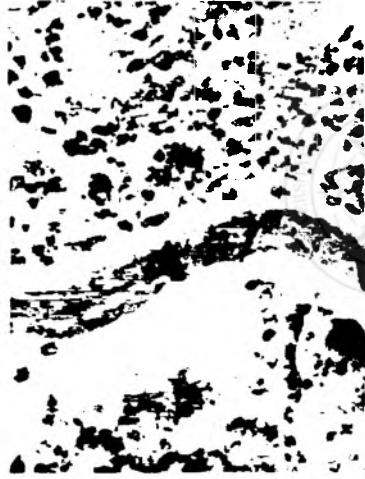


Fig. nr. 5.



Fig. nr. 7.

## Discuții

Din cercetarea datelor parazitologice, hematologice, biochimice și histopatologice ale animalelor de laborator (cobai și iepuri) infectate per os cu ouă embrionate cu larve mature, rezultă că toate animalele au făcut o infecție gravă cu larve de ascarizi, caracterizată în marea majoritate a cazurilor prin focare pneumonice sau bronhopneumonice cu hemoragii parenchimatose pulmonare, iar în unele cazuri, fie cu focare întinse hemoragice, fie cu mici zone congestive și hemoragice, însă diseminate în parenchimul ambilor plămâni.

Aceste aspecte structurale confirmă datele prezentate de numeroși autori care semnalează în cazul infectărilor masive, dezvoltarea evidentă a unor leziuni pulmonare întinse, caracterizate în special prin focare hemoragice, asociate unor leziuni inflamatorii de tip pneumonic, constituind tabloul histopatologic etichetat ca „pneumonie ascaridiană“. În adevăr „extravazatului ascaridian“ i se asociază în cea mai mare parte a cazurilor cu infectare masivă, leziuni de pneumonie.

Desigur aspectul histopatologic al acestui tip de pneumonie este diferit oarecum de aspectul celorlalte forme pneumonice de altă etiologie. În aceste cazuri pe lângă prezența parazitului în preparatele din plămâni și o eosinofilie masivă, am constatat asocierea leziunilor de alveolită edematoasă și descuamativă cu infiltrația și îngroșarea septurilor intervalveolare.

În aprecierea patogenică a acestor date trebuie să menționăm observațiile relatate de *Skriabin*, *Podiapolkskaia* și *Dedova* care au atras atenția încă mai demult că invazia helmintică deschide porțile infecției. În felul acesta se explică declanșarea unui proces inflamator masiv care duce la apariția unor focare pneumonice sau bronhopneumonice.

În cazurile deosebite în care au survenit zone hemoragice întinse, așa-numitul „extravazat ascaridian“ descris de *Smirnov* și doar reduse leziuni de alveolită edematoasă și descuamativă, este foarte probabil că factorul individual de reactivitate a intervenit în sensul unei apărări cu caracter special limitat predominant la declanșarea de leziuni hemoragice. Este de asemenea posibil ca în aceste cazuri să fi intervenit și o componentă specială parazitară în sensul că o parte din larve au o viabilitate redusă — mor în cursul ciclului migrator — pierzind în felul acesta din intensitatea nocivității pentru organism sau determinând o reacție cu caracter special (preponderent hemoragică).

Considerăm că cercetările privind diversele forme de reactivitate ale organismului inclusiv cele biochimice și histopatologice alături de cele clinice și parazitologice prezintă deosebită utilitate în studiul fazei pulmonare a ascaridiozei, întrucât contribuie la clarificarea unor aspecte mai puțin elucidate din evoluția adeseori fugace a leziunilor pulmonare, în această boală parazitată atît de răspîndită în țara noastră (*Lupașcu* și colab. 1959).

## Concluzii

Infectarea masivă, cu 2000 respectiv 35—40.000 de ouă embrionate de ascarizi, a cobailor și a iepurilor de experiență a arătat o serie de aspecte clinice, parazitologice, biochimice și histopatologice.

Clinic, în marea majoritate a cazurilor boala are un sfîrșit letal și în afara etiologiei parazitare și a eosinofiliei marcate prezintă caracterul particular că evoluează fără reacție febrilă, iar în faza finală se instalează hipotermie.

Biochimic, se constată în toate cazurile o scădere a albuminelor, însoțită de o creștere marcată a alfa globulinelor serice.

Histopatologic, invazia ascaridiană provoacă următoarele aspecte lezionale pulmonare :

— focare de pneumonie: pneumonie ascaridiană și bronhopneumonie asociate cu leziuni hemoragice întinse;

- focare hemoragice mari cu mici zone de bronhopneumonie:
- focare hemoragice întinse cu leziuni reduse de alveolită edematoasă și des-cuamativă;
- multiple focare hemoragice delimitate, mici dar numeroase și diseminate în ambii pulmon.

*Sosit la redacție : 18 iunie 1962.*

#### *Bibliografie*

1. BIAGI F. F., SOTOR, DORANTES S., VASQUEZ I., PORTILLA J., CASTREJON O.: Trop. Dis. Bull., 1959, v. 56, nr. 5, p. 551;
2. BROWN H. W., CHAN K. F.: Amer. J. Veter. Research, oct. 1955, v. 16, nr. 61, p. 613—615;
3. DAHNOVICI V., BORNUZ M., BUDA A.: Lucr. Conf. Nat. de Morf. norm. și patol. — 28—30 martie 1957, p. 111;
4. LEIKINA E. S., GAICOV B. A., CELISCOVA C. M., BOCSTEIN M. E.: Clinicesk. Med., nr. 11/1952;
5. MAHMUDOVA B. A.: Soviet. Med., nr. 8/1952;
6. NASTA M.: Cercetări de Ftiziologie 1950, nr. 2, p. 457;
7. PIRINGER W. A. and MOTTA MONTES A.: Arch. Med. Panamenas 1956, July, Aug. Sept., v. 5, nr. 3, p. 219—225; Trop. Dis. Bull. 1959, v. 56, nr. 3, p. 336;
8. PODIAPOLSKAIA V. P.: Terapeuticeski Archiv. 5/1950;
9. ROMAN N.: Rev. Microbiol. Parazitol. Epidemiol., nr. 3/1959, p. 231—239;
10. VASILESCU S., IONESCU C., VEISA L.: Comunicarea prezentată în Ședința din 16. IV. 1953. a Soc. St. Med. Iași, Secția Medicină Internă;
11. ZALNOVA N. S.: Med. Parazit. i. Parazit. bolezni 3/1957, p. 308;
12. ZOTTA Gh.: IONESCU C.: Spitalul nr. 4—5; aprilie-mai 1931, p. 5;
13. SMIRNOV G. S.; GLAZUNOV M. F.: Vestnik Mikrobiol. Epidemiol. o. Parazitol., 1928, v. VII, nr. 1, p. 69—93;