

RESUMO DE TESE

ASPECTOS PATOGENICOS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O ABSCESSO PIOGÊNICO DO FÍGADO E A ESQUISTOSSOMOSE MANSONI EXPERIMENTAL

Os seguintes aspectos da patogênese do abscesso piogênico do fígado em camundongos infectados com *Schistosoma mansoni* foram estudados: a) o papel dos ovos de *S. mansoni* na gênese dos abscessos; b) a formação de abscessos no fígado nas fases aguda e crônica da esquistossomose; c) a reatividade dos esplenócitos de camundongos dos grupos experimentais, em relação a diferentes antígenos de *S. mansoni*, medida pelos índices de proliferação celular e formação de granuloma *in vitro*, d) a virulência de diferentes cepas de *Staphylococcus aureus* no que diz respeito à formação de abscessos no fígado de camundongos com esquistossomose aguda; e) a influência do tratamento esquistossomicida sobre o desenvolvimento do abscesso hepático.

As cercárias da cepa LE de *S. mansoni* foram irradiadas com 3 krads de Cobalto-60 com a finalidade de tornar as fêmeas adultas estéreis e prevenir a deposição de ovos no tecido hepático do hospedeiro. Infectaram-se os grupos de camundongos com 250 cercárias irradiadas e com 40 cercárias não-irradiadas. Setenta dias e 135 dias após esse procedimento, os camundongos foram inoculados por via endovenosa com uma diluição da cultura de *S. aureus*. Os seguintes grupos de camundongos foram mantidos como controle: infectado com cercárias não-irradiadas, infectado com cercárias irradiadas, infectado com *S. aureus* e não-infectado.

A reatividade dos esplenócitos dos animais experimentais foi determinada *in vitro*, após estimulação com antígenos de *S. mansoni* SEA (soluble egg antigen), SWAP (soluble worm antigen purified) e CAP (cercariae antigen purified), nos ensaios de proliferação celular e de microrreação granulomatosa.

Cinco cepas diferentes de *S. aureus* foram testadas em relação à formação de abscessos no fígado de camundongos com esquistossomose.

Camundongos infectados com *S. mansoni* receberam doses curativas de oxamniquine 20,

PATHOGENIC ASPECTS OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE PYOGENIC LIVER ABSCESS AND THE EXPERIMENTAL SCHISTOSOMIASIS MANSONI

The following aspects of the pathogenesis of the pyogenic liver abscess in mice infected with *Schistosoma mansoni* have been studied: a) the role of the eggs of *S. mansoni* in the genesis of the abscesses; b) the development of hepatic abscesses in the acute and chronic phases of schistosomiasis; c) the reactivity of splenocytes of mice in different experimental groups evaluated by blastogenesis and granuloma formation *in vitro*; d) the virulence of different strains of *Staphylococcus aureus* in producing liver abscesses; e) the effect of schistosomiasis treatment on the development of the abscesses.

The cercariae of *S. mansoni* were irradiated with 3 krads of Cobalt-60 to turn the female worms sterile and to prevent egg laying. Mice were infected with 250 irradiated cercariae and with 40 non-irradiated cercariae. Seventy days and 135 days after infection with *S. mansoni*, the mice were injected intravenously with a dilution of a culture of *S. aureus*. The following groups of mice were kept as controls: irradiated and non-irradiated cercariae, *S. aureus* alone, and normal mice.

The reactivity of splenic cells was determined *in vitro*, in cell proliferation assay and granuloma formation with *S. mansoni* antigens (SEA, SWAP and CAP).

Five different strains of *S. aureus* were tested to define their virulence in schistosomotic mice.

Mice infected with *S. mansoni* received curative doses of oxamniquine given at 20, 30 and 40 days prior to being injected with bacteria, to try and see whether schistosomicides would prevent or affect the development of liver abscesses.

The macroscopy and the histologic study showed multiple hepatic abscesses of different sizes in the liver of mice infected with non-irradiated cercariae and inoculated with *S. aureus*, in the acute and chronic phases of schistosomiasis. Small, isolated abscesses were observed in the liver of mice infected with irradiated cercariae plus *S. aureus*. The abscesses were not found in the control groups.

The assays of cell proliferation and granuloma formation *in vitro* showed a florid cellular response

30 e 40 dias antes da infecção com bactérias, para avaliar se o tratamento esquistossomicida é capaz de prevenir o desenvolvimento de abscessos no fígado.

A macroscopia e a histologia mostraram abscessos múltiplos, de tamanhos variados, no fígado de camundongos infectados com cercárias não-irradiadas e inoculados com *S. aureus*, nas fases aguda e crônica da esquistossomose. Abscessos pequenos e isolados foram observados no fígado de camundongos infectados com cercárias irradiadas e inoculados com *S. aureus*. Essas lesões não foram encontradas nos grupos-controle.

Os ensaios de proliferação celular e de granuloma *in vitro* mostraram uma exacerbação da resposta celular no grupo infectado com cercárias não-irradiadas e *S. aureus*, quando comparada aos outros grupos.

As cepas de *S. aureus*, isoladas de pacientes hospitalizados com bacteriemia ou obtidas de pacientes de ambulatório, formaram abscessos grandes e numerosos. As cepas padrão, mantidas em meio de manutenção formaram raros abscessos pequenos e isolados.

A despeito do tratamento curativo da esquistossomose com oxamniquine ter reduzido a mortalidade dos camundongos, ele não impediu a formação de abscessos no fígado.

Dessa forma, esse estudo mostrou que: a) os ovos de *S. mansoni* são importantes fatores implicados na patogênese dos abscessos piogênicos no fígado; b) os abscessos hepáticos ocorrem nas fases aguda e crônica da esquistossomose experimental; c) as cepas de *S. aureus*, isoladas de pacientes, são mais patogênicas para produzir abscessos no fígado, quando comparadas com cepas padrão, mantidas em meio de manutenção; d) no grupo infectado com cercárias não-irradiadas e *S. aureus*, os esplenócitos dos camundongos apresentam, *in vitro*, maior proliferação celular e reatividade a antígenos de *S. mansoni* quando comparados aos demais grupos; e) o tratamento da esquistossomose instituído até quarenta dias antes da inoculação de bactérias não previne o desenvolvimento de abscesso piogênico no fígado.

in the group infected with non-irradiated cercariae when compared with other groups.

The strains of *S. aureus*, isolated from hospitalized patient with bacteremia and obtained from individuals in the outpatient clinic did form huge hepatic abscesses. Standard strains, kept in maintenance medium, formed small, isolated abscesses in the liver.

Eventhough curative treatment of schistosomiasis with oxamniquine have reduced mortality of mice, it did not block the formation of hepatic abscesses.

In short, this study shows that: a) *S. mansoni* eggs are important in the pathogenesis of hepatic abscess; b) the liver abscesses occur in the acute and chronic phases of experimental schistosomiasis; c) wild strains of *S. aureus* produced more liver abscesses than strains kept in maintenance medium; d) in the group infected with non-irradiated cercariae plus *S. aureus*, the splenocytes showed, *in vitro*, greater proliferation and reactivity than in the other groups; e) treatment of schistosomiasis had no effect in the development of liver abscesses.

Rosângela Teixeira

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais
para obtenção do Título de Doutor.
Belo Horizonte, MG, Brasil, 1996