

Clinica de pediatrie (Conducător: Prof. Dr. Puskás Gy) și Institutul de anatomie patologică (Conducător: Conf. Dr. Gyergyay F. candidat în științele medicale) ale I.M.F. din Tg.-Mureș.

## STUDIU COMPARATIV CLINIC ȘI ANATOMO-PATOLOGIC ÎN MENINGITA TUBERCULOASĂ TRATATĂ CU ANTIBIOTICE

*Grépály A., Gyergyay F., Puskás Gy., Imre B. și Nagy L.*

Este bine cunoscută importanța tratamentului cu streptomycină (str.) în meningita tuberculoasă. Odată cu aplicarea str., prognosticul acestei boli, până atunci nevindecabilă, a devenit mai favorabil. Au fost în deosebi încurajatoare rezultatele imediate ale tratamentului: sensoriul bolnavului s-a clarificat în scurt timp, simptomele generale și meningeale au cedat, iar modificările observate în lichidul cefalorahidian s-au ameliorat încetul cu încetul.

Experiența de mai târziu a arătat însă, că în majoritatea cazurilor, tratamentul a reușit să prelungească doar viața bolnavului, procesul dezvoltându-se în forma meningitei tuberculoase cronice, care după remisiuni mai scurte sau mai lungi, a provocat moartea bolnavului.

Caracteristicile principale ale acestei meningite tuberculoase cronice sînt leziunile aparatului auditivo-vestibular, tulburările de vedere, tulburările motorice extrapiramidale, precum și convulsii tonico-clonice epileptiforme, acestea din urmă fiind destul de frecvente.

Mulți autori au cercetat cauzele dezvoltării meningitei tuberculoase cronice. Leziunile aparatului cocleo-vestibular au fost atribuite acțiunii toxice directe a medicamentului. S-a presupus că str. alterează în mod selectiv nervul vestibular, iar dihidrostreptomycină pe cel coclear (1). Însă examinările audiometrice efectuate la bolnavii de tuberculoză pulmonară tratați cu str. (2) au demonstrat că foarte rar — numai într-un caz din 2.000 — s-a dezvoltat o scădere a auzului care a putut fi atribuită tratamentului. Nocivitatea directă a str. asupra țesuturilor sănătoase nu a putut fi confirmată nici în studiile experimentale ale lui *Mosonyi* și colaboratorii (3). În schimb, tulburările auditive ale bolnavilor de meningită se observă destul de des (2).

În mod firesc, cauza tulburărilor constatate s-a căutat în patologia vindecării. Dintre anatomo-patologi, printre primii *Péro* (4), apoi *Zollin-*

ger (5), Diaconița și colaboratorii (6), Baló și colaboratorii (7) și alții s-au ocupat, în numeroase studii, de anatomia patologică și histologia meningitei tuberculoase, tratată cu antibiotice. Astfel, s-a descris transformarea fibroasă și organizarea exudatului, formarea aderențelor meningeale, dezvoltarea arahnitei și a hidrocefaliei interne, leziunile vasculare ca arterite și endarterite împreună cu leziunile nervoase centrale și periferice, consecutive acestor leziuni, sau independente de ele. Pentru tulburările văzului, Miskolczy (8) acuză arahnitele opto-chiasmatiche, iar pentru cele auditive, arahnitele perio-medulo-cerebeloase. Printre numeroasele comunicări asupra acestei chestiuni nu am găsit nici una care să facă o comparație a simptomelor observate la patul bolnavului, cu leziunile anatomo-patologice. Iată de ce ne-am propus studiul comparativ clinic și anatomo-patologic al cazurilor tratate la Clinica infantilă și necropsiate în Institutul de anatomie patologică din Tg.-Mureș.

Din 1949 și până în 1953 — data la care am introdus în mod sistematic în tratamentul meningitei tuberculoase hidrazida acidului nicotinic — am urmărit 28 de cazuri cu o dezvoltare cronică și cu evoluție fatală. Dintre bolnavi numai unul a primit în ultima lună a tratamentului 4 g hidrazidă, restul fiind tratați numai cu str. intramuscular și intrarahidian. Dintre cei 28 de bolnavi, 18 (64,28%) au prezentat diferite simptome nervoase motorice sau sensitive. Au sucombat în clinică și au fost autopsiați 13 :

Simptome nervoase	Numărul cazurilor	Căzuri autopsiate
Surditate	1	—
Surditate și cecitate	3	3
Convulsii tonico-clonice generalizate	6	1
Paralizie oculomotorie	1	1
Paralizie facială	2	1
Paralizia membrelor periferică	2	1
centrală	1	1
Ataxie, afazie, inconștiență, convulsii tonico-clonice	2	1
Fără simptome nervoase (sensitivo-motorice)	10	4
Total:	28	13

Creierul a fost fixat în formol. Am recoltat 10—18 fragmente pentru examenul histologic din următoarele regiuni: polul frontal, circumvoluțiile frontale I—II, circumvoluțiile centrale, polul temporal, circumvoluțiile temporale I—II, circumvoluția angulară, regiunea fosei calcarine, nucleii bazali, (vernix), emisferele cerebeloase, regiunea dintre chiazmă și bulb, iar în unele cazuri și fragmente din măduvă. După includere în celoidină-parafină, am colorat lamele cu hematoxilina-eozină, van Gieson, Nissl, iar pentru tecile mielnice, după metoda lui Bacsich.

I. L. J. de 11 luni (nr. foi de observație 265/1953, nr. protoco-lului de autopsie 33 1953). După un tratament de 170 de zile orbește și devine surd. La baza creierului leptomeninge'e este îngroșat, în el se văd tuberculi și focare mai mari cazeoase. Găsim tuberculi atit în parenchimul cerebral, cit și în cerebel. Hidrocefalie internă pronunțată.

2. M. A. de 9 ani (nr. foi de observație 175/1951, nr. protocolului de autopsie 114/1953). Meningită cu formă trenantă, cu mai multe recidive. La slirșit, au survenit surditatea și orbirea. La examenul fundului de ochi: papile de stază (2-3 D) cu evoluție spre atrofie. La baza creierului, meningele este îngroșat, conținând un exudat gelatinos. Hidrocefalie pronunțată.

3. Cs. M. de 2 ani (nr. foi de observație 553/1953 nr. protocolului de autopsie 177/1953). După un tratament de 123 de zile cu str. orbește și devine surd. Pe fundul de ochi, papila de stază cu decolorare. Pe lângă aspectul obișnuit al meningitei tuberculoase, tuberculi cerebelari, hidrocefalie pronunțată, inflamație difuză a meningelor, focare cazeoase la bază. Histologic: endarterită (fig. 1), demielinizare în focare, iar în partea superioară a bulbului „état criblé”. În jurul și în nervul optic, proces inflamator cu colorarea neregulată a tecilor mielince. În nervul acustic, infiltrație inflamatorie pronunțată și înmulțirea țesutului conjunctiv. În regiunea fisurii calcarine stingi, necroză corticală laminară (fig. 2). În diferite regiuni ale creierului, se găsesc infiltrații perivascularare.

4. S. A. de 12 ani (nr. foi de observație 467/1953, nr. protocolului de autopsie 166/1954). Tratament cu str. apoi cu str. și INH timp de 66 de zile. Convulsii tonico-clonice generalizate. La nivelul bazei creierului, în regiunea interpedunculară și a foselor lui Sylvius, meningele este îngroșat, conținând exudat gelatinos și tuberculi Hidrocefalie de grad mediu.

5. E. E. de 9 ani (nr. foi de observație 1062/1952, nr. protocolului de autopsie 390/1952). După un tratament cu str. de 171 de zile, paralizie oculomotorie și deces. La baza creierului, meningele este îngroșat, aderent de dura mater. În regiunea dintre chiasma și protuberanță, exudat gelatinos care pătrunde și în fosa lui Sylvius.

6. B. V. de 9 ani (nr. foi de observație 693/1950, nr. protocolului de autopsie 303/1950). Tratament cu str. de 38 de zile. Paralizia nervului facial se dezvoltă în ultima zi a tratamentului. La nivelul bazei creierului se observă leziuni grave. Edem cerebral și hidrocefalie redusă. Histologic, proces inflamator grav în meninge și în jurul nervului facial. Endarterită. Tuberculi, și inflamație perivasculară în jurul nervului optic, protuberanța, cornul lui Ammon și a canalului lui Sylvius.

7. U. V. de 4 ani (nr. foi de observație 214/1950, nr. protocolului de autopsie 114/1950). Tratament de 41 de zile. Convulsii tonico-clonice în mina și piciorul sting, apoi paralizia lor. Mai târziu paralizia devine spastică, luind poziția tip Wernicke. Creierul este întumescenț, se observă o hidrocefalie dezvoltată, în regiunea bazală exudat tipic, tuberculi și ependimită tuberculoasă. În porțiunea laterală a nucleului lenticular, un teritoriu de emoliție de mărimea unei pulpe de deget. Necroze mai mici în regiunea chiasmatică, vermis și în regiunea comisurală stângă. Endarterită, periarterită. În meninge și în parenchim se găsesc tuberculi și o demielinizare în focare (fig. 3).

8. K. K. de 12 ani (nr. foi de observație 614/1949, nr. protocolului de autopsie 9/50). Tratament cu o durată de 120 de zile. Paralizia de tip radicular a membrului superior drept, apoi a celui sting, mai târziu se paralizează și piciorul drept. Moartea survine în urma unei apnee. În teritoriul postchiasmatic găsim exudat seros. Intre lepto- și pahimeninge se văd aderențe. În porțiunea cervicală a măduvei, meningele dur și moale este circular îngroșat, conținând tuberculi cazeoși. Hidrocefalie de grad mediu. Histologic se găsește în leptomeninge infiltrație inflamatorie difuză și fibroză. În jurul măduvei, simptomele inflamatorii sînt mai pronunțate, iar înmulțirea țesutului conjunctiv este și ea mai pronunțată. În rădăcinile nervilor, se observă o colorare inegală a tecilor mielince.

9. S. E. de 1½ ani (nr. foi de observație 454/1954, nr. protocolului de autopsie 195/1954). Meningită recidivantă. Afazie, ataxie, convulsii tonico-clonice. La baza creierului, în teritoriul corespunzător trunchiului cerebral, și pe convexitate, leptomeningele este îngroșat. Se văd focare galben-cenușii diseminate. Hidrocefalie pronunțată.

Am autopsiat încă 4 cazuri la care pe lângă simptomele meningeale (rigiditatea celi, simptomele Kernig, Brudzinsky etc.) nu am observat leziuni senzitivo-motorice, necropsia însă a demonstrat leziuni grave la două cazuri.

10. K. R. de 4 ani (nr. foi de observație 207/1949, nr. protocolului de autopsie 22/1952). Tratament cu str. de 224 de zile. Simptome de focare sau senzoriale lipsesc. Hidrocefalie de un grad mediu. În jurul protuberanței se vede o înmulțire conjunctivă și exudat gelatinos. Histologic se observă tuberculi proliferativi, înmulțirea țesutului conjunctiv, endarterită, ependimită, necroze multiple, demielinizare și infiltrație limfocitară în nervul optic (fig. 4). În jurul fisurii calcarine se observă necroză de origine circulatorie.

11. K. R. de 11 ani (nr. foi de observație 642/1952, nr. protocolului de autopsie 237/1952). Tratament cu str. timp de 68 de zile. Simptome de jocare sau senzoriale lipsesc. La baza creierului, în fosa Sylviana se vede un exudat gelatinos. Hidrocefalie de grad mediu. Histologic, observăm tuberculi cazeificați și endarterită. La nivelul protuberanței și al bulbului, se văd infiltrații inflamatorii și necroze mici.

Cazurile 12 și 13 au fost copii sub 3 ani. Autopsia a demonstrat leziuni grave cerebelare, fără ca aceste leziuni să aibă simptomele cînice corespunzătoare. Acești bolnavi au avut o formă foarte gravă și au zăcut nemișcați în pat, mai multe săptămîni. Astfel, cautarea și demonstrarea simptomelor respective, a fost imposibilă.

Rezumind datele obținute, putem constata că la autopsie am găsit leziuni corespunzătoare meningitei tuberculoase cronice. Leptomeningele a fost îngroșat și în unele cazuri simlizat cu dura mater. În toate cazurile am găsit hidrocefalie internă care de multe ori a atins un grad accentuat, mai ales în cazurile în care a survenit orbirea. Bolnavii noștri au decedat în urma recidivei meningitei tuberculoase. Corespunzător acestui fapt, am găsit pe meninge tuberculi mărunți precum și exudat recent.

Examenul histopatologic efectuat la unul dintre cei trei bolnavi care au asurzit și au orbit (cazurile 1—3) a pus în evidență leziuni grave. În arterele cerebrale s-a găsit o endarterită. (fig. 1.) care a dus la obliterarea parțială a acestora. Prin aceasta explicăm alți fenomenele de ramolire cit și starea lacunară. Reacția inflamatorie din nervul optic și din jurul lui, precum și iregularitatea colorabilității tecilor mielince împreună cu necroza laminară din regiunea fosei calcarine stîngi (fig. 2.) pot fi puse în legătură de cauzalitate cu cecitatea bolnavului. Dar trebuie să accentuăm faptul că am găsit leziuni similare în nervul optic și la bolnavi la care examenul clinic nu a putut pune în evidență tulburări ale văzului (fig. 3. și 4.). În nervul acustic am găsit infiltrație inflamatorie pronunțată și înmulțirea țesutului conjunctiv. Aceste leziuni pot explica surditatea bolnavului.

La bolnavii (cazurile 4, 6, 9.) cu accese tonico-clonice generalizate, cu paralizie facială și oculomotorie, leziunile morfologice au fost asemănătoare cu cele descrise. Într-unul din cazurile cu paralizia membrelor (cazul 7), conform naturii centrale a paraliziei, am găsit un focar de ramoliție în nucleul lenticular, iar în cel cu paralizie periferică (cazul 8) am pus în evidență leziuni inflamatorii grave în jurul măduvei spinării și în rădăcinile nervilor spinali.

În cursul studiului nostru am căutat semnele histologice care demonstrează efectul terapeutic al str. În leptomeninge, în general, am găsit o proliferare a țesutului conjunctiv în jurul tubercuilor exudativi sau proliferativi, fără însă ca această proliferare să ajungă la proporții remarcabile. Nu am găsit forma de capsule conjunctive descrise de *Kötay* și *Gyergay* (9) în studiul lor despre tratamentul antibiotic al tuber-

culozei renale. Pe leptomeninge, mai ales în regiunea bazală, am găsit în toate cazurile semnele histologice ale inflamației recente, dar nu trebuie să uităm că toți bolnavii au decedat din cauza meningitei care a devenit iarăși acută, în urma terapiei ineficace. Comparînd deci procesul de vindecare al meningitei tuberculoase cu acela al rinichiului și cu acela al tuberculozei cutanate, observat de Gyergyay și Ujváry (10), putem constata că în cursul meningitei găsim o tendință de vindecare mai scăzută. Desigur că această constatare se referă numai la cazurile tratate fără succes și de aceea nu putem deduce nimic asupra proceselor ce se petrec în cazurile care se vindecă. În tot cazul, noi am putut pune în evidență tuberculi cazeoși sau proliferativi și în cazurile cu o inflamație relativ mai circumscrisă.

În privința patogenezei meningitei tuberculoase, unii autori susțin că în urma diseminării hematogene se produc tuberculi pe meninge care pot să rămână cîtva timp asimptomatici, iar perforînd mai tîrziu în cavitățile arahnoidană dau naștere meningitei. În conformitate cu acestea, și în comparație cu cele ce se petrec și pe alte seroase (de ex. peritoneu), credem că este just să diferențiem *tuberculoza meningială* (caracterizată prin prezența unor tuberculi însă fără inflamație difuză) de *meningita tuberculoasă* — în care găsim și o inflamație difuză. În cursul tratamentului, cum s-a constatat și în tuberculoza renală (9) și cutană (10), în primul rînd scade sau dispare inflamația perifocală nespecifică. Acesta explică și în meningita tuberculoasă, ameliorarea simptomatică rapidă în timp ce încă nu se schimbă caracterul tuberculelor specifici. Credem deci că în urma tratamentului, meningita tuberculoasă se transformă în tuberculoză meningială în sensul amintit mai sus. Recidiva s-ar explica prin aceea că tuberculii rămași dau naștere unei inflamații difuze noi a meningelui, la meningita tuberculoasă. Amintim această concepție ca o ipoteză de studiat pe care dorim să o cercetăm în viitor.

Rezumînd cele de mai sus putem constata următoarele:

1. Simptomelor clinice generale și de focar, le corespund procese de inflamație cronică specifică care pot fi demonstrate atît macro- cît și microscopic. Nu am putut găsi modificări patologice pentru care poate fi acuzat în mod direct tratamentul cu str.

2. Paraliza nervilor cerebrali, a membrelor, tulburările de auz și de vedere au în general un caracter radicular și pot fi puse în legătura atît cu infiltrațiile inflamatorii intraneurale și cu cicatrizarea perinevroasă cît și cu arahnitele și hidrocefalia internă. Ca semn al lezării nervilor am găsit demielinizare.

3. Enderterita este o leziune aproape constantă, și duce la necroze multiple ale parenchimului nervos.

4. În multe cazuri am putut observa semnele unei encefalite specifice sau nespecifice.

*Primită la redacție la 23 iunie 1956.*



Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.

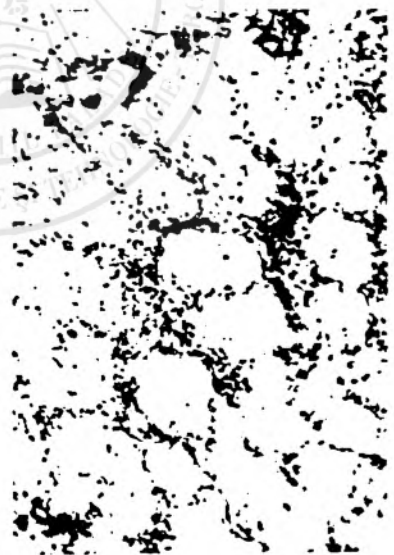


Fig. 4.

### Bibliografie :

1. M. Aubry et P. Pialoux: La Presse Médicale 50 1954 2. Ch. Mattei, P. Giraud, J. Paillas, A. Annaix et J. Henin: La Presse Médicale 64 1954, 1325 3. Mosonyi L., László J., Zulik R. și Péró Cs.: Kísérleti Orvostudomány 7, 408, 4/1955 4. Péró Cs.: Orvosi Hetilap, 89, 29/1948 5. Zollinger: Schwiz. Z. Path. u. Bakt. 12, 176, 2/1949 6. Diaconța Gh. A. Eskenasy, P. Nicolescu, E. Esrig, I. Grünberg: Cercetări de Ftiziologie 3, 179, 1951 7. Baló J., Róna Gy., Lőrincz J.: Acta Morphologica Acad. Sc. Hung. 5, 25, 1/1955. 8. Muskolczy D.: Revista Medicala, Tg.-Mureș. 1. 33, 1—2 1955 9. Kótaş P., Gyergyay F.: Magyar Sebészet, 7, 121, 2/1954. 10. Gyergyay F. Ujváry I., Bába K., Kiss B.: Revista Medicală, Tg.-Mureș. 1. 111, 1—2/1955

## АНАТОМО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ МЕНИНГИТЕ

А. Грепай, Ф. Дердяи, Г. Пушкаш, В. Имре, Л. Надь

Авторы исследуют туберкулезный менингит, принявший хроническую форму при лечении стрептомицином. Проводится сравнение клинических симптомов с анатомо-патологическими поражениями. Из 28 клинически наблюдаемых случаев 18 (64,24%) обладали различными неврологическими и сенсорными симптомами. Подвергнуты вскрытию и исследованию 13 случаев. Из них у 3-х обнаружена глухота и слепота, 1 — общие тонико-клонические конвульсии, 1 — глазомоторный паралич, 1 — паралич лица, 1 паралич конечности периферийного происхождения, 1 — паралич конечности центрального происхождения, — 1 атаксия, афазия, потеря сознания и общие тонико-клонические конвульсии, а у 4-х не обнаружено нервных (собственно сенсорно-моторных) симптомов. Авторы приходят к заключению, что большинство нейро-сенсорных симптомов обладает радикулярным характером, причем их каузальность может быть связана с воспалительными инфильтрациями внутри нерва, с вне — и внутривенным зарубцеванием, а также с процессами демиелинизации нервов. В более редких случаях наблюдались множественные некрозы нервного паренхимы, вызванные поражениями сосудов (эндартеритами). Авторы подчеркивают значительную роль арахнита и внутренней гидроцефалии.

## ETUDE ANATOMO-CLINIQUE DE LA MÈNINGITE TUBERCULEUSE

Grépay A., Gyergyay F., Puskás Gy., Imre B., Nagy L.

Les auteurs étudient la méningite tuberculeuse cronicisée traitée par la streptomycine. On compare les symptômes cliniques avec les lésions anatomo-pathologiques. Parmi les 28 cas surveillés cliniquement, 18 (64,24%) ont présenté différents symptômes neurologiques et sensoriaux. On a autopsié et étudié 13 cas. Parmi les cas autopsiés, 3 ont présenté surdité et cécité, 1 convulsions tonico-cliniques généralisées, 1 paralysie oculomotrice, 1 paralysie faciale, 1 paralysie d'origine périphérique du membre, 1 paralysie d'origine centrale du membre, 1 ataxie, aphasie, inconscience et convulsions tonico-cloniques généralisées et 4 n'ont pas présenté des symptômes nerveux (sensorio-moteurs). Les auteurs arrivent à la conclusion, que la majorité des symptômes neuro-sensoriaux, ont un caractère radicaire, dont la causalité peut être attribuée à des infiltrations inflammatoires intraneurales, avec la cicatrisation peri- et intraveineuse, ainsi qu'aux processus de démyélinisation des nerfs. Dans les cas plus rares on a remarqué des nécroses multiples du parenchyme nerveux, dues aux lésions vasculaires (endarterites). En outre les auteurs soulignent l'importance du rôle d'arachnoïdite et d'hydrocéphalie interne.