

CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Clinica de pediatrie (cond.: prof. György Puskás) și Institutul de anatomic patologică
(cond.: conf. Ferenc Gyergyay candidat în științe medicale) din Tg.-Mureș

TRATAMENTUL ANTIBACTERIAN ASOCIAT CU CORTIZON IN MENINGITA TUBERCULOASĂ EXPERIMENTALĂ

András Grépály, Ferenc Gyergyay, László Nagy, János László, László Kasza
și Maria Kelemen

După introducerea tratamentului cu hidrazida acidului izonicotinic în meningita tuberculoasă s-a observat că arahnita și în general tulburările de circulație ale lichidului c. r. și ale sistemului nervos — survenite atît de frecvent în cursul tratamentului cu streptomycină — apar din ce în ce mai rar (6, 9). Presupunînd că această deosebire trebuie căutată în însăși „patologia vindecării”, am provocat la iepuri de casă meningită tuberculoasă pe care am tratat-o cu streptomycină, cu hidrazidă și cu streptomycină asociată cu hidrazidă. Rezultatele experiențelor noastre au fost relatate în Revista Medicală, Nr. 4—5, 1957. (7).

De la data efectuării experiențelor noastre, tratamentul antibacterian asociat cu cortizon a intrat în arsenalul terapiei antituberculoase, iar astăzi există o mulțime de comunicări care relatează rezultate favorabile în această direcție. Formele exudative recente — și între ele meningita bazilară — constituie unul din cele mai importante domenii de aplicare a tratamentului cu cortizon.

De la apariția primei comunicări a lui *Even* și *Sors* (4) o serie întregă de articole relatează experiența dobîndită pînă în ultimul an. S-au publicat de asemenea studii (2, 8) care arată că tratamentul cu hormon din scoarța suprarenalei nu a ameliorat aproape de loc rezultatele tardive ale tratamentului meningitei tuberculoase. Autorii au atribuit ameliorarea rapidă a stării generale, a simptomelor nervoase și de lichid c. r. efectului antiinflamator al cortizonului, sperînd că prevenirea sechelelor se poate realiza datorită proprietății anticicatriciale a cortizonului. În ultimii 2—3 ani am utilizat și noi cortizonul în tratamentul meningitei tuberculoase, obținînd rezultate uneori mai favorabile altelei mai puțin favorabile, pe care le vom relata în curînd. În același timp cu aplicarea hormonoterapiei am studiat într-un mod similar experiențelor noastre anterioare (7) acțiunea exercitată de acest hormon asupra meningitei tuberculoase a iepurilor de casă tratați cu streptomycină și HIN.

Am inoculat subcutan 36 de iepuri (avînd o greutate de apr. 2 000 g) negativi la tuberculină cu 0,12 mg micobacterii, varietatea bovină de tipul Vallée virulent. După 2 săptămîni am repetat proba cu tuberculină, iar iepuri la care am găsit o probă pozitivă și complexul primar format au fost infectați suboccipital în cea de a 21-a zi de la prima infecție cu 3×10^{-6} mg micobacterii de o tulpină identică. Simptomele bolii au apărut treptat: febră, stare de prostație, agitație, redoare a celei, inapetență, slăbire. Blana ie-

purilor s-a zăbirl pierzându-și luciul. După o săptămână, prezența meningitei tuberculoase a fost confirmată de reacția Pandy pozitivă a lichidului c. r. obținut prin puncție. În zilele următoare renocolării au pierit 11 iepuri și au rămas în viață 25. Începând din cea de-a 8-a zi de la renocolare, fiecărui animal i s-a administrat zilnic 10 mg/kg corp HIN și 30 mg/kg corp streptomycină, iar 13 iepuri au primit în afară de aceasta 2 mg/kg corp cortizon în mușchi.

În primele două zile de tratament au pierit 3 iepuri, dintre care 2 au fost tratați cu cortizon și tuberculostatice, iar celălalt numai cu tuberculostatice. La cele trei animale s-a găsit o infiltrație celulară leptomeningeală la fel de gravă și numeroși tuberculi, în parte proliferativi și în parte necrozați. În cea de a 3—5-a zi de tratament au pierit 3 iepuri (2 tratați cu HIN și streptomycină și 1 cu HIN + streptomycină + cortizon). Și în aceste cazuri tabloul histopatologic a fost identic, constatându-se o infiltrație celulară leptomeningeală de intensitate medie și tuberculi proliferativi dar nu așa de numeroși ca la iepurii din grupa anterioară și fără fenomene evidente de necroză. Întrucât aceste animale au pierit încă la începutul tratamentului, moartea lor și modificările tisulare grave nu pot fi puse în legătură cu administrarea medicamentelor.

După 10 zile de tratament a murit și un animal căruia i s-a administrat cortizon. În același timp am sacrificat din fiecare grupă câte un iepure. Iepurele mort a prezentat ca și cei precedenți, modificări grave iar la cei sacrificați de noi, primul, tratat numai cu HIN și streptomycină am constatat o ușoară infiltrație leptomeningeală fără tuberculi, iar la celălalt tratat cu HIN + streptomycină și cortizon am pus în evidență o infiltrație leptomeningeală de grad mediu cu formare de tuberculi.

După trei săptămâni de tratament am sacrificat 2 iepuri tratați cu HIN + streptomycină și 2 tratați cu HIN + streptomycină + cortizon. La cei cărora le-am administrat numai tuberculostatice am găsit o ușoară infiltrație leptomeningeală, iar la cei tratați și cu cortizon am găsit o infiltrație leptomeningeală de grad mediu de formare de tuberculi.

În a patra săptămână de tratament nu am mai administrat medicamente, și începând din acest moment, după 8 săptămâni, am sacrificat 1 iepure, după 10 săptămâni 2, iar după 12 săptămâni 3. După 8 săptămâni de la începutul tratamentului și după 4 săptămâni de la suspendarea lui, am sacrificat 2 iepuri: la cel tratat cu HIN și streptomycină am găsit o infiltrație leptomeningeală de grad mediu cu o dezvoltare extinsă de tuberculi, iar la cel tratat și cu cortizon nu am găsit decât o ușoară infiltrație celulară cu o dezvoltare mai puțin pronunțată de tuberculi. La iepurii sacrificați după 10 săptămâni de la instituirea tratamentului (și după șase săptămâni de la suspendarea lui) am relevat numai o foarte ușoară infiltrație celulară în leptomeninge și doar la unul singur am găsit cițiva tuberculi epiteloizi. Dintre cei 2 iepuri tratați cu HIN + streptomycină + cortizon, la unul am pus în evidență numai o ușoară infiltrație leptomeningeală, iar la celălalt una gravă cu dezvoltare de tuberculi având un caracter epiteloid.

La animalele care au fost sacrificate după 12 săptămâni (adică la 8 săptămâni după încetarea tratamentului) s-a constatat în urma tratamentului cu HIN și streptomycină o infiltrație leptomeningeală ușoară, iar la unul dintre ele tuberculi epiteloizi. La iepurii din grupa celor tratați și cu cortizon am observat în două cazuri o infiltrație leptomeningeală abia perceptibilă iar într-un caz mai puternică, acesta din urmă prezentând tuberculi epiteloizi. Animalele care au supraviețuit primelor 3—4 săptămâni au fost sănătoase, s-au îngrășat și s-au dezvoltat normal.

Interpretarea rezultatelor. Ambele grupe de experiență au fost tratate cu hidrazida acidului izonicotinic și streptomycină, dar uneia i s-a administrat în afară de aceasta și cortizon. Rezultatele experiențelor noastre ne îndreptătesc să afirmăm că tratamentul antituberculos a provocat o ameliorare progresivă a modificărilor inițiale grave. Mai întâi s-a micșorat infiltrația inflamatorie a leptomeningelui cu un caracter la început difuz, rămânind doar în focare, de obicei în striacțiuni, dar mai adesea în regiunea creierului. Mai târziu au dispărut și tuberculii. Ameliorarea a evoluat paralel cu tratamentul, dar chiar după încetarea acestuia ea a progresat în mod evident timp de încă două luni.

Comparația celor două grupe arată că la animalele cărora li s-a administrat și cortizon, modificările de țesut au fost mai grave atît în ceea ce privește infiltrația leptomeningeală cît și numărul și mărimea tuberculelor. Conform datelor din literatură cortizonul întesifică efectul tuberculostaticeilor și diminuează reacția inflamatorie. În cursul experiențelor noastre am observat un efect invers. Sub efectul cortizonului administrat în cantitate de 2 mg/kg corp, modificările survenite au fost mai grave decît la animalele tratate numai cu tuberculostatice. Cauza acestui fenomen nu o cunoaștem.

Se pare că în ambele serii HIN și streptomicina și-au exercitat la fel efectul inhibitiv asupra copulației microbacteriene creînd condițiile necesare ameliorării. Cortizonul a împiedicat activitatea reparativă a organismului. În schimb, după suprimarea tratamentului, deosebirea dintre cele două grupe s-au estompat. În faza finală a experiențelor, după două luni de la suprimarea tratamentului, nu am mai găsit nici o deosebire remarcabilă între morfologia meningitei iepurilor tratați numai cu tuberculostatice și a celor tratați atît cu tuberculostatice cît și cu cortizon. Acest fapt arată că cortizonul administrat în dozele și la termenele amintite nu are o acțiune defavorabilă asupra rezultatului final al procesului de vindecare provocat de hidrazida izonicotinică și streptomycină.

Transpunînd concluziile experiențelor noastre la oameni putem deduce că tratamentul cu cortizon timp de 3—4 săptămîni, pe care îl recomandă cei mai mulți autori, nu influențează în mod esențial rezultatul obținut în urma administrării tuberculostaticeilor, pentru aceasta fiind nevoie fără îndoială de un tratament cu cortizon de mai lungă durată. Pe de altă parte, e indicat ca orice tratament cu tuberculostatice să fie prelungit mult timp după suprimarea administrării cortizonului.

Sosit la redacție: 5 iulie 1959.

Bibliografie

1. AGEICENKO F. E.: Patologiceskaja anatomia, patogenez i vozrastnie sobennosti tuberculoza centralnoi nervnoi sistemi, 1948; 2. DIETZSCH H. J.: Kipro 26 30, 97 (1958); 3. EPOFEJEV P. P.: Patologiceskaja anatomia tuberculoza centralnoi nervnoi sistemi, 1947; 4. EVEN R., SORS GH: Rev. de la Tuberculose 1955, 30, 171; 5. FELDMANN S. și colab.: Hareluah, Tel Aviv 53 54 (1957) Ref: Tkb. Arzt 10, 63, 13 (1959); 6. GREPALY A., GYERGYAI F., PUSKAS GY., IMRE B., NAGY L.: Revista Medicală 3, 11 (1957); 7. GREPALY A., IMRE B., ZAKARIAS Z., GYERGYAY F., LASZLO J., HOFFMANN E., HEGEDUS I.: Revista Medicală 3, 174 (1957); 8. JANNSEN G.: Kinderarztl Prax 26, 20, 49 (1958); 9. VASILESCU, STROESCU, MIRZA, POPA, NERENATIU și CAPR: Științe medicale 7, 901 (1955).

НАШИ ОПЫТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА

Грепай А., Дьердяи Ф., Надь Л., Ласло Я., Каса Л., Келемен М.

Авторы, подобно первым экспериментам, вызывали вторичный туберкулезный менингит у кроликов.

Экспериментальных животных лечили изоникотиновой кислотой с гидрозидом и стрептомицином, а половине этих животных давали и кортизон.

Исследуя гистологически головной мозг у убитых животных в разное время эксперимента, обнаружили, что у животных, получивших кортизон, изменения в головном мозгу были тяжелее, чем у животных, получивших только антитуберкулезное лечение.

После четырехнедельного лечения прекратили введение лекарств. Убивая животных по группам, наблюдали за изменениями в течение двух месяцев.

После прекращения введения лекарств разница между двумя группами становилась незаметной. Процесс заживления измененной ткани держался и на втором месяце после прекращения лечения.



Fig. Nr. 1. Infiltrație celulară leptomeningeană gravă cu formare de tuberculi la sfârșitul unui tratament cu cortizon și HIN + streptomycină. Oc. 10 x, Ob. 10 x.



Fig. Nr. 2. Infiltrație celulară ușoară în leptomeninge după 6 săptămâni de la suspendarea tratamentului cu cortizon + HIN + streptomycină. Oc. 10 x, Ob. 10 x.

LE TRAITEMENT ANTIBACTÉRIEN ASSOCIÉ À LA CORTISONE DANS LA MENINGITE TUBERCULEUSE EXPÉRIMENTALE

A. Grépaty, F. Gyergyay, L. Nagy, J. László, L. Kasza, M. Kelemen

Au cours de leurs expériences antérieures sur les lapins les auteurs ont provoqué une méningite tuberculeuse secondaire. Les animaux ont été traités par HIN et streptomycine; 50% d'entre eux ont reçu en même temps de la cortisone. L'examen histologique du cerveau des animaux sacrifiés à de différents intervalles a prouvé que chez les lapins auxquels on a administré de la cortisone pendant le traitement, les lésions tissulaires ont été considérablement plus graves que chez les autres, traités seulement par des médicaments antituberculeux. Après un traitement de 4 semaines, on a cessé l'administration des médicaments et, en sacrifiant les animaux par groupes, on a continué à observer les modifications deux mois durant. Dans la période consecutive à l'administration des médicaments, les différences constatées entre le groupe qui a reçu de la cortisone et celui qui n'a pas reçu, se sont estompées et à la fin du traitement elles devinrent identiques. Les processus de la guérison des lésions tissulaires ont duré encore deux mois après l'interruption du traitement.
