

CV 1278

8691

UNIVERSITATEA DIN CLUJ  
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

---

No. 365.

OBSERVAȚIUNI ASUPRA SIMPTOMATOLOGIEI

IN

**GRIPA**

DIN ULTIMII ANI



DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ IN ZIUA

16 decembrie 1927

DE

**MODEST SIRETEANU**

PREPARATOR LA CLINICA MEDICALĂ

F. MED. INTERN LA CENTR. P. OCROT. COPIILOR, CLUJ

---

CLUJ,

INSTITUT DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL“.

1927.



407



OBSERVAȚIUNI ASUPRA SIMPTOMATOLOGIEI

IN

GRIPA

DIN ULTIMII ANI

TEZĂ

PENRU

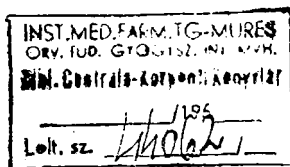
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE  
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ ÎN ZIUA *16 decembrie 1927.*

DE

MODEST SIRETEANU

PREPARATOR LA CLINICA MEDICALĂ  
F. MED. INTERN LA CENTR. P. OCROT. COPIILOR, CLUJ

24 MAY 2005



CLUJ,

INSTITUT DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL”.

1927.

**UNIVERSITATEA DIN CLUJ**  
**FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

---

**Decan : D-nul Prof. Dr. MIHAIL A. BOTEZ**

*Profesori :*

Patologia generală și experimentală . . . . .	D-I Dr. <i>Botez A. M.</i>
Istologia și embriologia umană . . . . .	" " <i>Drăgoiu I.</i>
Clinica infantilă . . . . .	" " <i>Gane T.</i>
Clinica ginecologică și obstetricală . . . . .	" " <i>Grigoriu C.</i>
istoria medicinei . . . . .	" " <i>Giuart I.</i>
Clinica Medicală . . . . .	" " <i>Hațiegan I.</i>
Clinica chirurgicală } . . . . .	" " <i>Iacobovici I.</i>
Medicina operatoare } . . . . .	
Farmacologia și farmacognozia . . . . .	" " <i>Martinescu Gh.</i>
Clinica oftalmologică . . . . .	" " <i>Michail D.</i>
Clinica neurologică . . . . .	" " <i>Minca I.</i>
Medicina legală . . . . .	" " <i>Minovici N.</i>
Igienă și Igiena socială . . . . .	" " <i>Moldovan I.</i>
Radiologia medicală . . . . .	" " <i>Negru D.</i>
Fiziologia umană . . . . .	" " <i>Nițescu I. I.</i>
Farmacia chimică și galenică . . . . .	" " <i>Pamfil Gh.</i>
Anatomia descriptivă și topografică . . . . .	" " <i>Papilian V.</i>
Clinica oto-rino-laringologică } . . . . .	" " <i>Predescu-Rion I.</i>
Clinica stomatologică (supl.) } . . . . .	
Clinica dermato-venerică . . . . .	" " <i>Tătaru C.</i>
Chimia biologică . . . . .	" " <i>Thomas P.</i>
Clinica psihiatrică . . . . .	" " <i>Urechea C.</i>
Anatomia patologică . . . . .	" " <i>Vasilin Titu</i>

**JURIUL DE PROMOTIUNE**

**Președinte :** D-I Profesor Dr. *I. Hațiegan*  
 }  
 " " " *T. Gane*  
**Membri :** }  
 " " " *I. Minca*  
 " " " *G. Martinescu*  
 " " " *M. A. Botez*  
**Supleant :** Conf. Docent " *I. Goia*

**Mamei mele Dnei Domicela Sireteanu n. Sbiera**

și

**Măestrului Dlui Prof. Hațieganu**

**cu venerațiune și profundă recunoștință  
inchinată**





*Studiul simptomatologiei în gripă — din lucrarea de față — a avut ca nucleu cercetarea tabloului sanghin. In cursul examinărilor hematologice s'a ivit o serie de forme mai puțin cunoscute, cari ne-au determinat la un studiu mai amănunțit al lor.*

*Am rezumat în prima parte a lucrării și câteva din laturile generale ale infecțiunii gripale, socotindu-le indispensabile pentru o înțelegere justă a bolii. Alte părți, poate tot atât de interesante (manifestațiunile nervoase, asociațiunile morbide, gripa la copii etc.), au fost alinse în mod sumar sau n'au putut fi studiate de loc, dat fiind cadrul lucrării de față.*

*Rog pe d-l Prof. Hațieganu să primească respectuoase mulțumiri pentru îndrumările date și bunăvoința manifestată față de mine.*

*Cu această ocaziune țin să-mi exprim mulțumirile mele Onor. Corp. Profesorat, D-lor Docenți Iancu și Goia sub a căror directă conducere am avut onoarea să lucrez, tuturor D-lor Asistenți ai Clinicei Medicale precum și colegilor cari au binevoit să-mi acorde prietenia și sprijinul lor.*





# PARTEA ÎNȚAIA.

## . Date istorice și epidemiologice asupra infecțiunii gripale.

În anul 1918—19 întreg globul pământului a fost bătut de o epidemie mai însemnată, decât ori care alta din timpurile trecute; după trei decenii cari se scurseseră dela ultima pandemie gripală (1889—90), generația medicilor din zilele debutului, stătea înaintea unei boli noi, cunoscute doar din istoria medicinei. Apariția ei subită, extenziunea extraordinară, gravitatea excesivă de adevărat „flagel mندیال”\*) a stăpînit pentru un moment lumea medicală. Interesul ce a fost deșteptat pătutîndeni, precum și zelul tuturor țărîlor civilizate de a aplica metodele medicinei moderne asupra bolii noi, au favorizat cunoașterea ei în multe detalii.

Pandemia din 1889 a fost prima care a căzût în perioada medicinei științifice; aceasta a fost în măsură să stabilească natura contagioasă a gripei, infecțiozitatea dela persoană la persoană, extînderea prin circulația umană. Sprijinit pe alte criterii decît cele epidemiologice, clinice și anatomice, s'a putût pentru primă oară fixă chestiunea unității și cauzei imediate a bolii. Dar nici acestei perioade de glorios avânt, nu i-a fost rezervat meritul de a fi rezolvit defînitiv chestiunea etiologiei.

Ultima mare pandemie (1918—19) a fost cercetată în mod critic; edificiul anatomo-clinic clădit de precursori e complectat și modificat în concordanța metodelor noi; multe, și dintre cele mai dragi cîredințe ale perioadei trecute s'au închinat, trebuînd să cadă. De multe ori, în locul

---

\*) *Dopter și Lavèrgne* evaluează numărul celor morți de gripă în 1918—19 la minimum 20 milioane. Unii autori afirmă că India singură a contribuit cu 5 milioane de decesuri.

lor, nu s'a putut pune nimic precis, știința recunoscând un „nescio“ conform realității.

În ce măsură a știut medicina să se ocupe de tema sa, aceasta ne arată o privire asupra literaturii imense a infecțiunii gripale. Progresele timpului din urmă ne îndreptătesc să luăm drept bază a lucrării de față experiențele cristalizate din ultima epidemie (1918); cu toate acestea nu ne putem lipsi de o privire scurtă, istorică asupra celorlalte pandemii și asupra evoluției lor generale.

### Nomenclatura.

Medicii secolului al XVIII-lea descriu gripa sub numele de „Catarrhus epidemicus“, „Febris“, sau „Cephalaea catarrhalis epidemica“, „Tussis epidemica“. Ca boală, care încearcă toate țările, primește și numeroase numiri populare, unele glumețe și demonstrând benignitatea bolii: „Tac“, „Horion“ (1411) în Franța, „Blitz katarrh“ (1782), „Schafskrankheit“ (1580) în Germania ilustrează debutul brusc, și tusea caracteristică.

Numirile de catar: chinezesc, rusesc, italian, spaniol demonstrează mersul epidemiei respective. „Coqueluche“ a fost numită întâiu (1510, 1578) gripa, mai târziu numirea a fost dată tusei convulzive.

Numele de „Influența“ (influxus) e întrebuințat întâiu în epidemia din 1743 de *Pringle* și *Huxham*; după onii cuvântul ar fi de proveniență italiană (1722). Cuvântul vrea să arate cauza bolii: „influenza di freddo“ sau înrăurirea fenomenelor atmosferice; deja Ch. Calenus (1579) pune boala în dependență „ab occulta quadam coeli influenza“.

Cuvântul „gripa“ s'a născut în acelaș an cu al influenței (1743): leagănul i-a stat însă în Franța. Cuvântul ar derivă dela „agriper“ a atacă; sau „gripper“ a prinde: Grant (1782) spune că „la grippe“ este un insect pe care toată lumea îl crede cauzator al bolii. Ultima epidemie care a debutat mai aparent în Spania (primele începuturi se semnalează în New-York, Ianuarie 1918), a primit și-și menține încă, numirea improprie de „gripă spaniolă“, „morbus ibericus“.

Propunerea de a crea două noțiuni: influența și gripa, una pentru infecțiunea pandemică, alta pentru infecțiunile sezonare, vine cam întârziată, și nu corespunde concepțiilor epidemiologice noi. În literatură ambele noțiuni se utilizează *aequo loco*, și toată lumea știe, că gripa Francezilor, e una și aceeași cu influența Englezilor, Germanilor și a Italianilor.

### Câteva date istorice.

La întrebarea cât timp se poate urmări gripa cu certitudine în vechime, se răspunde din partea istoriografilor până azi — și probabil pentru totdeauna — în mod variat. Considerând felul neprecis și fragmentar al comunicărilor vechi, răslețe și rămase dela cronicari, fără preocupări medicale de multe ori, se explică această nesiguranță. Unii istoricografi interpretează epidemia amintită de *Hipocrat* și *Livius* din anul 412 a. Ch., drept epidemie gripală; asemenea și datele raportate de *Thukydidēs* și *Diodor*. Datele sunt prea vagi pentru a permite reconstruirea unui istoric bazat al epidemiilor din era veche și mijlocie.

*Thompson, Zülzer, O. Seifert* studiază pandemiile gripale, începând cu 1510, când datele istorice permit să ne dăm seama de expansiunea, mersul și alte caractere de ansamblu, comune pandemiilor gripale; caractere ce sunt deci valabile și pentru epidemiile ce vor fi existat în vechime.

Amintim după *Leichtens'ern* din perioada mai recentă, pandemiile: 1510, 1557, 1580 (adevărată pandemie trecând peste țări și continente din orient spre vest), 1709—12, 1729—33, perioada 1757—67 cuprinde în diferite reprize amândouă hemisferele, 1781—82, 1799—1803, 1830—33 cu extindere teritorială enormă, făcând în trei reprize rotocolul pământului, 1847—48, 1889—92 și în fine cea mai recentă, mai însemnată și mai extinsă pandemie, cea din 1918—19.

În afară de aceste epidemii principale, mai sunt amintite în istoria bolii noastre și alte epidemii cu extindere teritorială mai redusă. În secolul trecut și al nostru, cari se disting printr'o jurnalistică medicală complexă, aproape

nu a existat un, în care nu s'ar fi semnalat apariția epidemiei a gripei într'un loc sau altul al pământului, îndeosebi în urma marelui pandemii; multe din aceste epidemii locale și sezonare, nu sunt altceva decât *succesori* („Nachzügler“ *Leichtleustern*) ai marilor pandemii mondiale, cari par a-și fi depozitat virusul virulent pentru lungă vreme. Astfel *Leichtleustern* consideră perioade gripale: pandemia urmată de valuri succesive, cari aci scăzând, aci crescând băntuie pământul.

Dacă între aceste epidemii succesorii, cari s'au desprins din pandemia mamă și au luat caractere epidemiologice aparte, — și infecțiunile catanale banale ale căilor respiratorii sup. există vre-o legătură, e greu de răspuns.

### Pandemiile.

Pandemiile cari fac rôtocôul pământului, nu se supun acelorși legi epidemiologice, ca și epidemiile succesorii endemic-epidemice și locale.

După tot am arătat mai sus pandemiile adevărate apar după intervale de mai multe decenii. Ele pleacă dintr'un punct central; multe epidemii (1781, 1799, 1880, 1889) au venit din ținuturile asiatiche ale Rusiei (mergând calea altărită atât de misterios discutată dela est spre vest); *Netter* susține, că leagănul endemic al gripei ar fi Asia centrală, de unde ea se revarsă din timp în timp peste tot pământul. Sunt autori (*Huebschmann* s. a.), cari admit o genoză policentrică a pandemiei trecute. După *Sahl* nu ne putem face o imagine justă despre debutul acestei pandemii, din cauza războiului, când multe popoare își disimulau bolile.

Nici una din bolile infecțioase nu prezintă o fălire geografică atât de extinsă peste tot globul ca și gripa pandemică; dânsa e boala mondială prin excelență sau cum a numit-o *Hutchinson* (1754) „*morbis omnium maxime epidemicus*“. Aceasta se dătoarește azi comunicației dezvoltate de persoane. Astfel vedem extenziunea înceată în stepele Rusiei, față de extenziunea extraordinară de rapidă între orașele mari din vest, cari la rândul lor preiau rolul de noui centre de contagiune radiară în măsură și directă proporționalitate cu mijloacele lor de comunicațiune. Rapiditatea

enormă a extenziunii în timp și spațiu, îmbolnăvirea în masă a populațiunii unde apărea gripa, a făcut să se mențină lung timp ideea naturii miasmatică a bolii, care vine „sufletă de vânt“, și „se așează ca un nor peste regiune“. Colin — dintre ultimii adepți ai concepțiunii miasmatică — spune la Academia Franceză (1889) „Gripa este independentă de orice circulațiune umană, ea călătorește prin regiuni populate și nepopulate cu viteza luminei și a electricității“.

Statistici bine documentate, observațiuni minuțios culese despre comportare gripei pe piscurile minților, pe coasta mărilor, pe vapoare în larg etc. au demonstrat (1889) că infecțiunea se face exclusiv interuman, iar rapiditatea extenziunii nu întrece intru nimic viteza celor mai rezezi mijloace de comunicațiune, de cari dispune civilizația în acel moment. Evoluția pandemiei este deci foarte rapidă; perioada propriu zis epidemică se evaluează după numeroase statistici (Parsons, Friedrich, Ratz, Linroth, H. Schmid), în medie 4—6 săptămâni, într-o regiune dată, cu o durată de invazie de ca. 2 săptămâni; după un timp oarecare urmează recrudescențe. Această regulă stabilită la 1890, s'a confirmat și în pandemia 1918 (*Massini*). Precum debutul e brusc, astfel și sfârșitul reprizelor e repede.

Un ultim caracter al gripei pandemice este comportarea ei față de influențele atmosferice și climatice. Pandemia e absolut independentă de aceste influențe; epidemiile din 1889 și 1918 au arătat-o neîndoios; gripa care și-a luat odată cursul, a hântuit la orice latitudine și longitudine, în orice anotimp cu aceeași furie: Chauffard semnaland debutul pandemiei 1918 — în Franța — pune un prognostic bun, bazându-se pe începutul verii; hecatombele lunilor următoare au demonstrat prea clar, cât de independentă — ca extindere și gravitate — e gripa pandemică față de anotimp.

### **Epidemiile succesorii.**

Ca sfârșitul marelui pandemii, gripa încă nu e terminată; urmează noi epidemii cu extindere teritorială mai restrânsă în diferite puncte ale pământului, cari nu mai recunosc un curs, o direcțiune dată, ci par a fi legate între

ololtă numai prin cadrul timpului. *Netter* vorbind de aceste epidemii zice: „La grippe a fait des explosions simultanées ou succesives, et ou n'a pu en aucune façon subordonner ces différents foyers comme cela avait été possible en 1889-90. Il parait y avoir en des réveils de l'épidémie sur divers poits“. Circulaia nu mai joacă în aceste epidemii un rol atât de covârșitor. Debutul lor se face treptat, durata lor e mai lungă, și morbiditatea mai mică, constituind o deosebire esențială față e izbucnirea explozivă a pandemiei la locul unde se prezintă, și evoluția ei scurtă prin morbiditate generală.

Epidemiile succesoare în fine, au un caracter sezonar aparând mai mult toamna, iarna și primăvara, aproape niciodată vara. *Leichtenstern* spune despre epidemiile de gripă: „Wir wissen dass die Influenza zum mindesten ein doppeltes Gesicht zeigt, dass sie als pandemische einerseits, und als endemisch-epidemische anderseits durchaus verschiedenerer epidemiologischen Regeln folgt“ (1896). Epidemiile cari urmează după marea pandemie par a se naște din germenii rămași pretudindeni, ele au caracterul epidemiilor locale antohtone, și nu par a fi în legătură genetic între olaltă.

La un timp dat după pandemie, aceste epidemii par a se stinge. — Unii autori arată că pandemia e precedată la câțiva ani inainte de debutul ei de noi licăriri epidemice („Vorläufer“: *Huebschmann*, *Hildebrandt*, *Oberndorffer*); *Pfeiffer* spune că pandemiile au „Vorläufer“ și „Nachzügler“, cari fac legătura între cursurile principale pandemice.

*Massini* (1923) compară pandemiile și epidemiile gripale cu o mare vecinic agitată, — așternută pe suprafața pământului, care nu e niciodată liniștită, suprafața ei fiind mereu — ici și colo — încrețită de valuri; după un timp de 25—30 de ani, bântuie câte o furtună peste toată înfînderea ei.

Despre origina pandemiilor încă nu știm nimic. Re-înțoarcerea lor ciclică a fost explicată printr'un grad de imunitate. (Dovadă ar fi înbolnăvirea celor tineri 1918). S'au presupus focare endemice pentru conservarea viru-

şului: mai degrabă se pare, că virusul trăind ubiquitar, îşi măreşte virulenţa în anumite perioade şi condiţiuni; pentru ultima pandemie s'a incriminat rezistenţa scăzută a organismelor prin mizeriile războiului — ca factor adjuvant; lucrul nu e dovedit, pentrucă pandemia nu a apărut întâiu la popoarele beligerante şi infometate, ci la popoare cu circulaţie extinsă (*Gane*). Paralel cu creşterea virulenţei virusului gripal, se cultivă şi o „ambianţă pandemică“ prin care numărul enorm al germenilor supraadăugaţi — deveniţi virulenţi, închid poate un cerc vicios.

Din cele expuse până acum se impun următoarele: transmisiunea se face interuman; agentul pandemic trebuie să fie foarte virulent; el se dispersează cu uşurinţă din mediul său de creştere — mucoasele respiratorii, prin tuse, strănuţ etc. dând posibilitate infecţiuni prin aer la distanţe mici. Incubaţia e foarte scurtă. Numărul celor atinşi de infecţiune, cari cu toate astea îşi continuă ocupaţiunile, trebuie să fie mare. Receptivitatea omenirii la un moment dat este enormă fărăosebire de rasă, ocupaţiune şi chiar vârstă.

## II. Noţiuni anatomo-patologice.

Toţi cercetătorii pandemiei trecute află că leziunile esenţiale ale infecţiunii gripale sunt localizate la nivelul *aparaturii respirator*, profund modificat în întregimea sa.

Leziunile anatomice precoce — sunt mai puţin bine cunoscute, totuşi ele ne deţin primul interes, fiind expresiunea infecţiunii gripale pure. Autorii sunt de acord asupra afectării constante a trecheei şi bronşiilor, mai rar a laringelui; intensitatea e diferită, variind dela o simplă congestiune catarală, ce se localizează la nivelul tracheei inferioare, a bronşiilor şi a bronşiolilor fini, — până la o inflamaţie extraordinar de intenzivă; mucoasa prezintă o culoare roşie aprinsă, din cauza hemoragiilor punctiforme ce se produc des şi a hiperemiei difuze. Tracheobronşita, exprimată nu lipseşte, decât în cazurile cu evoluţie subcronică, la cari se terminase în momentul morţii (*Busse*). Microscopic se vede o tumefiere a mucoasei, cu dilatarea a tuturor vaselor sanghine, hematii extravazate, epitel dispărut şi infiltraţiuni leucocitare. (*Marchand*); cele mai grave forme a la-

ringo-tracheo-bronșitei duc la o necroză întinsă a mucoasei, cu formarea de depozite neomogene, rugoase asemănătoare uneori cu cele ale difteriei (*Nonat 1837, Berblinger, Fischer* „Kokkendyphterie“), nici când însă atât de continuă (*Marchand*). Acestea din urmă sunt bogate în flora microbiană asociată. După *Löhlein, Marchand, Goebele, Hübschmann, Preyer* etc. tracheita nu e complicațiune ci e specifică gripei; în cazuri hipertoxice, când moartea a survenit la o dată mai recentă, *Berblinger* află aceste modificațiuni dominante de tracheită (hemoragică), tot mai pronunțat spre bifurcație, intensificându-se mereu spre bronșiile mici. *Askanazy* și mai târziu *Schmidtman* descriu fenomene metaplastice, la nivelul epitelului căilor respiratorii, în epitel pavimentos.

Mucoasa laringeană e mai mult sau mai puțin iperemică și tumefiată (*Mayer-Bernhardt, Lubarsch*), uneori acoperită cu secrețiune abundentă, muco-purulentă (*Jaffé*), rar se află ulcerazioni superficiale pe corzile vocale și îndeosebi la nivelul cartilagiilor aritenoide, cari seamănă cu cele date de febra tifoidă. Procesul poate fi foarte variabil în intensitate și extenziune, putând da abcese pericondrice cari necesită tracheotomia (*Mayer-Wien*); sunt citate cazuri când puroiul descinde, dând mediastinite. Edemul laringelui e rar; deasemenea inflamațiunile pseudomembranoase și flegmonoase (*Jaffé*). Vedem deci că afirmațiunea lui *Hart* nu este fondată, că afecțiunile laringelui sunt excepționale.

Aceiaș hiperemie în faringe, pe amigdale și în cavitățile dependente de căile respiratorii superioare; e notabilă constatarea Prof. *Predescu-Rion*, a mastoiditelor cu exudat hemoragic, ca prim simptom al gripei. *Oberndorffer* constată la autopsii o dezvoltare pronunțată a aparatului limfatic delă baza limbei și a arcului faringean, care nu e o tumefiere inflamatorie, ci o hiperplazie anterioară; aceasta cu timusul persistent, foliculii splenici și intestinali mari, demonstrează că o parte dintre cei cari fac o gripă gravă, sunt atinși de status timico-limfatic, și atribuie faptului ac. un rol în patogeneza complicațiilor. Aserțiunea a fost combătută de unii autori (*Goldschmidt* etc.).



În stadiile incipiente se află hemoragii mici, cât o gămălie de ac sau bob de mazăre, dispersate în țesutul pulmonar ; în alveoli un edem inflamator cu multe hematii ; procesele acestea fiind în legătură imediată cu fenomenele inflamatorii hemoragice ale bronșiilor *Goedele* le privește drept aspect caracteristic pentru infecțiunea gripală pură.

Acestor stadii incipiente, cari arareori au fost surprinse, le urmează foarte repede infiltrațiunile ; afecțiunea pulmonară localizată mai des la nivelul lobilor inferiori, se desvoltă din focare izolate, lobulare, cari prin confluență ocupă teritorii tot mai întinse. Lobulii înșiși sunt atinși bronchogen, în mod variat și consecutiv unul după altul ; de aci rezultă aspectul marmorat, caracteristic pentru gripă. Acest aspect devine și mai deosebit prin hemoragiile numeroase, cari prezintă o culoare albastră închisă ; porțiunile acestea vișinii se aseamănă cu infarcte hemoragice, până și la forma lor de ic, și aranjarea cu baza spre plură. *Obern-dorffer* le consideră ca atare, explicând formarea lor prin vulnerabilitatea precoce a vaselor sanghine pulmonare datorită acțiunii virusului gripal însuș sau a produselor sale toxice, cari condiționează trombozări vasculare cu infraște consecutive. Alături de aceste procese, sau evident mai târziu survin procese *exudativ pneumonice*, cari împreună cu hemoragiile domină tabloul de ansamblu. Procesul infiltrativ însuș e foarte multiplu ca localizare, ca extindere și ca stadiu a hepatizării roșii sau cenușii. În majoritatea cazurilor, ceea ce domină nu e exudația fibrinoasă, compactă, cu suprafață de secțiune granuloasă, ci e inflamația catarală și descumantivă, care se deosebește printr'o suprafață de secțiune bogată în sânge, asemănătoare cu pulpa splinei ; un al doilea caracter al leziunilor este *tendința spre topire purulentă* și necrozare a țesuturilor pulmonare ; această coliquare se prezintă (după autorii din 1918) sau sub formă de abcese minuscule situate în grup, cari confluează în cursul evoluției, sau porțiuni hepatizate întinse, trec în supurație și necroză. Această formă, cea mai gravă a gripei pulmonare, a apărut mai rar în 1889, foarte des în 1918. — Bronșii sunt în acest moment dilatați și plini de un conținut purulent, filant, conținând o cantitate enormă de microbi variați ; prin inflamația și macerația

peretului bronșic, avem imaginea unor cetazii cilindrice, (*Oberndorffer*); la cazuri prelungite procesul inflamator distruge fibrele musculare netede și elastice, dând adevărate bronșiectazii (*Schmorl*). Procesul nu se limitează la cavitatea preformată a bronșiilor, ci atât bronșii cât și vase sunt înconjurate de un proces infiltrativ, care pleacă din limfaticile peribronșice; se formează limfagite supurate, supurațiuni interstițiale, și adevărate inflamațiuni disecante. Tesutul celular interlobular fiind interesat, se favorizează formarea emfizemelor interstițiale, destul de frecvente în anul 1918; (personal am autopsiat un caz în serviciul D-lui Docent *Iancu* — 1925). Alteori se găsesc grupe de abcese miliare, înconjurate de hemoragii, abcese grupate cari nu comunică cu bronșii, și cari trebuie să se fi dezvoltat pe cale hematogenă. Aceste pot conflua — dând și ele punji purulente.

Caracterele generale ale leziunilor pulmonare gripale sunt întinderea lor, bilateralitatea obicinuită, intenzitatea fenomenelor congestive și edematoase, tendința lor la coliquare și — după cum vom vedea mai jos — afectarea constantă a pleurei.

Asemenea procese pulmonare nu pot evoluă fără prinderea *pleurei* și a scizurilor. În stadii incipiente se află pe lângă echimozele pleurale — mai mici sau mai mari — aproape nelipsite, și depozite fine fibrinoase. În stadii mai avansate se află o exudație puternică, seroasă, fibrinoasă sau purulentă; caracteristic până la un punct e aspectul tulbure, celular, sărac în fibrină, cu o culoare roșie-șocolatie din cauza amestecului de sânge hemolizat; consistența e filantă. În majoritatea cazurilor ele evoluiază spre empieme extinse cu un puroiu subțire, murdar, șocolatiu, uni- sau bilaterale, în cavitate liberă, sau cloasonate, interlobare, diafragmatice, mediastinale, etc. Prin localizarea lor se acompaniază uneori de pericardite, mediastinite și infecțarea cavității peritoneale. Cu un cuvânt empiemele sunt frecvente, întovărășind aproape întotdeauna pneumoniile gripale, sau dezvoltându-se în declinul lor. Se notează prinderea frecventă a gangl. medistinali și axilari.

La inimă vedem ca pretutindeni diateza hemoragică, hemoragii punctiforme (în endocard, dealungul fasciculu-

lui lui Hiss, sau și în pericard). Muschiul cardiac e îndem în majoritatea cazurilor (*Eichhorst, Sansom, Oberndorffer* etc.). Arterele prezintă o degenerescență grasă a endotelului, ruptura elastică, infiltrațiuni leucocitare și trombozări frecvente arteriale și venoase. *Oberndorffer* află în infiltrațiuni leucocitare în pereții arteriolelor din plămân; leziunile insulare a endoteliilor, cari permit hemoragiile, le crede produse de virusul gripal însuș; în locul acestor leziuni se stabilesc foarte ușor infecțiunile secundare, dând arterite, endocardite „micotice“ Aceste constatări au fost confirmate de *Fahr, Berblinger* etc.). *Symers* în America studiind leziunile vasculare le explică la fel: *Stoerk* și *Eppstein* la Viena au putut demonstra prin cercetări sistematice, numeroasele procese destructive și reparatorii la nivelul tunicelor vasculare în cursul infecțiunii gripale. Existența acestor alterațiuni vasculare, ca leziuni precoce a fost confirmată de mulți autori, explicându-se patogenic ca efect al infecțiunii sau intoxicațiunii gripale, sau a tulburărilor vasomotrice.

*Ficatul* e uneori mărit (*Wægelin*), cu leziuni de intumescență tulbure și degenerescență grasă (*Marchand*); *Busse* descrie o hepatită parenchimatoasă, centro-acinoasă, (*Hedinger*).

*Rinichiul* prezintă cași ficatul leziuni de intumescență și degenerescență; destul de des sunt atinși și glomerulii. În basinet, ca și în parenchimul renal, se află frecvent hemoragii mici.

*Glandele suprarenale* sunt destul de des alterate (*Die-trich, Borst*). Se notează iperemie notabilă (*Busse*), hemoragii la nivelul și în jurul lor (*Busse*), dispariția constantă a lipoizilor (*Benneke, Emmerich*). Hemoragiile din corticală sunt f. frecvente după *Schmorl*. În două cazuri de infarcte hemoragice a ambelor glande suprarenale, moartea a survenit brusc prin debilit. cardiacă. (*Symers*).

În cazuri mai rare se află la autopsii alterațiuni din partea *tubului digestiv*, o tumefiere edematoasă a mucoasei colonului, în rare cazuri eroziuni hemoragice ale mucoasei stomacale (*Marchand*) sau în primele porțiuni ale uodenului (*Cassaude*); enterite metastatice cu abcese folliculare (*Fahr*), eroziuni hemoragice pe intestine (*Busse*).

Uneori se află tumefierea plăcilor lui Prayer.

Autorii din 1918 găsesc foarte ciudată reacțiunea mică sau absentă a *splinei*, pe care o interpretează ca o lipsă de reacțiune, care trebuie să stea în legătură cu afectarea primară a virusului gripal (*Hübschmann*).

*Măduva osoasă* e nemodificată uneori, alteori e roșie și prezintă hemoragii.

Se descriu hemoragii și pe *retină*, conjunctivă.

Gripa are legături aproape constante cu *aparatul genital feminin*; *Busse* remarcă frecvența infiltratelor hemoragice pe endometriu la autopsii. Coagulii de sânge din cavitatea uterină pledează pentru hemoragii menstruale. Gripa — o știm din clinică, — face ca perioadele catameniale să vină înainte de timp. Prin aceste raporturi ale gripei cu organele genitale feminine se explică, de ce tocmai acele femei sunt periclitare, cari sunt gravide sau leuze (După *Busse* și *Marchand* a cincia parte din femeile autopsiate au fost gravide 1918).

*Miloslavich* și *Schmorl* semnaleză o degenerescență ceroasă a musculaturii abdominale (drepti ant.) asemănătoare ca în febra tifoidă; *Schmorl* află aceeași degenerescență la diafragm, la nivelul căruia se pot întâmpla rupturi.

*Creerul* prezintă o hiperemie puternică; ca și în rest se află hemoragii perivasculare (*encefalită hemoragică*).

În sfârșit se află tabloul septicemiei sau septicopiemiei.

Cu un cuvânt gripa dă tabloul unei infecțiuni grave cu leziuni generalizate în toate organele, având pretutindeni un caracter hemoragic și congestiv, cu modifiicațiunile cele mai profunde asupra aparatului respirator.

### III. Bacteriologia și chestiunea etiologiei în gripă.

În timpurile străvechi medicii, cari meditau asupra esenței și cauzei boalelor erau avizați să incrimine forțe elementare, cari acționau asupra omenirii întregi (fenomenele mari cosmice, atmosferice, telurice). Gripa îndeosebi, cu extinderea ei peste țări întinse, trebuia să dea naștere la astfel de reflexiuni; magnetism, meteore, erupțiuni vulcanice, războaie nu erau suficiente pentru explicarea ei. Filosoful Imanuel *Kant*, martor al pandemiei din 1782,

zicea ca „această ciudată boală“ ar fi produsă de niște insecte vătămătoare aduse din Rusia, părere admisă de altfel de „Consilium medicum“ din Viena. Multă vreme a dăinuit părerea despre natura miasmatică a bolii, până chiar în ajunul pandemiei din 1889.

Cu începutul erei bacteriologice părerile vechi eronate au fost părăsite, tânăra știință îndrumând cercetările pe căi noi, tot mai apropiate de adevăr. — De atunci și până azi un număr respectabil de microbi a fost prezentat ca agenți specifici ai gripei; însă până în prezent nici unul din ei nu și-a făcut proba, nu numai prin reproducerea experimentală a maladiiei, dar nici prin prezența sa constantă la diferiți bolnavi și în diferite epidemii. Ei par mai degrabă a reprezenta infecțiuni suprapuse, favorizate în dezvoltarea lor printr'un germen necunoscut al gripei. — Studiind istoricul, vom distinge trei etape în evoluția concepțiilor etiologice; din fiecare vom scoate în relief ce pare mai remarcabil.

1.) *Perioda prepfiefferiană* e agitată de controverse, poate tot atât de inverșunate, ca și cea din 1918 înceace.

Din mulțimea faptelor acestei perioade e remarcabilă părerea lui *Ménétrier* (1886), reluată la 1918 de către *Sahli*; este noțiunea amplificată de acesta a „virusului complex“. După ipoteza aceasta gripa e fructul acțiunii sinergetice a mai multor bacterii (virus complex), în care există o colaborare obligatorie „obligat zusammensetzte Krankheitsgifte“. Toate bacteriile, cari survin în cantități mai mari în gripă, trebuie privite drept agenți primari (dintre cari — după *Sahli* — bacilul lui *Pfeiffer* nu ar fi decât „primus inter pares“). Amestecul calitativ al infecțiunii nu depinde de întâmplare; ci diferiții agenți sunt înlătuiți între olaltă în mod obligat în viața lor simbiotică în vederea măririi virulenței; ei formează deci o unitate etiologică superioară. Din acest complex poate lipsi unul sau altul din factori, fără să se altereze caracterul virusului. — Este o ipoteză frumoasă care a căutat să explice până la un punct complexitatea datelor epidemiologice, divergențele bacteriologice și polimorfismul clinic. Practic ne-a dat sero- și vaccino-terapia polimicrobiană.

Nu ipoteza germenilor asociați — emisa de altfel într'

un cadru mai modest de Ménétrier — a dominat concepțiunile primei perioade; în plină desorientare, orice microb ce se află n gripă, era acuzat succesiv drept agent cauzator.

2.) *Perioada Pfeifferiană* (1892—1918). Prin descoperirea coco-bacilului „*Bacterium influenzae*“ în ultimele luni din anul 1891 de către *Robert Pfeiffer*, concepțiunea etiologică se individualizează asupra lui. E un mic bastonaș, foarte fin, care se colorează greu, gram-negativ, imobil, fără spor, aerob. Se cultivă greu având nevoie de hemaglobină (agar obicinuit pe care s'a întins o picătură de sânge de porumbel sau mai nou mediul *Levinthal*) coloniile sunt limpezi; microbi supraadăugați — ca stafilo-cocul alb, auriu, prodigiosus, proteus, gonococul etc. îi favorizează creșterea (*Glassberger* 1897, *Catani*, *Luerssen*) putând crește împreună cu ei chiar în lipsa hemoglobinei; un fapt, care poate avea o importanță biologică și patologică. Bacilii au o rezistență foarte mică pentru influențele externe, înafară organismelor trăesc foarte scurt, o înmulțire e imposibilă. Nu e patogen pentru animale obicinuite, în măsură mai mică pentru maimuțe și epuri. Examinările sistematice au evidențiat în 1892 bacilul lui Pfeiffer mai în toate afecțiunile gripale, într'un mod ușor, prin frotiuri.

Perioada pfeifferiană se sfârșește cu debutul ultimei pandemii; totuși are până în prezent și motive și nume mari cari o sprijinesc. \*)

3. *Perioada critică și experimentală* începe cu debutul marelui pandemii. Ravagiile din 1918 au făcut să se reia cercetările; inspirată din negativitatea primelor cercetări \*\*) făcute în vederea confirmării bacilului Pfeiffer și a unor alte considerațiuni de natură epidemiologică etc. dânsa pleacă spre o revizuire fundamentală a faptelor.

\*) Ca studiu apologetic complet vezi lucrările lui *Ohlsen* (*Centralblatt*, f. *Bakt.* 1920, p. 497) și îndeosebi ale lui *Pfeiffer* și *Hübshmann* (*Weichhardts Ergebnisse*, 1922, v. V, pg. 1 și 19), cari adună toate faptele, ce vin în sprijinul bacilului hemoglo-linofil ca agent primar al gripei.

\*\*) Intre autorii cari n'au putut pune în evidență bacilul Pfeiffer la încep. Pandemiei au fost: *Mandelbaum*, *Selter*, *Lubarsch*, *Benda*, *Schmorl*, *Hesse*, *Drygalski*, v. *Gruber*, *Colle*, *Schottmüller* etc.

O simplă ochire la microscop a fost deajuns să demonstreze că aceste grozave hecatombe ce se măreau zi de zi, nu puteau fi date de bacilul Pfeiffer. Modificațiunile grave și multiple pulmonare nu conțineau decât germeii cunoscuți: strepto-, stafilo- și pneumo-coci (etc.) în cantitate imensă, siguri sau asociați; faptul că nu aceeași specie de microbi e reprezentată întotdeauna, cu toată asemănarea — până la identitate — a tablourilor morbide, dovedea că nu ei sunt cauza îmbolnăvirii prime, ei sunt germeni supraadăugați, infecțiuni secundare. Aceștia din germen saprofiti, primesc la un moment dat însușiri atât de invazive, încât dau tablourile anatomopat. ce le-am văzut. Astfel se concepe un *dualism al factorului etiologic* gripal: de o parte un virus (ipotetic) pandemic, purtător al contagiozității enorme, mai puțin nociv prin sine însuși, încalculabil însă în urmări prin porțile ce le deschide tuturor oaspeților fără de preț; — de altă parte infecțiunea secundară variată, multiplă și excesiv de gravă.

Concepțiunea aceasta înrând în uz comun în anul 1918, perioada Pfeifferiană caută să-și mențină în acel loc de cauzator primordial — cu rol pandemic — pe bacilul hemoglobinofil. Prezența bacilului lui Pfeiffer era însă mult mai rară — îndeosebi la cazuri recente — decât să i-se poată atribui acel formidabil rol. — Rezultatul negativ al cercetărilor fie microscopice, fie culturale, din spută și organe, nu a fost singurul motiv care a zgruncinat temelia părerilor admise.

Bacilul Pfeiffer a fost văzut la afecțiuni, cari nu au nici o legătură cu gripa: la tuberculoză (*Kerschensteiner, Kleinberger* etc.), pojar (*Jochmann, Böhle, Mandelbaum*), bronsiectazii, scarlatină, difterie, pertussis, bronșite (*Bonhoff*); *Fusao Ichinara* îl află chiar în 13 % la oameni sănătoși. Astfel se demonstrează existența bacilului nu numai la afecțiuni negripale, ci și înafară de orice epidemie gripală în locuri foarte variate de pe pământ.

Deci pentru producerea pandemiei mai trebuia ceva. Cum era bacilul Pfeiffer, dispersat înaintea pandemiei în cele mai diferite locuri, să-și mărească până într-o atâta, virulența încât pandemia luându-și cursul dintr'un punct (admitem Asia centrală în epid. trecute), să se poate extinde

fulgerator pe căile de comunicație? Virusul gripei trebuie să fie foarte virulent, puterea sa contagionantă enormă; ori, în cursul anilor s'a dovedit, că bacilul Pfeiffer poate produce doar epidemii circumserise.

În fine lipsea confirmarea experimentală a producerii gripei. Se cită doar cazul medicului *Kretz* din Viena (1897), care spărgând o eprubetă cu cultură Pfeiffer, ar fi aquirat o gripă la 24 ore.

### **Cercetările referitoare la virusul filtrant.**

Toate aceste considerațiuni amintite pe scurt, au avut ca efect să readucă vechile îndoieli despre specificitatea bacilului lui Pfeiffer, ca agent primitiv, și să îndrume cercetările pe alte căi, indirecte și experimentale, ca în bolile cu cari gripa avea destulă asemănare.

*Kruse* (1914) reușește să demonstreze la catarul căilor respiratorii superioare un virus filtrabil (*Aphanozoon choryzae*); asemănarea gripei cu catarul banal, apoi infecțiozitatea și extinderea gripei asemănătoare cu cea a variolei — a orientat cercetările spre un agent ultravizibil. — (În 1916 *B. Foster* confirmă rezultatele lui *Kruse* și reușește să cultive virusul pe medii *Noguchi*).

*Seller* (1918) reia în cursul pandemiei cercetările, reușind să transmită experimental prin inhalațiuni de filtrate sterile, gripa la oameni.

Câteva luni mai târziu *Nicolle și Lebailly* reluând experiențele în Tunis, reușesc să contamine maimuțe din două specii diferite, inoculându-le sub conjunctive și pe mucoasa nasului secrețiuni bronșiale dela gripați (ziua a III-a), iluate în ser fiziologic și filtrate prin Chamberland. Aceste filtrate injectate la om îi dau gripa.

Scurt timp după acesta *Dujarric dela Rivière* injectându-și 4 cc. de sânge desfibrinat, filtrat, recules dela 4 gripați, reușește să producă gripa asupra sa.

*Cunha, Magalhães și Fonseca* operând în necunoaștere completă a expermentelor autorilor Europeni, comunică aceleas rezultate la Institutul O. Cruz de Rio și Bello Horizonte.

*H. G. Gibbson, F. B. Bowman și I. Connor* (1919), controlând în Anglia experiențele lui *Nicolle și Lebailly*,



le confirmă. Grație metodei Noguchi (cultură anaerobă de ascită, adiționată cu un fragment de rinichiu) autorii au putut obține dezvoltarea virusului. Culturile inoculate determină leziuni de gripă experimentală (exudate hemoragice la aparatul respirator), din cari virusul poate fi din nou izolat și cultivat; prin pasajiu, ei au putut constata o augmentare a virulenței la iepuri.

*Angerer, Leske, Binder și Prell* (1918) descriu formațiuni infime, în sânge, expectorate și secțiuni pulmonare, pe care le socotesc virusul gripal la limita vizibilității, numindu-l „Aenigmoplasma influenzae“.

*I. R. Bradford, Bashford și Wilson* (1919) izolează din sânge, sputa, lichid pleural, cefalo-rachidian microorganisme rotunde asemănătoare cu ale lui Leschke, anaerobe, ale căror generațiuni sunt patogene pentru cobai și moime.

Foarte concludente par a fi rezultatele publicate de *Yamanuchi, Sakakami și Iwashima* (Dec. 1918. Japonia). Ei au aflat 52 de voluntari, având astfel posibilitatea realizării experimentelor la om și în stil mare. Ei transmit gripa din filtratele de spută și sânge, la toți cei injectați, cu excepția cazurilor cari contractaseră deja gripa.

În urmă trebuie să amintim lucrările metodice ale Americanilor *Olitzky și Gates* (1918-23), cari asemănător celorlalți autori au putut să cultive în serii complete din secretul gripal corpi minuscule baciloizi, cu cari au putut infecta iepuri studiind gripa experimentală: infecțiunea pură dădea un edem hemoragic al pulmonilor, iar asociațiunea ulterioară de microbi sapofiti dădeau numai pe terenul astfel pregătit leziuni pneumonice. Totodată ei au putut evidenția aglutinine, bacteriotropine și alți anticorpi specifici în potriva virusului gripal cultivat de ei. Autorii l'au numit „Bacterium pneumosintes“. — *Mehrvin H. Gordon* în Anglia, *Lister, Löwe—Seman* au putut confirma întru toate aceste date, fiind de părere, că gripa e produsul acestor microorganisme, iar mulțimea bacteriilor aflate, inclusiv Pfeiffer nu ar avea legătură, decât cu gravitatea boalei.

Școala Pfeifferiană a adus un moment foarte greu în favoarea sa, demonstrând filtrabilitatea bacilului Pfeiffer în 8 % (*H. Hoppe*, 1922).

La aceasta Cecil și Steffen, Yammanuki, Sakakami și Iwashima injectează la 14 oameni de amestec de cultură Pfeiffer + pneumococ + streptococ + stafilococ; ca și la Ishiwara (1923) rezultatele au fost negative.

#### IV. Patogenia infecțiunii gripale.

„La grippe condamnée et la surinfection exécutée.“ M. Meunier.

Fiziologia patologică, ca și esența gripei, sunt puțin cunoscute prin ignoranța naturii exacte a virusului ei.

Agentul patogen pare a se localiza (poarta de intrare) îndeosebi la nivelul căilor respiratorii superioare; pe amigdale după unii (Brasch etc.), pe treimea inferioară a traheei după alții (Mittach etc.); de aci el se extinde foarte repede pe bronșii în jos până la nivelul ramificațiilor celor mai fine, dând simptomele gripei simple, cu fenomenele ei generale, cu expectorație foarte puțină, aproape fără microbi (Mandelbaum). Foarte repede se întâmplă o alterație toxică (poate și septicemică — vom discuta-o mai târziu), a aparatului vascular și o precoce și profundă alterare a unei serii de organe, importante pentru apărarea și menținerea rezistenței organismului față de infecțiuni, pe cari le paralizează în funcțiunea lor. Dacă nu se întâmplă acum o complicație, atunci boala începută cu fenomenele unei toxinfecțiuni acute se termină repede în curs de câteva zile. Studiile biologice inaugurate de Džbré (1918), au putut să aducă lumină în patogenia complicațiilor.

Virusul gripal pregătește în primul rând o dispoziție locală ridicată — a aparatului respirator — pentru așezarea secundară a germenilor semiparaziți din gură și faringe, cari află pe terenul hemoragiilor deslănțuite de virusul hipotetic, un teren cu condițiuni excelente de creștere (Oberndorffer). Această colaborare de bacterii, sinergisnt prin înlocuire, pregătitor al terenului de fixare, penetrație și invaziune pentru diferiți microbi, e cunoscut în biologie, și își are analogul său în pesta porcină, unde bacilul lui Salmon nu face decât să complecteze opera unui alt germen pregătitor. Efectul nociv al germenilor supra-

adăugați substitue pe cel al agentului prim, natura aceloră determinând singură sau preponderant — caracterul și gravitatea evoluției clinice.

Mecanismul intim, grație căruia agenții secundari ajung în superioritate față de organism, a fost explicată în mod variat.

După *Oberndorffer* și alții, status timico-limfatic ar avea un rol ca teren pentru o dezvoltare excepțional de malignă a infecțiunilor secundare.

*Wiesner* crede, că gripa ar fi o infecțiune esențial nervoasă: toxina ei concentrându-se îndeosebi în regiunea nucleilor bulbari (vag și accesoriu), ar dezvolta o acțiune care ar mări dispoziția locală pulmonară pentru întinderea infecțiunilor secundare, prin tulburările de circulațiune ce le produce. Asemeni și *Adriun Hava* (New-Orleans) încredinșază intoxicațiunea centrilor vieții organice din bulb.

*Debré* evidențiază un mecanism mult mai complex, demonstrând ca asemănător cu rușeola, există și în gripă o stare deosebită a organismului, caracterizată printr'o incapacitate temporară de a produce anticorpi și de a lupta întru infecțiunii; se crează o stare de *anergie*, care nu permite organismului de a rezista la întinderea infecțiunilor latente endo- sau exogene. Starea aceasta face să dispară „erginele” — după concepțiunea lui *Pirquet*.

Această stare poate fi pusă în evidență prin anumite probe biologice, pe cari le voi trece repede în revistă.

Cutireacțiunea pozitivă la tuberculină dispăre în cursul gripei; aceasta a fost constatată în 70% a cazurilor de *Lereboullet*; *Bloomfield* și *Mateer*, *Berliner*, *Schiffer* dau cifre și mai ridicate.

Alergia vaccinală față de vaccin antivariolic dispăre (*Debré*).

Proprietățile aglutinante față de bacili *Eberth*, în serul celor atinși de gripă și vaccinați prealabil contra febrei tifoide, scad sau dispar. (În Franța *Cayrel*, *Fontaine*, *Descoffre*: independent de ei constată acelaș lucru *Conrad Meyer* în Constantinopol).

În lumina acestor probe „toate substanțele antibacteriene și antitoxice, cari există în țesuturi, par a fi saturate, anihilate în efectele lor protectoare sub inundația masivă

a virusului gripal". *Conrad Mayer* aduce și dovada că organismul bolnav de gripă nu produce uneori anticorpi, nici chiar față de microbii ce circulă în sânge său; tot el află la o serie de gripați pneumococi lipsiți de capsulă și interpretează fenomenul, ca expresia unei incapacități a organismului de a ataca microbii; căci dacă acelaș pneumococ e injectat unui cobai sănătos, pneumococul se apără imediat încapsulându-se.

Cu noțiunea anergiei gripale cadrează foarte bine și cercetările experimentale ale lui *Olitsky* și *Gates*: invaziunea agenților secundari, nu se face decât pe pulmonul prealabil infectat de virusul filtrant pneumosintes.

În aceeaș ordine de idei trebuie să punem faptul constat de autorii marelui pandemii, lipsa de reacțiune a măduvei oscase, dând leucopenie, și lipsa sau reacțiunea foarte mică a splinei.

Anergia gripală nu se limitează la aceste câteva observațiuni și fapte stabilite experimental. Ea e semnul suferinței profunde a unei serii de organe, a căror leziune poate fi minimă pentru ochii noștri, dar a căror suferință funcțională a putem urmări zi de zi. Rezerva alcalină redusă după cercetările autorilor americani și a Clinicei Medicale din Cluj, demonstrează încă odată alterațiuni profundă a organelor eliminatorii: ficat, rinichii și pulmon. — Există poate o paralizare a țesutului reticulo-endotelial prin virusul gripal, care facilitează o invaziune atât de vehementă a infecțiunilor supraadăugate? Am văzut alterațiunile frecvente ale glandei suprarenale; în studiul clinic vom putea mereu urmări semnele insuficienței ei. Poate și dânsa are un rol în esența anergiei gripale (*Doptér*).

Pe acest teren, despoiat de armele lui obicinuite de luptă, pot foarte ușor să descindă germenii saprofiti luând calea virusului gripal; mucoasa alterată a tracheei, lipsită de cili vibratili, nu-i oprește; țesutul local modificat le promovează creșterea. Neînfrânați de nici o putere din organism, ei se înmulțesc enorm, producând acum din partea lor modificațiuni morbide. Sputa devine foarte abundentă în microbi, procesul se întinde dela lobul la lo-

bul cuprinzând în timp scurt tot pulmonul. Astfel se desfășoară fenomenul interesant, când afecțiunile secundare sunt mult mai grave decât boala însăși.

În esență vedem că concepțiunea expusă diferă mult de concepțiunea virusului complex al lui Sahli; avem un dualism sinergetic, fără ca o simbioză să existe între infecțiunile supraadăugate și virusul gripal, care pare a fi dispărut, lăsând porțile deschise.

Terminăm cu cuvintele lui Mandelbaum: „Die Influenza ist die Pfeispitze, die die Wunde schlägt, der Sekundärerreger aber das Gift, das sie zur tödlichen machen kann“.



# PARTEA DOUA.

## Studiul clinic al gripei.

Aspectul clinic al gripei este extrem de variat după indivizi, epidemii, și perioade din epidemii. În lipsa unui agent specific bine stabilit diferitele manifestațiuni ale infecțiunii gripale, sunt legate întreolaltă prin *noțiune a epidemicității comune*.

La debutul fiecărei pandemii domină o formă ușoară; aceasta e forma pură, simplă și tipică a gripei; ea a fost descrisă atât pentru 1889 (*Dufloq*), cât și pentru 1918 (*Chauffard*). Gripa care a apărut în urmă, prezintă și ea aceleași simptome, însă s'au adaugat manifestațiuni felurite și grave, date de microbii infecțiunilor secundare. Ne-am străduit să arătăm în cele expuse până aci — acest *dualism esențial*.

Și din punct de vedere clinic același fir roșu ne va călăuzi cautând să descriem la orice manifestațiune organico-propatia dată de infecțiunea pură, desbrăcată de efectul germenilor supraadăugați. Dacă lucrul acesta uneori se poate demonstra ușor, alteori-fiind vorba de organe, cari deja conțin microbi, scindarea manifestațiunilor simple de cele atribuabile germenilor suprapuși e imposibilă.

În cele ce urmează vom înțelege deci sub *forme simple* acelea, a căror evoluție clinică e benignă și unde efectul morbid îl presupunem dat cu preponderanță de infecțiunea gripală pură; deci unde germenii supraadăugați încă nu au intrat în scenă în mod activ.

*Gripa simplă* poate îmbrăca diferite aspecte.

1. Primul aspect e cel al gripei simple fără alterațiuni viscerale apreciabile.

2. Forma catarală, când fenomenelor generale se adaugă

fenomene benigne catarale din partea căilor respiratorii mari.

3. Formele toxice.

4. Forma gastro-intestinală, care nu se poate delimita bine de gripele complicate, dată fiind prezența agenților secundari.

5. Formele nervoase ale gripei, unde ne interesează, îndeosebi meningita gripală pură.

Sub *forme complicate* vom înțelege acelea, unde evoluția clinică e gravă și unde găsim intrarea în scenă a infecțiilor secundare, (gripa complic. toracică și cea septicemică).

Descrierea noastră se va ține în cadre cât mai generale; Observațiuni individuale nu vom aduce decât acolo unde interesul cazului sau formei mai puțin obicinuite o reclamă.

## A S T U D I U L F O R M E L O R S I M P L E .

### I. Gripa simplă fără alterațiuni viscerale.

După o incubatie scurtă — 18-36 ore —, debutul acestei forme, care e cea mai frecventă, se face de obicei în mod brusc cu frison, urmat de temperatură ridicată; excepțional există o perioadă scurtă prodromală cu senzație de boală, inapetență, fiori uneori ameteți.

E greu de presupus gripa — chiar în epidemie — înainte de apariția fenomenelor algice. Cefalea, ca un simptom constant, marchează debutul clinic al gripei; această durere de cap e frontală, localizată deasupra orbitelor, continuă, rar unilaterală, se augmentează prin mișcările globilor oculari, mai ales la privirea în sus; uneori e acompaniată de dureri în ceafă. În acelaș timp, pe lângă o senzație de abatere (courbature) și adinamie caracteristică, se instalează celelalte fenomene dureroase în tot corpul; prin membre și mai ales la nivelul articulațiilor mari, uneori pe fața internă a tibiilor (artralgii, tibialgii). Rachialgia e mai puțin constantă, apare spontan, nu cedează la repaos și e greu de localizat; presiunea asupra maselor lombare, sacrului, mișcările de flexiune nu o exacerbează.

Temperatura se menține între  $39^{\circ}$ — $40^{\circ}$ ; fața e hiperemică, ochi strălucitori ușoară coriză uscată, cu hiperemia mucoaselor rino-buco-faringiene. care interesează de altfel toată întinderea arborelui respirator. Limba e mai des saburală, rar prezintă un depozit opalin; anorexia și constipația sunt habituale.

Urinele sunt diminuate, concentrate, putând conține albumină în urme; nefreticii prezintă o accentuare a albuminuriei.

Este nimerit să insistăm asupra unui simptom menționat des în epidemiile gripale: disociația între puls și temperatura, în sensul unei bradicardii relative; această încetinire a pulsului este după observațiunile noastre deasă o găsim în mai bine de  $\frac{1}{2}$  cazurilor (63%): se află întotdeauna în gripele cu terminațiune favorabilă, disociațiunea sfigmo-termică amintită trebuie reținută ca un element de diagnostic și prognostic (*Joltrain*).

Splina poate fi palpabilă în ziua III—IV-a, de cele mai multe ori nu se poate evidenția.

În cazurile ușoare temperatura inițială e cea mai mare. Exceptional temperatura se poate urcă în oscilațiuni ascendente în 2—3 zile; durata temperaturii, corespunde evoluției clinice a gripei simple de 3—5 zile. Se întâmplă totuș frequent, că temperatura să scadă înaintea fenomenelor generale, precum nu există peste tot concordanță între temperatură și acestea — dovadă că fenomenele generale și nervoase nu sunt rezultatul elevațiunii termice. Mulți autori remarcă cazuri rudimentare sau abortive cu mers afebril; Eichhorst zice: „cazurile afebrile nu constituie o raritate și tocmai ele se disting prin fenomene nervoase accentuate“.

În numeroase cazuri există o scădere precoce (ziua 2-a—3-a), însă temporară a temperaturii, fără ca semnele gripale să se întrerupă, urmată de noui ascenziuni termice, curba luând forma unui V sau W (*J. Teissier și Menu*); uneori sunt intercalate în plină evoluție a boalei zile afebrile (*Krehl*), realizând un mers bi- sau polileptic (*Leichenstern*; sau „formă recurentă a gripei simple“ *Maignial*).

Ca durată există forme de gripă simplă prelungită,



temperaturile putând fi mari (continua, remittens, intermittens) sau cum am observat numeroase cazuri în epidemia actuală, — după liză se menține o stare de subfebrilitate prelungită de câteva săptămâni, cu dispariția simptomelor gripale și euforie.

Defervescența se face uneori rapid, mai des în liză în timp de câteva zile, cu transpirații abundente. Convalescența e lungă, caracterizată printr'o astenie foarte pronunțată, astenia ce nu pare a fi în concordanță cu benignitatea, scurta durată și evoluția fără complicațiuni a maladiei. Luând tensiunea arterială aflăm o scădere accentuată a ei, care împreună cu linia albă a lui *Sergent*, leucopenia, bradicardia atrag atențiunea asupra suferinței glandei supra-renale. Des acest tablou e complectat de epistaxă, la debut sau în repetiție, — sau hemoragii menstruale (metroragii, menoragii, menstruație precoce).

Expectorația în acest stadiu poate lipsi, e uneori cu striațiuni de sânge.

Limitată în majoritatea cazurilor la câteva zile de temperatură, congestia căilor respiratorii și o „curbatură dureroasă“, cum o caracterizează Francezii, gripa pare un lucru puțin important. Uneori dintr'un incident mic ea se poate agrava deodată și să devină periculoasă. *Gripa ajunsă afebrilă încă nu-i vindecată*; rămâne cum am văzut mai sus starea de anergie, care admite orice infecțiune secundară. O părăsire a patului prea timpurie, o alimentație sau o igienă rău condusă, expune la suprainfecțiuni cari întrerup brusc coalescența.

## II. Forma catarală.

Mucoasa respiratorie e sediul așezării primare a virusului gripal; aparatul respirator poate fi atins în întregime dela mucoasa pituitară, până la endotelul alveolar. Fiecare porțiune din ea însă, poate să se îmbolnăvească primar și izolat.

În numeroase cazuri există o rinită pronunțată; mulți bolnavi se plâng de coriză și anosmie. Infățișarea pacientului, cu orificiile nasale iperemice, cu conjunctivită

-și lăcrămare (luciu umed al ochilor, „Watery Eyes“ a autorilor englezi), roșata feței, îndeosebi a regiunilor supra-orbitare, evocă imaginea corizei intenzive. Luând în considerare lipsa unei secrețiuni mai abundente în gripă și prezența celorlalte semne generale, autorii diferențiază coriza gripală de cea banală. Atingerea cavităților anexe tractului respirator superior (sinuri, casa timpanului etc.) este un fapt bine cunoscut; nu considerăm aci formele complicate cu empieme ale acestor cavități; relevăm numai că gripa simplă respiratorie le poate afecta pe fiecare în parte în mod trecător, dând sau nu loc la infecțiuni secundare.

Faringele și amigdalele prezintă în acest stadiu o roșală și un edem difuz; des se vede o opacifiere a epitelului (Brasch), parcă ar fi acoperit cu un văl. Faringita și amigdalita se află ca simptome inițiale constante, se acompaniază de disfagie, ușoară mărire și sensibilitate a ganglionilor regionali, premergători complicațiunilor celor mai grave, încât prezența lor constituie un bun semn de diagnostic, sugerând în acelaș timp ideia că organele limfatice din farige ar constitui chiar locul de inoculare a virusului gripal.

Laringita, și tracheita îndeosebi, este considerată de mulți autori ca expresiune a infecțiunei primare, organele fiind foarte precoce iperemiate și edemațiate; simptomele subiective corespund leziunilor și gradului lor; iritația pentru tusa la unii bolnavi este în cursul unor epidemii foarte violente și nu stă în legătură aparentă cu constatările obiective.

Tusa spasmodică e atribuită de Leichtenstern unei inflamațiuni a mucoasei la nivelul bifurcației: Brasch și alții au putut confirma aceasta iperemie izolată în porțiunea inferioară a tracheei. Afecțiunea primitivă a ei în gripa necomplicată din unele epidemii e atât de frecventă, încât *Landau* a descris un semn — senzibilitatea la presiune a inelelor și a membranei inter-inelare a tracheei superioare — crezându-l de valoare patognomonică în gripă. Laringoscopia a demonstrat în unele cazuri inflamația hemoragică a laringelui și tracheei (*Löwenstein, Fränkel*). Sputa este puțină, prezintă foarte frecvent, după observația noastră, *strucțiuni sanghine*.

Deseori aceste leziuni se acompaniază de fenomene bronșiale, auzindu-se în mod difuz raluri catarale.

Apariția precoce a fenomenelor descrise, și toată ținuta formei cu evoluție scurtă de 3—5 zile și constatările anatomo-patologice descrise în partea respectivă, ne sunt tot atâtea criterii, ca să nu privim din punct de vedere clinic această formă, ca complicațiune. Sigur și aci bacteriologia își are cuvântul ultim și deciziv, *Mandelbaum* nu a aflat microbi în acest stadiu, înafara florei banale bucale.

### III. Forma toxică a gripei.

*Bäumler* și *Leichlenstern*, mai târziu *Wassermann* și *Jürgens*, în fine foarte mulți autori în 1918, au susținut părerea, că în cursul infecțiunii gripale nu domină atât imagina local bacteriană, cât cea general toxică. Fenomenele generale realizează un sindrom clinic grav și alarmant, dat de *intoxicațiunea generală, care domină* la acești bolnavi; tusea e puțină, expectorația mucoasă sau ușor sanghinolentă, semnele fizice lipsesc sau dacă sunt prezente (câteva raluri crepitante la vârf, sau mai ales la bază) ele rămân cu totul pe al doilea plan.

I. Clinic poate lua aspectul *toxiinfecțiunii supraacute*, asemănător scarlatinei sau rugeolei maligne, omorând rapid fără localizare precisă. „Bolnavii prezintă o temp. ridicată, 40°—41°, fața plumburie, ochii încercuiți, buzele cianozate; ei au uneori o instabilitate specială, tremurături ale mânilor, carfologie, contracțiuni scurte și repezi ale musculaturii, o agitație neîntreruptă cu delir activ și violent, încât pot părăsi patul; alteori prostracțiunea este completă menținându-i în comă“. Tabloul acesta de mare toxiinfecțiune, ce a fost observat în 1918, se întovărășește de suferința a trei organe principale: ficat, rinichi și capsule suprarenale; se găsește un subicter, cu hepatomegalie ce evoluiază rapid; astenie cardiacă, hipotenziune arterială, albuminurie și azotemie. Dispnea și cianoza se pronunță și bolnavul moare în câteva zile cu fenomene hepatorenale sau asfixie toxică. (*Ravaut, Réniac și Legroux*).

II. Cazuri, unde fenomenele generale toxice; erau mult mai grave decât, ar fi permis starea locală, am avut ocazie să observăm și noi, prezintând o simptomatologie clinică aparte, și evoluție favorabilă. Gripa din 1889 a fost eminentamente neuro-toxică, în cea din 1919 au dominat tablourile grave date de infecțiunile secundare; în 1927 observăm efecte *viscero-toxice*, cari se manifestă cu sindrome bizare — în aparență foarte alarmante — dar cari iau repede și spontan o evoluție spre bine. Din partea noastră credem că suferința hepatică joacă un rol primordial în patogeneze toxemiile gripale și în patogeneza desechilibrului acido-bazic, ce frecvent îl observăm. Observația ce o dăm în cele ce urmează e un exemplu demonstrativ pentru sindromul pur al gripei toxice :

D-na E. P. e îndrumată în Clinica noastră în 15 Febr. 1937 pentru senzații de sufocare și febră. În anteced. person. prezintă o scaratină și reumatism. În noaptea de 10 Febr. s'a îmbolnăvit brusc cu dureri în gât, cefalee intensivă, fiori și temp. înaltă. În ziua a doua prezintă dureri violente în scobitura epigastrică, presiune abdominală, dispnee și o greață crescândă care-i face *imposibilă ori ce alimentație*. Trebuie să respire des și adânc, având *sete de aer* — care merge până la o senzație f. penibilă de sufocare, pe care o explică prin constipația și tenziunea abdominală, care o supără mult. Sialoree. Temp. se menține înaltă până la intrare. Tuse puțină.

La intrare în serviciu e bine nutrită; herpes labial, paloarea tegmentelor, cianoza mucoaselor, ochii încercuiți. E foarte adinamică, diabia se ține pe picioare. Totuș e agitată, se zvrcolește mereu, căutând să-și micșoreze senzația de presiune abdominală și răspândește un ușor miros de acetonă.

La baza pulm. drept câteva crepitante. Abdomenul ușor distins, senzibilitate în epigastră, la palpație nici o defenză musculară. Ficatul, splina nu sunt mărite. Ușoară albuminurie.

Starea bolnavei devine tot mai alarmantă, fața e ascuțită, pometele cianozate, aripele nasului dilatate, ochii înfundați în orbite. Respirația grea, rapidă; leziunile pulmonare puțin întinse, nu explică intensitatea dispneei. Pulsul rapid, depresibil. Tabloul e dominat de greața extraordinar de intensivă, cu eforturi inutile la vărsături, pe cari bolnava caută mereu să-și le provoace; alimentația imposibilă.

În fața acestui tablou clinic neobicinuit de grav, s'a presupus imediat o stare de intoxicație intensă a organismului. S'au făcut cercetările de laborator în direcțiunea unei acidoze și s'au găsit următoarele: rezerva alcalină 41%, p H sanghin 7,31, în urină reacțiunile de acidoză intens positive. Confir

mându-se acidoza bănuită, din simptomele clinice, credem că gravitatea sindromului o fost condiționată de starea de acidoză prezentă.

S'a aplicat tratamentul în consecință în asemenea cazuri, cardiotonice, alcaline, insulină în doze mici și glucoză intravenos; și într'adevăr starea generală se îmbunătățește în cursul. Focarul de congestie pleuro-pulm. s'a rezoluționat în curs de câteva zile.

Gripa poate da deci sindrome asemănătoare cu ale insuficienței hepatice gravidice (Labbé, Hutinel și Neveux), cari se traduc printr'o acidoză bine caracterizată prin reacțiunile Gerhardt și Legal intense în urină, și prin scăderea rezervei alcaline și p H sanghin. Această stare nu se recunoaște numai din exam. urinei. Ea se manifestă printr'un cortegiu simptomatic: cefalee, epigastralgie, vărsături, grețuri și îndeosebi o dispnee „sine materia“, care e destul de caracteristică pentru prezență acidozei, și care ne-a servit în numeroase cazuri — diferite forme de gripă simplă sau complicată — pentru depistarea ei.

Aceste cazuri ne-au arătat că există gripe la cari domină fenomene generale mult mai grave, decât s'ar putea presune după starea locală. Starea aceasta pare a fi reflexul suferinței unor viscere foarte importante din economie, ce se traduce prin imposibilitatea lor de a menține echilibrul acido-bazic, chiar în cursul unei infecțiuni, ușoare în aparență. În acelaș timp aceste cazuri ne-au convins despre necesitatea examenului complet al urinei la gripați, studiul funcțiunilor hepatice neavând mai puțină importanță, decât examinarea funcțiunilor renale; descoperirea acestor leziuni, antrenează un alt prognostic și precauțiuni speciale dietetice și terapeutice.

### Rolul acidozei în gripă,

Vom insista puțin aci asupra rolului acidozei în cazurile de gripă pe care noi deseori am găsit-o prezentă. D-l Prof. *Hațieganu* la începutul epidemiei gripale deja, remarcă în unele cazuri o stare de intoxicație gravă cu odoare acetonică a respirației, cu sete după aier, cianoză pronunțată a buzelor, vărsături, agitațiune sau adinamie intensă. D-sa presupune deja numai din simptomatologia clinică că în aceste cazuri starea de acidoză este aceia care determină gravitatea maladiei. La invitația D-niei Sale D-rul *Cavrilă* caută să determine această acidoză prin analizele

de laborator cari ne stau astăzi la dispoziție. Astfel D-l Dr. Gavrilă determină în vre-o 25 de cazuri de gripă simplă sau complicată p. H. sanguin și rezerva alcalină; se controlează de asemenea corpii acetonici în urină prin reacțiunile Gerhardt și Legal. Iată rezultatele obținute:

N.rul	Numele	Rez alc.	P. H.	Acc-tonuria	Observațiuni
1	E. P.	41 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,31	++	Gr. toxică
2	E. P.	67 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,34	—	convalescența
3	V. S.	49 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,32	++	Gr. toxică
4	Dr. B.	45 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,33	++	Gr. toxică
5	B. A.	49 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,32	+	Gr. simpl. cat.
6	M. E.	60 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,35	—	Gr. simpl. cat.
7	R. P.	63 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,33	--	Gr. simpl.
8	T. I.	66 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,34	—	Gr. gastrointest.
9	Str.	64 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,35	—	Cong. pulm.
10	N. A.	50 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,33	+	" "
11	Sz. B.	50 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,34	—	" "
12	Cr.	42 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,34	+	Pneum. gr.
13	F. M.	4 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,34	—	"
14	V. R.	53 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,35	—	"
15	Mold.	42 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,33	+	Pneum. Pleurez.
16	G. I.	54 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,34	—	" "
17	C. T.	42 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,33	+	" "
18	F. V.	43 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,32	+	" "
19	S. S.	55 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,34	—	" "
20	I. A.	51 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,33	—	" "
21	F. L.	48 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,33	—	" "
22	P. I.	60 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,36	—	Pleurezie
23	V. E.	42 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,31	+	Gr. septică
24	Hurg.	35 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,30	++	Pseudo-fimică
25	G. I.	34 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,31	+	Septicemie
26	B. I.	61 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	7,36	—	Septicemie

Considerând valoarea normală a rezervei alcaline între 55—65% se constată în mai mult de 2/3 — parte din cazurile noastre — o scădere a rezervei alcaline sub limita normală, deci în această parte a cazurilor există o stare e acidoză compensată, manifestată prin această scădere a r. a. În al 2-lea rând se mai constată că în jumătatea cazurilor (acetonă, acid-diacetic sunt prezenți în urină ; se observă încă că aceasta stare de acidoză există atât în gripa simplă cât și în cea complicată ; însă noi îi atribuim un rol mai important în formele toxice fără leziuni viscerale sau cu leziuni viscerale minime. Dar nu este mai puțin adevărat că în toate cazurile indiferent de formă unde acidoza este prezentă ea arată o alterare profundă a organelor însărcinate cu menținerea constantă a echilibrului acido-bazic al organismului ; în primul rând a ficatului și în al doilea a rinichiului și pulmonului, deci acidoza indică o gravitate însemnată a maladiei. Infecțiunea gripală în faza ei septicemică atacă toate organele, atacă ficatul în organ principal în metabolismul alimentar. Se produc tulburări profunde în metabolismul celular general, procesele de oxidațiune se fac în mod imperfect, din acest metabolism viciat rezultă o supraproducție de acizi organici, cari dau aceea stare de acidoză.

Autorul american *T. C. Ely* la fel constată în cazuri de gripă o acidoză manifestată prin scăderea rezervei alcaline și el crede că aceasta acidoză constituie factorul principal al gravității maladiei ; ca concluzie terapeutică el recomandă pe lângă tratamentul general simptomatic și un tratament intenziv cu alcaline. Am aplicat și noi acest tratament în câteva cazuri, și în două cazuri am administrat și injecțiuni cu insulină în doze mici cu rezultate bune.

În rezumat în 2/3-parte a cazurilor de gripă există o stare e acidoză care denotă o gravitate excepțională a boalei și ea trebuie combătută prin mijloace terapeutice apropiate, alcaline eventual insulină.

#### IV, Forma gastro-intestinală a gripei simple.

În majoritatea cazurilor de gripă simplă aparatul digestiv este interesat într'o măsură mai mică, ceea ce se

traduce prin limbă saburală, anorexie, faringită, constipație și printr'un enantem al mucoaselor bucale (*Tigri, Haeser, Gane*). Și vărsături sunt uneori prezente la debutul gripei, însă ele nu constituie decât un epifenomen.

Survin însă forme de gripă, în cari scena e dominată de semnele gastro-intestinale, semnele respiratorii fiind reduse sau chiar absente (*Leichtenstern*).

Limba în asemenea cazuri prezintă un depozit gros, alburiu, murdar; vărsăturile sunt frecvente, uneori bilioase, des avem „foetor ex ore“. Anorexia e absolută; constipația obicnuită la gripă e înlocuită prin diaree, acompaniate de colici și ușor meteorism. Se palpează o senzibilitate în epigastru, numită de autorii vechi „hiperestezia gripală a stomacului“. După unii autori francezi aceste forme pur gastrointestinale se deosebesc prin temperaturi mai mici și o evoluție mai lungă.

Dacă într'un caz dat fenomene grave intestinale (diaree, meteorism), se combină cu fenomene nervoase (cefalee, prostrațiune, delirii), atunci rezultă forma tifoasă a gripei; asemănarea devine complectă, când se adaugă limba uscată și prăjită, bradicardia și rozeolele, cari există în gripă; la aceste enterite scaunul poate fi asemănător cu al febrei tifoide, precum există ghiorăiturile ileo-cecale și senzibilitatea la acel nivel. În clinică am trebuit f. des să recurgem la reacția Widal, hemocultură cari singure ne au îndrumat diagnosticul. Ajutorul ce ni-l dă herpesul, debutul brusc etc. e relativ.

Asociindu-se germenii intestinali — sau chiar disenterici — se crează enterite hemoragice; acestea cu scaunele lor frecvente, însă nu prea abundente, constituite din mucus sanghinolent, acompaniate de tenesme și dureri pe traectul colonului descendent amintesc disenteria acută (*Strümpell; Pfaundler, Grassmann; Joltrain* etc.)

Se mai descriu enteroragii abundente (*Beckmann*), tablouri choleriforme (*Pfaundler, Schwenkenbecher*).

Coexistența cu fenomene pulmonare, la acelaș individ, — succesiunea în familie, confirmă că aceste tulburări sunt de natură gripală.



### Sindromul apendicular acut în gripă

Din timpul pandemiei 1889 s'a afirmat timid, că gripa ar putea da determinări apendiculare, *Teissier* (1891) a observat tablouri, cari simulau apendicita clasică; atunci ca și acum s'a observat apariția în serie a cazurilor în unele regiuni, formând mici epidemii de apendicită, în legătură cu manifestațiuni ale aparatului respirator (*Leichtenstern*).

Sporirea apendicitelor în cursul pandemiei 1918—19 și după ea, atrage din nou atențiunea autorilor; *J. N. Halle* și *F. G. Dias* (Chicago) arată cu statistici minuțioase, că apendicitele s'au sporit — ca număr — în cursul pandemiei cu mai bine de 3 ori; dânsii cred — de acord cu alți autori americani — că localizarea dureroasă abdominală inițială, deși e frecventă în gripă, nu e de ordin reflex; și ei caută să demonstreze că e vorba de o *localizare infecțioasă trecătoare* la nivelul apendicelui. Apendicele ca organ limfoid reacționează la procesul infecțios gripal, cum nu arare ori îl vedem reacționând la alte boale infecțioase acute. Ca în orice manifestare gripală simplă procesul cedează în curs de câteva zile, și diagnosticul se rectifică; la altă serie de bolnavi însă procesul se complică, intrând în scenă bacteriile piogene, cari dau tabloul și evoluția apendicitei clasice. Ar fi vorba deci, că într'un caz procesul infecțios s'ar fi redus, iar în celalt ar fi evoluat.

Spre ilustrarea părerii acesteia rezum următoarea observațiune: La 1/IV 1927 intră în clinică un bărbat (M. N.) bolnav de o zi, debut brusc cu frison, cefalee, astenie, ameteți, herpes, temp ridicată (38,7); de câteva ore prezintă dureri în regiunea ileo-cecală, vărsături. Nevasta sa s'a îmbolnăvit înainte de 3 zile cu simptome asemănătoare și a fost operată, aflându-se o apendicită acută. Cum bolnavul prezenta o hiperemie a gâtului, conjunctivită, tuse și fenomene ușoare bronșitice, cu toată localizarea tipică a durerii (fără defenză, bradicardie și leucocite normale) ne face să decidem o așteptare armată. În ziua IV-a bolnavul e afebril, durerea la nivelul reg. ileo-cecală persistă în mod mai limitat. Evoluția în zilele următoare a mers spre perfectă vindecare.

Este foarte probabil că atât la bărbat cât și la nevăastă să fi fost vorba de o gripă simplă cu determinări apendici-

culare; însă cu evoluție diferită, după cum spuneam mai sus. Tabloul sanghin, făcut în convalescență a demonstrat o limfocitoză cu neutropenie, tablou ce corespunde convalescenței gripale.

Leichtenstern descrie o formă metamorfozantă a gripei, însumând în acest cadru cazuri, cari debutează cu simptome exclusiv gastro-intestinale, și la cari tabloul se metamorfozează în curs de câteva zile declarându-se o gripă respiratorie ușoară sau gravă, — fenomenele gastro-intestinale trecând complet pe al II-a plan. În cursul gripei actuale *Di Goia* semnaleză cazuri oarecum analoage, când gripe cu un debut clasic apendicular — în lipsa ori cărui semn (chiar radiologic) din partea aparatului respirator, se transformă în curs de câteva zile în mod surprinzător într'o pneumonie gripală.

Berend din Chicago descrie cazuri de coincidență în cursul gripei, când intervenția a fost indispensabilă chiar în cursul unei pneumonii în plină evoluție. În etiologia acestor apendicite se încredințează gripa cu asociațiuni pneumococice — îndeosebi angină pneumococică — infecțiunea secundară făcându-se pe cale hematogenă (*Weitlaue*).

Profesorul *Schmieden. Faure* etc. cunosc bine această formă de apendicită din timpul acmesului pandemic; după primul ea evoluiază ușor, subacut, — se dezvoltă îndeosebi în cursul unei tracheite gripale și de obicei nu supurează, fenomenele dispărând treptat.

Inspirați din aceste considerațiuni am cercat să studiem în mod statistic eventuala intervențiune a gripei în determinarea apendicitei acute. În acest scop am adunat toate cazurile de apendicită acută operate într'un interval de 9 ani (1918—1927), repartizându-le după ani.

Anul:	1918	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1925	1926	1/2, 1927
Nrul cazurilor	68	47	35	80	59	86	206	201	31	136

Constatăm o creștere treptată dar continuă a numărului de apendicite din 1918 încoace; în 1926 vedem că numărul apend. s'a quadruplat, iar în 6 luni din 1927 sunt

exact de 2 ori atâtea apend. cât în întreg anul 1918. Nu putem constata deci vre-o legătură cu denzitatea gripei în diferitele valuri (1922, 23, 25, 27); din potriiva numărul apendicitelor crește cu cât ne depărtăm de pandemie.

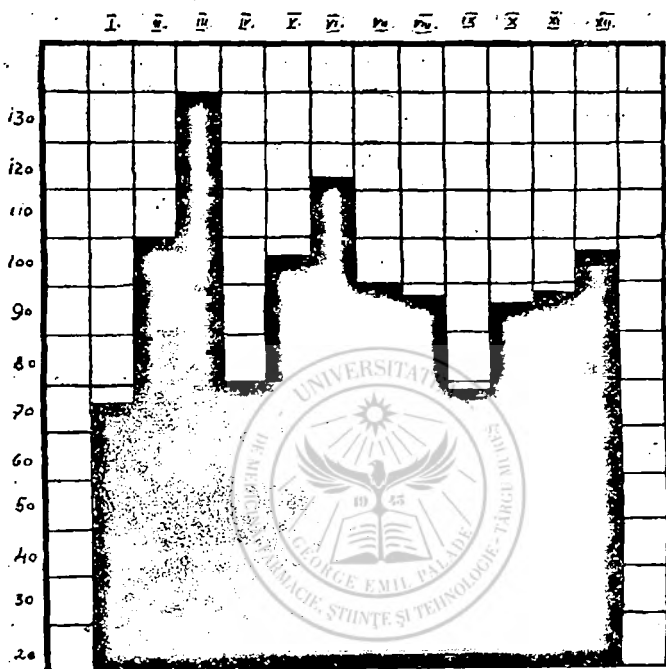


Fig. 1.

Examinând media cifrelor pentru diferitele luni, la fel nu putem evidenția prea net influența bolii sezonare (Maximumul în I. Martie). v. Fig. 1.

După cum vedem datele statistice noastre, nu demonstrează vre-o legătură evidentă între gripă și apendicită; ceea ce nu înseamnă ca gripa nu produce determinări apendiculare, evident în cazuri mai rare.

Cu toate acestea ne întrebăm dacă gripa — prin repetatele ei valuri, — nu ar putea fi totuși incriminată, ca unul dintre cei mulți factori, cari determină augmentarea aproape epidemciă a numărului apendicitelor din ultimii ani, prin dispoziția pentru infecțiuni secundare ce o lasă în urma ei.

\* Statistică provenită din Clinica Prof. Iac. bovici.

## Ileusul de natură gripaál.

Am văzut meteorismul care se produce în cursul formelor tifoase. Acest meteorism se acompaniază uneori de dureri extrem de vii prin abdomen, vărsături, sughiț și oprire de scaun și vânturi, obiectiv se constată peristaltism de stenoză (Darmsteifung). *Schmieden* atrage atențiunea asupra acestui sindrom în gripă (1919), dând observațiunea unui copil de 11 ani. *Colmus* a putut să confirme *Alexander, Massary, Preuss, Esau, Mendelshausen* și *Kohn* contribuie la cazuistica acestui sindrom rar în gripă.

În cursul unei infecțiuni gripale, bolnavii — cari sufereau de obicei de o constipație spastică — prezintă o senzație de balonare abdominală, care se accentuează brusc sau în curs de câteva zile până la durere; aceasta e atroce și e percepută sub formă de colici în abdomen, difuze sau localizate mai mult în jumătatea stgă. Durerile sunt continue sau ele vin în accese, cedând după câteva ore spontan; ele pot avea tot felul de iradiațiuni.

Cu instalarea sindromului ileusului spastic, contrastează starea generală bună și pulsul bun. Temperatură există în raport cu fenomenele respiratorii gripale, altelei temperatura a scăzut deja în momentul instalării ileusului. Peste câteva zile scaunul se prezintă. — fenomene cedând — sub formă de globurile de calibru foarte mic și durerea dispare.

În cazuri acute există defenză musculară; în cazuri subacute aceasta poate lipsi și atunci e accesibilă palpației porțiunea de colon contractată și foarte sensibilă.

Ca un bun semn de diagnostic — și totodată ca măsură terapeutică, *Mendelshausen* recomandă atropină, administrată rectal sau sub cutanat. Cu tot debutul alarmant, progn. e bun, spasmul cedând spontan.

*Obs. T. I.* 34 ani, intră în serviciul Clinicei pentru dureri abdominale și constipație.

Anteced. eredocolat și personale fără importanță.

Boala actuală a debutat înainte cu 5 zile cu ascenziuni de temperatură, cefalei, artralgiilor și dureri abdominale. Aceste se

accentuează din ce în ce, vin sub formă de colici și sunt acompaniate de constipație și vărsături. Un medic chemat de urgență îi face lavaj stomacal. Starea agravându-se, cu toate că primise calmante și o clismă înaltă, e adus în Clinică cu diagnosticul de ileus.

La exam. general și nervos nimic remarcabil.

Mucoasele faringiene injectate. La pulmoni sonoritate cu câteva raluri catarale. La aparatul circular relațiuni normale; puls egal, ritmic, bine bătut, 80 pe minut, Temp. 37.8 la intrare se urcă în ziua următoare la 39°, ca să scadă în urmă definitiv.

Tubul digestiv: Limba e încărcată, prezintă un enantum pe mucoasele bucale și pilieri. Abdomenul e balonat, meteoristic indeosebi la nivelul etajului superior. La palpație senzibilitate vio în epigastriu și iposondrul stg, se poate vedea și palpa câte o undă peristaltică (Darm steifung). Nu există defenză.

Ficatul nu se poate percută matitatea sa fiind dispărută. Splina nu se poate palpa. Leucocite 14.000. R. Wassermann negativă.

Se face o clismă înaltă după care nu survine nici o ameliorare. Starea generală fiind bună se administrează antispasmodice. Noaptea administrându-se o a doua clismă înaltă, se prezintă vânturi și scaun, fenomene generale și locale cedează și bolnavul părăsește peste patru zile serviciul în perfectă sănătate.

În rezumat avem un caz la care în cursul unei infecțiuni gripale se declară fenomene foarte alarmante de ileus, timp de vre-o 4 zile, cari cedează repede odată cu dispariția fenomenelor gripale.

Ca explicație patogenică a acestui sindrom se invoacă o acțiune toxică plexului mezenteric, o influență reflectată din partea sistemului nervos central (echivalent cu mioclonii encefalitice, *Massary* are ocaziunea să observe asemenea simptome în cursul unei encefalite coreiforme), sau în fine ca o iritațiune a unui ganglion inflammat (*Schmieden*). pe terenul unei labilități vegetative.

### Sindrom mezenteric gripal.

D-l Prof. *Hațieganu* atrage atențiunea asupra unei localizări interesante a senzibilității abdominale, observată în unele cazuri de gripă. În legătură cu o gripă simplă cu fenomene gastro-intestinale (diarei sau constipație, meteorism) D-sa observă un punct sensibil în regiunea ileo-cecală; la un examen minuțios al abdomenului se poate pune

în evidență prin palpăție profundă un al doilea punct sensibil la înălțimea celei de a II-a vertebră lombară, care e situat însă de-a stânga coloanei vertebrale; deasemenea se poate evidenția o senzibilitate dealungul linei care reunește aceste două puncte. Aceasta nu e decât linia de proiecțiune a inserțiunii mezenteriale.

Ar fi vorba deci de un proces ce se petrece la nivelul inserțiunii mezenteriale, care trebuie să fie cauzatorul sindromului clinic.

Obs. D-na V. S. 46 ani de ani e adusă de Salvare în clinică pentru dureri mari abdominale.

A. p. Gripă epidemică în 1918. Icter cataral în 1921. Menstr. regulată.

Boala actuală a debutat înainte cu o săptămână, cu frison junghiuri în ambele hemitorace tuse seacă și expectorație striată cu sânge; cefalei, herpes, grețuri și o stare de astenie pronunțată. Fenomenele se ameliorează până în ziua IV-a, când bolnava e cuprinsă de dureri difuze în tot abdomenul, care se balonează, grețuri cu tendință la vărsături, scaune absente. Medicul curant o îndrumă la clinică cu diagn. de ileus.

La exam. obiectiv: fața hiperemică, buzele ușor cianozale; tes. celular subcutanat conservat; sistemul osos intact; ganglioni nu se palpează. Temp. 37,5.

Sistemul nervos intact.

Din partea aparatului respirator un mic focar congestiv la baza pulm. stgă, cu respir. fundamentală înăspriță.

La cord nimic remarcabil. Pulsul 108, bine bătut, ritmic.

Abdomenul e meteoristic; o apărare musculară nu se constată. În schimb se remarcă o senzibilitate netă la regiunea ileo-cecală, care nu se limitează aci, ci se poate urmări oblic în sus spre ipocondrul stg. Splina, ficatul nu sunt mărite.

În urină acetonă, acid diacetic pozitive.

În sânge rezerva alcalină 47%; p. H. = 7,31; leucocitoză 9200 (talb. sanghin vezi partea hematologică).

Temperatura se menține înaltă încă două zile, apoi scade. Cu ajutorul unei clisme înalte se obține un scaun abundent, fenomenele generale cedează treptat, rămânând și în convalescență senzibilitatea la presiune descrisă mai sus — dealungul inserțiunii mezenteriale. La această dată tabloul sanghin a evoluat de la neutrofilie spre neutropenie și limfocitoză, mers obicinuît al tabloului sanghin în gripă.

În rezumat : suntem în fața unui „sindrom mezenterial“ în cursul unei gripe cu determinări pulmonare.

Cum s'ar explica acest tablou ?

După cum des și precoce sunt atinși ganglionii mediastinali și axilari în cursul unei gripe toracice, tot așa există cu siguranță o tumefiere inflamatorie a ganglionilor — o adenită localizată la baza mezenlerului în cursul gripei gastro-intestinale.

Procesul venind în conflict cu peritoneul, dă senzibilitatea descrisă și totodată întreg sindromul abdominal.

Afectarea izolată a ganglionilor — chiar ca prim simptom — nu este o raritate în gripă. „Febra ganglionară“ a lui Pfeiffer nu e decât un aspect special al gripei la copii mici (Gane). Schmieden privește diferitele adenite la adult ca un lucru destul de frequent, numind chiar aceste forme de afectare ganglionară „Lymphdrüsen-grippe“.

Prin cazul descris aci și altele observate, D-l Prof. Hațeganu aduce o dovadă clinică a mezenteritei gripale, contribuind totodată la patogeneza sindromelor abdominale în gripă ; ipoteza lui Schmieden despre producerea ileusului spastic în gripă prin afecțiunea eventuală a unui ganglion, pare a fi demonstrată.

Constatarea are și valoarea ei practică : coincidența ambelor puncte — deci prezența „simptomului mesenterial“ al lui Sternberg, exclude aproape cu certitudine apendicita.

### Sindrome abdominale fantome

Până acum am discutat diferite alterațiuni în legătură cu suferința tubului digestiv. Există însă diferite simptome abdominale, cari survin în cursul sau în perioada de formațiune a complicațiunilor pleuro-pulmonare, cari pot să ne deruteze complet asupra diagnosticului adevărat.

Pediatrii cunosc de mult „junghiul abdominal“ în pneumoniile copiilor. Profesorul *Sergent* atrage atențiunea

asupra unei localizări atipice a durerii toracice la adult în cursul gripei; în aceste cazuri un examen atent va demonstra suferința pulmonului sau a pleurei. Sunt însă cazuri (congestii pleuro-pulmonare diafragmatice, procese centrale etc.) cari se prezintă atât de mascat, încât stabilirea diagnosticului, dacă e vorba de o afecțiune toracică sau abdominală poate întâmpina adevărate greutăți. Amintim așa zisele *forme freno-peritoneale ale gripei*, cari orientează diagnosticul în sensul unei colecistite, apendicite, perforații viscerale sau chiar a unei abstrucțiuni intestinale prin durerea inferioară — localizată atipic.

Nu insistăm asupra explicării acestor forme. Ne va ajuta foarte mult pentru diagnostic o analiză atentă a antecedentelor (fior, epistaxă, angină, herpes), iar la examenul local vom afla mai mult o iperestezie superficială (*Head*), decât o defență a peretelui abdominal. De aci se recomandă o explorare palpatorie foarte cruțătoare în asemenea cazuri, spre a nu determina reflexul apărării musculare, printr'o manoperă brutală. Unii autori, îndeosebi Englezi (*R. E. Smith*), cred că o confuziune se poate evita observând apariția precoce a bătăii aripilor nasului care pledează pentru o afecțiune pulmonară.

## V. Formele nervoase ale gripei simple.

Dacă în pandemia din 1918 aceste forme au fost foarte frecvente, în pandemia trecută și valurile ce s'au succedat după dânsa ele au fost mai rar întâlnite.

Ca afecțiune nervoasă gripa se prezintă sub trei mari aspecte: polineurită, encefalită și meningită.

Intre algiile nervoase domină cefalea; localizată supraorbital sau în profunzimea orbitelor, în regiunea temporală sau occipitală, ea poate fi excesiv de intenzivă, încât bolnavii se svârcolesc de durere (cefalaea agitata) sau stau stuporoși (cefalaea atonita); uneori durerile suntacompaniate de obnubilarea senzoriului, semănând cu o meningită. Sunt apoi o serie de alгии, mai des nevralgii postgripale limitate ca: condro-, costo-, pleuro-, sacro-, mastodinii; mialgiile cele mai diferite se găsesc în gripă.



Prof. *Haŝieganu* descrie un aspect aparte de neurită trigeminică, care survenea în 1925 întovărășită cu fenomene catarale ușoare din partea căilor respiratorii superioare, manifestându-se printr'o hiperestezie cutanată foarte pronunțată care interesa tegumentele feței, capului și a umerilor, cu anestezie gustativă, lăcrămare și tachicardie, uneori sughiț rebel. Ținuta clinică caracteristică și contagiozitatea pronunțată fac din afecțiunea descrisă o formă proprie a gripei nervoase.

Se citează foarte variate paralizii în cursul gripei (a facialului, a vălului palatin etc.) de origină periferică sau nucleară; hemiplegii, afazii, epilepsii jaksoniene, sunt date de encefalite hemoragice tipul *Strümpell-Leichtenstern* (focare hemoragice de diferite mărimi localizate mai ales la nivelul scoarței și a nucleilor);

Se descrie *encefalite gripale* — asemănătoare cu cele letargice, dar cari se deosebesc prin leziuni anatomice speciale (alterațiuni toxice vasculare cu hemoragii, fără procese inflamatorii perivascularare primare ca la letargică); ele sunt de obicei supraadaugate unei gripe grave.

### **Meningitele gripale.**

În cursul epidemiilor de gripă a fost descrise meningite gripale cu lichidul turbure și o floră microbiană variată (streptococi, pneumococi și destul de frecvent Pfeiffer); aceste meningite secundare coexistă de obicei cu o otită medie supurată, pneumonie sau sunt expresiunea unei infecțiuni generalizate și nici când o determinare primară a gripei. Mai interesante sunt determinările meningitice ca expresiune a unei gripe simple — deci amicrobiene — în sensul posibilităților de cultivare actuale. În cursul pandemiei din 1889 erau des remarcate fenomene meningeale exprimate, cu o evoluție benignă — și sunt clasate între meningitele seroase. *Concetti* remarcă în 1900 cazuri de meningite acute amicrobiene la copii cari sau vindecat neașteptat. *Laubry* și *Parou* (1910) se întreabă dacă sindromele meningiale pseudo-tuberculoase observate de ei și de alți, nu (în la o infecțiune banală sezonieră, a cărei agent încă

nu e cunoscut. Cazurile din literatură au devenit mai numeroase (Rist, Roland, Wiedal, Lemiere, Cotoni și Kinberg etc.). Unele dintre cazurile citate au fost socotite drept meningite bacilare vindecate. *Josinet* adună din literatură 25 de cazuri de meningită acută cu limfocitoză aproape exclusivă cu evoluție benignă de 5—6 zile; la 12 cazuri în cari s'au făcut inoculări la cobai bacilul Koch a fost negativ. *Josinet* nevoind să prejudicieze nimic asupra patogeniei, le numește limfo-meningite acute, benigne și criptogenetice. *Roussi* demonstrează un caz în cursul unei gripe toracice cu hiperalbuminoză și limfocitoză de 80—100. *Massary* în discuție observă, că chiar la indivizi cu gripă simplă, fără fenomene nervoase se află o ușoară limfocitoză de 8—10 celule pe câmp. Meningite cu un număr mare de limfocite sunt descrise în pandemia din 1918 de *Netter, Schreiber*.



*Obs. I.* Student, 21 ani, intră în clinică pentru dureri atroce de cap și vărsături. Antecedente eredo-colaterale: fără importanță. Din cele personale un reumatism poli-articular acut, înainte de 4 ani. Debutul bolii brusc înainte de 3 zile cu ascenziuni termice și dureri de cap frontale, cari s'au accentuat de atunci mereu —, afară de scurte intermitențe. A 2-a și a 3-a zi vărsături frecvente, fără efort. Constipație.

Examenul obiectiv: statură mică bine conformat, pe tegumente un vitiligo simetric.

Sistemul nervos: pupilele și reflexele sunt normale. Bolnavul zace pe-o latură în atitudine de cocoș de pușcă cu ochii închiși, nemișcat. Kernig ușor pozitiv, rigiditatea cefei; reflexul contra-lateral al lui Brudsky pozitiv. Babinsky absent. Ușoară hiperestezie cutanată. Linia roșie meningitică netă.

Aparatul respirator: submatitate la vârful stâng cu câteva cracmente; Aparatul cardio-vascular normal, pulsul prezintă o bradicardie de 56 la o temperatură de intrare de 37.6°.

Examenul gâtului: iperemia mucoaselor faringiene. Ficat, splină, rinichi normale. Tratament inj. urotropină și mirion.

În fața unui sindrom meningeal atât de bine exprimat, se face puncție lombară, care pare a confirma presupunerea asupra naturii bacilare a procesului: Lichid clar, ușor hipertensiv; la

examenul isto-chimic Pandy, Nonner-Appelt pozitive; 16 elemente limfocitare pe mm. cub. (Fuchs-Rosenthal).

În ziua a 6-a temperatura se menține subfebrilă, tripedul meningial diminuat. Se constată o senzibilitate asupra sinusului frontal stâng, rinologic o imperemie a mucoasei, la translumi-națiunea sinusului nu se constată umbră.

În ziua a 8-a bolnavul e complet afebril, cefalea și contracturile sunt dispărute. Bradicardie (52). În ziua a 10-a a bolii puncția se repetă dând toate reacțiunile negative. Bolnavul pă-răsește clinica vindecat.

*Obs. II.* Cu trei zile în urma primirei cazului precedent în-tră în clinică D-na S. 24 ani, pentru dureri generalizate și fe-bră înaltă. Ant. per. la 16 ani o indurație a vârfurilor și o pleu-rezie exudativă. Nu are antecedente sifilitice. E bolnavă de 6 zile cu rinită, angină și disfa-gie; temperatura dela început mică, se intenzifică împreună cu celelalte fenomene morbide până în ziua a 5-a: temp. 39.6; dureri violente de cap și la ni-velul extremităților. De o zi retenții urinare cu constipație.

Examenul obiectiv: buzele și legumentele feței ușor cia-notice. Atitudinea normală. Din partea sistemului nervos: bol-nava e abătută, dormitează mereu, pupilele și reflexele osteo-tendinoase sunt normale. Strabism convergent la ochiul drept, ticuri masticatorii la maxilarul inferior. Iperestezie cutanată și musculară. Contracturile sunt nete: redoarea cefei e completă Kernig, Brudinski pozitive. Reflexele tendinoase sunt vii. Trou-scau exprimat.

Aparatul respirator: tonalitate ridicată la vârfurile pul-monare, la auscultație respirație înăspriță cu puține raluri umede.

Cord, abdomen, splină, ficat și rinichi nimic de remarcăt.

Temperatura la intrare 37.3° puls 90. Leococite 12.000. Re-acția Wassermann în sânge negativă.

Puncție lobară: lichidul curge în jet puternic, e clar ca apa de izvor. Nonne-Appelt, Pandy pozitive. 280 elemente lim-focitare pe mm. cub. După evoluția clinică și examenul lichid-ului se impune diagnosticul de meningită bacilară, deși baci-lul Koch în lichid e negativ. Alți microbi absenți în frotiu și culturi. Inoculare la cobai nu s'a făcut.

În ziua a 8-a starea e staționară. Cefalea, strabismul, tul-burările sfincteriene persistă temperaturile subfebrile bradi-cardie.

În ziua a 9-a se face a doua puncție lombară, reacțiunile reduse în intezitate. În zilele următoare urinarea se face spon-tan starea, generală mult ameliorată. Contracturile diminuate.

Somnolența dispărută, temperatura maximă 37.1° în ziua 12-a toate fenomenele complect dispărute afară de Kernig ușor indicat. Examenul sanghin leucocite 8800; în tabloul sanghin neutropenie, cu limfocitoză și eozinofile păstrate. În ziua 15-a debuta se face controlul L. c. r.: clar fără ipertenziune, Nonne-Appelt, Pandy, Koch negative: 2 zile în urmă părăsește serviciul vindecată.

*Observația III.* D-șoara D. 21 ani, elevă la conservator e adusă pentru temperatură 38—39° și cefalei intense. În antecedentele personale scarlatină, pertusis și o pleurezie.

Din istoricul boalei reiese că bolnava a suferit de 2 săptămâni de fenomene gripale, cari s'au amendat; de trei zile ele revin cu cefalei violente vărsături și adinamie pronunțată. Scaun: constipat.

Examenul obiectiv: Din partea sistemului nervos: senzoriul liber, strabism pasager, pupilele reacționează bine, reflexe cutanate și tendinoase normale. Contracturile sunt numai indicate, iperestezii cutanate. La pulmonii un proces îndurativ al vârfurilor. Cord, abdom., rinichi, splină, ficat nimic remarcabil.

Puncția lombară dă un lichid clar ipertenziv; Nonne-Appelt, Pandy pozitive. Se numără 2400 elemente pe mm. cub după Fuchs-Rosenthal, aproape exclusiv limfocite. Wassermann negativ. Koch după centrifugare îndelungată absent. Temperatura între 38—39°, pulsul 100.

Starea generală se menține relativ bună. Bolnava e chinuită mereu de cefalei foarte intenzive și grețuri.

În curs de 6 zile temperatura scade treptat zi de zi. Mai prezintă câteva vărsături, grețuri și dureri de cap, starea ei însă foarte mult ameliorată. La a 2-a puncție lombară reacțiunile chimice mai puțin intenze, limfocitoză rachidiană a scăzut la 850, (Fuchs-Rosenthal). Bacilul Koch căutat și de data aceasta cu adsiduitate, e negativ.

De acu bolnava e afebrilă și toate simptomele se retrag.

În fine rezumăm obs. IV, elevul G. 18 ani se îmbolnăvește înainte de 3 zile cu ascenziuni termice ameteți, cefalei intense și vărsături. Aceste se augmentează zilnic. În dimineață intrării bolnavul pe lângă durerile generalizate în membre observă că ceafa i-se înțepeneste, mișcările fiind foarte dureroase. Scaun regulat.

Examenul obiectiv. Bolnavul bine conformat culcat pe o latură cu membrele adunate. E somnolent, vorbește cuvinte neînțelese, înțelege greu vorba. Din partea sistemului nervos: pupilele sunt midriatice; ușor strabism extern, dermografism foarte pronunțat, contracturile sunt nete (redoarea cefei, Kernig). Iperestezie cutanată și musculară.

La pulmoni cracmente numeroase la vârful drept.

Din partea celorlalte organe nimic remarcabil. R. W. negativ. Temperatura la intrare 37.5 puls 70. Leucocite 7600.

Puncția lombală: lichidul clar, sub tenziune normală. Pandy, Nonne-Appelt intens pozitivă, limfocitoza 15 pe mm. Fuchs-Rosental. Reacția Wassermann negativă, Koch negativ.

În curs de trei zile fenomenele staționează, se adaugă o ptoză a pleoapei stângi, temperatura se menține subfebrilă. Dela această dată bolnavul se ameliorează neașteptat — contracturile se reduc. O nouă puncție în ziua a 7-a a bolii, reacțiunile chimice se mențin diminuate, limfocitoza 12. Koch negativ. Acum bolnavul trece în convalescență, contracturile împreună cu celelalte semne meningeale dispar. Examenul lichidului c.-r. în ziua a 11-a din toate punctele de vedere normal. Dela data aceasta evoluția e normală; din când în când mai prezintă cefalei. E reținut încă 22 zile pentru tratamentul afecțiunii pulmonare.

Din cazurile arătate se poate vedea o notă comună. În primul rând cazurile au apărut, în epidemie de gripă, două-câte două intrând aproape la aceeași dată în clinică.

Sunt atinse persoane tinere între 18—27 ani. Debutul, temperatura ridicată și fenomenele generale pledează pentru natura infecțioasă a afecțiunii. Examenul micro-biologic al lichidului c. r. a fost întotdeauna negativ; Koch, după centrifugare îndelungată, întotdeauna absent.

Debutul a fost de obicei acut cu temperatură ridicată, fiori, angină. În același timp cefalea, moleșală; fenomenele meningeale nu apar imedit. Suntem în fața unui debut banal de gripă, abia între ziua a 2—4-a apare sindromul meningeal.

La toate cazurile noastre în perioada de stare tripedul meningeal are o constanță absolută, (cefalee, vărsături, constipații). Contracturile sunt prezente, odată apare și excitarea nervilor dela bază.

Temperatura e mai puțin ridicată decât la debut, ea oscilează sub 38°; pulsul e bradicard.

În rezumat tabloul clinic e a unei meningite acute; debutul făcându-se destul de brusc; însă toate cazurile noastre prezentând și modifi cațiuni destul de evidente pulmonare, diagnosticul clinic s'a orientat spre o meningită bacilară, presupunere ce părea a fi în totdeauna confirmată de aspectul lichidului. Limfocitoză foarte abundentă

(s'a urcat până la 2400); nu s'a putut evidenția nici un microb; Koch a fost întotdeauna negativ.

Ca evoluție tabloul meningeal se menține complet câteva zile (3—7). Cătră ziua a 6-a până a 11-a a bolii apare o remisiune neașteptată a simptomelor clinice bolnavul mergând spre vindecare. Se presupune de obicei în acest moment remisiunea clasică a meningitei bacilare; puncția lombară însă arată de obicei o scădere a reacțiunilor și a limfocitozei. Remisiunea însă rămâne definitivă, vindecarea desmințind diagnosticul prim.

Caracterul esențial al meningitei gripale simple, așa cum am văzut-o noi — este benignitatea ei și asemănarea ei clinică cu meningita bacilară. Acest fapt reclamă determinarea exactă a ei, și evitarea unui prognostic greșit. Diagnosticul care se impune după puncție e cel al meningitei bacilare, e diagnosticul frecvenței. Amintim debutul brusc, angină care există uneori, intensitatea semnelor meningeale, cari la un examen atent vor trebui să se impue ca o notă discordantă cu caracterele lichidului cefalo-rachidian.

### **Legăturile gripale cu encefalita epidemii.**

Abordăm chestiunea în perfectă cunoștință de greutatele ce există pe terenul acesta vast și încă în plină experimentare. Punem dela început premisa că *identitatea* ambelor e refuzată de majoritatea autorilor; totuși se admite o legătură mai laxă între ambele.

Legăturile se bazează îndeosebi pe faptele istorice. *Crookshank* și *Netter*, demonstrează că deja în atichitate se descriu tablouri morbide cari coincid cu pandemii asemănătoare gripei (Hipocrate); dânșii arată cum în cursul fiecărei epidemii de gripă din cei 450 ani din urmă, s'au descris epidemii de afecțiuni grave ale sistemului nervos, a căror simptomatologie se acopere întocmai cu a encefalitei epidemice. Astfel cazurile de „coree-electrică“ ale lui *Dubini* la 1837, și „Nonna“ din Italia în cursul pandemiei din 1890. Coincidența frecventă din istorie și constelația asemănătoare pentru epidemia trecută, nu pot fi trecute cu vederea.

O altă cauză pentru interpretarea aceasta, e faptul că encefalită are destul de frecvent un debut cu fenomene catarale, asemănătoare gripei; coexistând și epidemia de gripă nu pare nimic mai logic decât încadrarea acestui tablou bizar și el epidemic, în cadrele celuilalt. Sunt observațiuni concrete și foarte minuțios studiate, când în plină epidemie de gripă a unei familii se îmbolnăvește un singur inembru cu simptomele unei encefalite letargice, clasice, când în localitate și în lung și lat nu există nici un caz asemănător; faptele acestea dacă nu dovedesc identitatea agenților, demonstrează, că poate să existe un sinergism patogenetic (*Stäehelin* u. *Löffler*), sau că gripa poate să producă tablouri asemănătoare encefalitei letargice (v. *Economo*, *Högler*, *Gross*); într'un studiu foarte detaliat *Economo* caută să demonstreze deosebirea leziunilor anatomice între cele două afecțiuni.

Virusul filtrant al encefalitei are caractere deosebite, produce leziuni caracteristice în experimentări, (Cobai, iepuri), are o incubajie mai lungă 4—15 zile, virusului Svedian 50 de zile. Se citează cazuri de transmisiune congenitală și ereditară a encefalitei epidemice dela mamă la copil (*Hörris*, *Santi*). „Reproducerea în două clișee asemănătoare a aceleiași boli la mamă și făt, arată că dânsa e o specie morbidă proprie și independentă nozologic, de altă afecțiune“ (*Jorge*).

De altfel există și epidemii cu encefalită în afara oricărei pandemii gripale (1916—17. Viena; 1916 Verdun) iar când există, punctele de culminațiune a ambelor epidemii coincid rare ori (*Gottstein*). *Hunt* în America și *Kayser-Petersen* în Germania tind să arate, că dacă gripa și encefalita sunt specific distincte, prima poate prepara terenul și să favorizeze izbucnirea celei de a doua. De aci *Dopler* și *Jausion* presupun că virusul gripal prin puterea sa anergizantă poate crea o stare propice pentru luarea infecțiunii encefalitice.

### Sughițul rebel.

*Economo* atrage atențiunea în 1919 asupra unor cazuri de singult epidemic, punându-le în legătură cu encefalita

letargică. Autorii cari văd în virusul encefalitic, o modificare a virusului gripal consideră în etiologia singultului o altă modificare a acestuia : virusul atenuat ar avea o predilecțiune pentru bulb și singultul s'ar explica prin iritația nucleului frenic. Alții (*Blum*) privesc boala ca o infecțiune a tubului digestiv luând ca sprijin dese tulburări digestive inapetență, meteorism etc., cu care se acompaniază frecvent. Singultul apare mai des odată cu encefalita mioclonică, după unii el n'ar fi decât o encefalită mioclonică în aspectul ei cel mai simplu. La noi singultul s'a constatat mai des în epidemia din 1920 și 1925, când a survenit în legătură cu forme neuralgice ale gripei (*Goia, Hațieganu*). Ca prezentare clinică sughițul apare după câteva zile sau ore de indispoziție acompaniate uneori de febră și simptome catarale, sau în plină sănătate — în mod brusc, repetându-se ritmic cu frecvență foarte variată ; poate fi acompaniat de bradicardie (*Goia*).

### B. Studiul Gripei complicate.

„Si la grippe tue, c'est qu'elle frappe au thorax“, *Galliard* 1883.

În capitolele anterioare am cercat să descriem întrucât s'a putut mai schematic, manifestațiunile gripei simple. Plecând dela un singur factor etiologic încă neprecizat, era tendința să arătăm că gripa poate atinge în mod variat diferite sisteme din organism, în mod benign și tranzitoriu. Bacteriologia viitorului va rezolvi problema patogeniei. Dacă afecțiunea unor organe (sistem nervos) ne permite să separăm în mod net gripa simplă, de ceia ce înțelegem gripa complicată (intrarea în scenă în mod activ a germenilor secundari), afecțiunea altor organe nu ne-a permis aceasta separațiune. Din ceia ce am descris la tubul digestiv etc. poate în bună parte să fie determinare secundară : nevroid să rupem în mod prea voluntar tabloul clinic în două, l-am dat în întregime.

În cele ce urmează vom face o expunere succintă a formelor complicate, înțelegând prin aceasta determinări date de o floră foarte variată care năvălește asupra organismului despoiat de armele sale obișnuite de luptă.

Delimitându-ne astfel subiectul vom considera în pri-



mul rând complicațiunile respiratorii, locul rezistenței mai scăzute din organism. *Gripa din 1918 a omorât aproape de trei ori atâția oameni, cât întreg războiul mondial, grație acestor complicațiuni.*

După ce vom trece în revistă suferința celorlalte viscere, vom aminti septicemiile gripale; în gripa actuală dănsese s'au observat atât de des încât D-l Prof. Hațieganu vorbea de pericolul social, ce-l constituie.

## I. Gripa complicată respiratorie.

Mucoasa respiratorie în aparență puțin alterată de germenul primar oferă un loc admirabil pentru invaziunea germenilor secundari, cari urmând drumul descendent o pot atinge în întregimea ei. Complicațiunile locale sunt empiemele diferitelor sinuri craniene, cari la rândul lor sunt iarăși punct de plecare a noii complicațiuni. La respântia faringiană \* infecțiunea ia foarte des calea trompei lui Eustac. Laringele destul de des afectat poate prezenta tot felul de lezuni dela iperemie simplă până la necroze profunde cu topirea cartilajelor; se descriu laringite și traheite cu pseudo-membrane, în cari uneori poate intra ca agent asociat chiar bacilul lui Löffler.

Traheita este întotdeauna intensă și e constantă. De aci drumul bronșilor este foarte scurt bronșita putând fi difuză sau localizată la un lob; la localizare superioară e foarte grea diferențierea de o tbc. pulm. Un lucru cunoscut deja de mult este formarea de bronșiectazii în mod acut în cursul gripei. Se află atât la autopsii, cât și invivo, când după defervescență se mențin raluri mari și o expectorație caracteristică.

Pe când bronșita care există izolat evoluează repede (3—5 zile) spre vindecare, tabloul se schimbă complet când dânsa se extinde în mod difuz spre bronșoli (*bronșita capilară*): aceasta evoluează cu o dispnee, cianoză

\* *Naso-faringitele* gripale au o importanță covârșitoare în patologia copiilor; ele ocazională adenite (febră ganglionară), adenoidite, otite etc. cu o temperatură piemică (*Langstein-Gane*), care îngreunează diagnosticul. Ele sunt punctul de plecare a abceselor retrofaringiene.

foarte pronunțată ; la indivizi într'o stare proastă, copii și bătrâni gripa dă în tabloul bronșitei capilare difuze care duce la moarte fără adaugarea unei pneumonii.

În cursul gripei nu e totdeauna vorba despre un proces, ce se întinde treptat din fosele nazale spre alveoli. Fiecare porțiune a tractului respirator poate să se îmbolnăvească pentru sine, fără ca porțiunea învecinată să trebuiască să se asocieze. Cu cât însă avem semne a unei suferințe a arborelui bronșial mai profund, cu tendința de confluare într'un focar, în cursul zilei a 3-a—4-a a gripei simple („*congestion crepitante*“ a autorilor francezi), cu atât prognosticul devine mai rezervat.

Congestia pulmonară după cum am observat la un procent considerabil a gripei actuale și mai ales a celei din 1925, poate fi stadiul la care se oprește procesul pulmonar. Qualitativ și cantitativ foarte diferită, ea pleacă delahil, localizându-se mai des la o bază. Cu debutul ce se leagă de o gripă simplă, ea poate dura efemer (1—3 zile), fenomenele generale și locale disparând ; sau se poate prelungi, atingând și pleura, când apar numeroase frecături (*congestia pleuro-pulmonară*) ; în fine în câteva cazuri observate de noi fenomenele generale au dispărut prin ziua a 8-a a bolii cele locale însă au persistat, putându-se urmări numeroase raluri crepitante încă aproape 2 săptămâni, cu o stare subfebrilă și ușoară leucocitoză. E caracteristică pentru gripă ac. rezorbțiune înceată a focarelor.

În cele mai multe cazuri însă focarul de congestie pulmonară nu-i decât nucleul *pneumoniei gripale*, ce se formează imediat. Numirea ei nu e tocmai proprie fiind vorba mai degrabă de o formă traheo-bronho-pnemonică a gripei complicate. Ea nu prinde „*uno ictu*“, decât excepțional un lob și nici nu se limitează la el. Pneumonia ce evoluează pe terenul gripal, fie dată chiar de flora bacteriană obișnuită (pneumococ), se deosebește atât de mult de pneumoniile, ce străvechea medicină le cunoaște, încât *Sydenham* o consideră „*sub alio sidere nata*“, iar autorii tuturor timpurilor ca o formă proprie a gripei.

*Debutul.* Cum spuneam pneumonia gripală se dezvoltă mai des dintr'o gripă simplă. O parte a bolnavilor și-a văzut în primele zile de ocupațiunile lor, timpul cât au pre-

zentat fenomenele generale ale gripei simple, și noi avem impresia că aceste cazuri neglijate au evoluat mai grav. Temperatura se ridică mai des fără frison, dispnea, tusea sunt mai accentuate, prostrațiunea e complectă; cianoza se pronunță, durerea care face din fiecare inspirație un chin, denotă prinderea precoce a pleurei. Expectoratia e puțin abundentă la debut și nu are aspectul rubiginos, ci e mai mult sanghinolentă.

În multe cazuri simptomele acestea apar deodată cu apariția gripei constituind adevărata „formă pneumonică a gripei“ (Leichtenstern, Strümpell). Altă dată — mai rar — accesul gripal fiind trecut, reapariția simptomelor face impresia unei recrudescențe a gripei, pecând aceasta e debutul pneumoniei.

*Evoluția.* La examenul local se constată o submatitate cu raluri subcrepitante și un suflu; suflul tubar clasic, întins pe o suprafață mare se află rar; el e limitat la o zonă mică, are un timbru și o intenzitate variabilă delazi zi la alta. Foarte rar el e izolat, ralurile îl înconjoară cu o zonă ce arată drumul pe care îl va lua procesul infiltrativ, care merge delazi lobul la lobul (forma *broncho-pneumonică*). Pneumonia gripală prin excelență realizează formele vechi de „pneumonia migrans, ascendens, descendens, cruciata, fugax, recurrens“ cunoscute atât de bine din pandemiile anterioare.

Dacă ne reamintim de tabloul anatomo-patologic (bunte-Pneumonie), vedem că tot atât de peștrite sunt și semnele clinice. Extenziunea se poate face rapid cuprinzând într'o zi un lob întreg (broncho-pneumonie pseudo-lobară), la care însă nici, când nu se limitează, trecând la altul, sau sărind mai des la lobul inferior de partea opusă. Există și forme lobare sau chiar multi-lobare, întreg plămânul fiind transformat într'un infiltrat dur (Strümpell); am avut un caz cu o matitate neobișnuit de masivă asupra unui pulmon, cu un suflu tubar foarte distantat, ce deabia se auzea. Eram siguri de un exudat pleuretic; însă punctiile repetate negative și autopsia ne-au infirmat părerea; aceste forme sunt deosebit de grave.

La pneumoniile gripale bolnavii zac apatici în pat, fața are o expresiune tipică, acoperită de sudoare, uneori roșie

voltucasă, alteori prezintă o nuanță sură lividă, cianotică.

La indivizi tineri, fără localizare apicală, și neetilici vedem des un delir cu halucinațiuni, tendința la fugă și suicid. Fața palidă arată un prognostic grav. — Pulsul e mai des tahicard mic, moale, deseori dicrot (*Brasch*), 120—130 pe minut. În cazurile letale accelerarea este enormă, deja dela început; în cele benigne în schimb, cu toată întinderea proceselor pulmonare și micșorarea considerabilă asuprafeței respiratorii, pulsul se comportă bradicard relativ la temperatură. Tenziunea arterială este scăzută.

*Tusea* nu lipsește niciodată la debut; ea e seacă, chin-toasă, mai târziu devine unedă; în general ea este penibilă, răpind somnul. Junghiul poate lipsi. Unii bolnavi acuză o durere toracică difuză și nu tocmai intensă. Uneori această durere interesează și marginea toracică și mușchii peretelui abdominal; durerea e alteori atipic localizată dând, după cum am văzut, semne abdominale.

*Dispneea* e un semn important; ea poate lipsi chiar la cazuri foarte întinse, totuși în general ea e dată de 1. întinderea leziunilor pulmonare prin reducerea câmpului de hematoză 2. prin complicațiuni pleurale 3. slăbirea cordului și 4. intoxicația generală a organismului (după *Joltrain*): deci apariția ei ne atrage atențiunea asupra unei forme grave. *Joltrain* descrie o dispnee falsă ce vine noaptea și e acompaniată de tachipnee și o jenă respiratorie — care e efemeră. Când e vorba de o dispnee adevărată și existentă, ea e urmată de *cianoză*; ea poate fi ușoară, neinteresând decât buzele și cedând după câteva zile, îndeosebi sub influența emisiunilor de sânge. Sau ea e intențată generalizată în formele cu edem infecțios; atunci se prezintă o pată lividă în regiunea cervicală (*Joltrain*). Lumea exagerând, zicea în 1918 că bolnavii devin negri înaintea morții. *Cianoza* împreună cu mersul fudroaiant au contribuit la recunoașterea deficilă a bolii în 1918. *Cianoza* are o valoare prognostică fatală, mai ales când ea vine subit și se asociază de suprimarea expectorației (*forma broncho-plegică*, *Graves* și *Huchard* 1890). *Expectorația* constituie împreună cu semnele fizice nota caracteristică a gripei. Sputa rubiginoasă, vâscoasă, aderentă am văzut-o excepțional la pneumoniile gripale; cum pneumonia gri-

pală se acompaniază de o bronșită difuză purulentă sau homoragică, mai des am văzut o spută abundantă (2—400 gr. după Massini), murdară, de culoare brună șocolatie; analizată de aproape se văd globuri purulente amestecate intim cu sânge, înotând într'un lichid seros; deasupra se poate forma o spumă alburie sau brună. „Sputum globosum“ descrisă de Pfeiffer drept caracteristică în gripă, se vede mai rar, deasemenea cea numulară asemănătoare cu cea a ftizicilor. Uneori expectorația este de natură hemoptoică cu o spumă roșie ce amintește infarctele pulmonare („Bronchitis hemoragica gripalis“, Leichtenstern). Ca floră bacteriană sputa poate să prezinte foarte diferiți microbi în cantitate enormă. Noi am aflat mai des pneumococ, streptococ, stafilococ, uneori Pfeiffer, micrococ etc. (Dr. Irimoiu).

Expectorația poate preceda semnele fizice ale localizării pulmonare, lucru poate util în recunoașterea precoce a pneumoniei. Mai des însă ea urmează semnelor fizice și dispare după vindecarea aparentă.

*Temperatura* are un mers necaracteristic. Odată cu apariția pneumoniei ea se urcă brusc și evoluează rar în platou continuu, acesta e mai des întrerupt de remisiuni și ascenziuni capricioase; diferența între maxima și minima e mai des peste un grad. Temperatura aceasta se menține în tablou neregulat timp de 5—10 zile sau și mai mult; defervescența se face brusc uneori, mai des în liză sau pseudo-criză, fără fenomene critice pronunțate. Uneori urmează mici oșilațiuni cari pot fi fără importanță, sau pot arăta formarea unei pleurezii. Fenomenele pulmonare stet-acustice pot perista încă mult timp (10 zile sau chiar săptămâni), încât sugerează suspiciunea unei tuberculoze.

Pneumoniile ce le-am observat, prezentau des un caracter septic, cu tachicardie, icter, hepato- și spleno-megalie, febră septică, delirii, diarei, meteorism și simptomele unei nefrite hemoragice.

În anul 1918—19 gripa avea o tendință manifestă spre topire purulentă (am arătat-o pe larg la st. anat.-pat.) a focarelor pneumonice, topire ce se făcea în timp foarte scurt, formându-se *abcese pulmonare*, solitare sau multi-

ple, miliare sau gigante. Nu arareori s'au văzut și *gangrene pulmonare*.

*Complicațiunile pleurale.* Sunt foarte frecvente. 47% din pneumoniile observate în clinica noastră sau acompaniat de leziuni pleurale; la autopsii ele sunt constante.

Reacțiunile pleurei pot lua mai multe aspecte. Din punct de vedere clinic ele au o importanță mai mică când se reduc la o pleurezie seacă, de vecinătate, caracterizată prin câteva frecături și o durere toracică localizată, cum le aflăm întotdeauna la congestiunile pleuro-pulmonare.

Ele devin importante când se acompaniază de revărsat. Mai des în cursul unei pneumonii sau odată cu o reprimă termică, apare o matitate mai rezistentă la o bază cu respirația redusă sau un suflu pleuretic care nu-i ușor de distins de suflul tubâr învecinat; prin puncție se extrage la acest moment mai des un lichid sero-fibrinos, tulbure uneori cu culoare brună; este în multe cazuri începutul unei pleurezii purulente, însă din fericire ea evoluează prin puncțiile repetate de multe ori spre vindecare. Ca floră microbiană se află microbii variați ai infecțiunilor secundare. Noi am aflat mai des pneumococ și streptococ, izolați sau asociați. În alte cazuri exudatul nu se reduce, ci avansează spre o pleurezie purulentă închistată sau în cavitatea liberă; acestea sunt complicațiuni pleurale grave. Dela început nu dau multe tulburări, perzistența temperaturii sau o reprimă a ei atrag mai des atențiunea indicând, un examen fizic foarte minuțios și puncții repetate. După câteva zile, fața e palidă teroasă, iar temperatura prezintă oscilațiuni mari. Gravitatea lor consistă în faptul, că sunt foarte des punctul de plecare al septicemiilor.

Pleurezia diafragmatică merge des cu simptome abdominale, numai un examen bine condus va putea pune în evidență neuralgia frenicului.

### **Noțiunea gripei cronice,**

Azi sub gripă cronică nu vom înțelege, ca altădată, purtătorii de bacili Pfeiffer; nici aderente, îngroșări pleurale, bronșectazii etc. rămase în urma gripei.

În capitolul precedent am arătat rezoluția uneori foarte

inceată a focarelor pulmonare ; stare generală rea se prelungește și în convalescență cu sudori, tuse continuă, subfebrilități și câteva semne localizate la lobul superior sau hil și o expectorație muco-purulentă. Acum 90 de ani Englezul *Graves* atrage atențiunea asupra acestor forme și asupra diferențierii imposibile atunci, de o tbc. pulmonară. *Teissier, Chatin și Collet* (1894) adună acestea tablouri subnumirea de *formă pseudo-phimică* a gripei. Aci se află rarluri mari destructive și moartea survine într'o cașecsie progresivă sau într'o septicemie ; autopsia demonstrează pungi purulente incompatibile cu viața.

Și gripa simplă poate evolua cu temperaturi atât de neînsemnate, încât dela început nu e privită drept gripă. Mai des însă —, cel mai important simptom subfebrilitatea prelungită —, se leagă de o ascenzime termică mare inițială ; această subfebrilitate e acompaniată de același fenomene locale și generale ca o tbc. pulmonară îndurativă. După Prof. *Hildebrand* din Freiburg, diferențierea tuberculozei incipiente de gripa cronică este în perioadele post-epidemice, cea mai grea chestiune de diagnostic diferențial în domeniul tbc. pulmonare. Se descriu și tablouri de astm și enfizem date de gripă. În fața acestor tablouri trebuie să ne gândim totdeauna la tbc. și gripă. Examenul radiologic nu dă totdeauna un rezultat clarificator. Prof. *Hidebrandt* zice „trebuie să ne obișnuim de a nu mai privi gripa rept o infecțiune exclusiv acută, ci și ca una cronică, care constituie cea mai importantă infecțiune cronică a pulmonilor după tuberculoză“.

D-l Prof. *Gane*, arată cum, îndeosebi la copii, aceste forme cronice cu remisiuni și ex-acerbațiuni sunt frecvente și îngreunează diagnosticul. D-sa le explică printr'o lipsă de imunitate a organismului, care — anergizat — nu poate învinge infecțiunea.

În schimb gripa condiționează o tumefiere a ganglionilor hilari și mediastinali fapt care favorizează întinderea unei tuberculoze latente asemănător cu pojarul \* (*Kayser, Petersen*).

\*) Fără să intrăm în analizarea *bolilor asociate* vom aminti doar atât :

## Fenomene și complicațiuni din partea altor organe.

Sub acest titlu vom descrie manifestățiunile simptomatice diverse în cursul infecțiunii gripale, înafara suferinței aparatelor descrise până acum; ele sunt extrem de numeroase și sunt asociate de obicei fenomenelor respiratorii; ele pot însă prin predominanța lor să realizeze forme distincte, cari modifică felul de evoluție și prognosticul gripei.

### Din partea ficatului

Rolul gripei în producerea de manifestățiuni hepatice mai mult sau mai puțin aparente, ni se pare a fi mai mare decât se admite în general.

În cursul formelor simple — am observat foarte des — bolnavii se plâng, de o senzație neplăcută în ipochondrul drept; subicterul și icterul sunt întâlnite des în formele grave ale gripei toracice. În epidemiile trecute hepato-tropismul virusului gripal pare a fi fost și mai exa-

---

În 1890 se admitea în general că gripa activează orice formă de tuberculoză; observațiunile din 1918 au arătat, că ea activează indeosgebi procesele inactive (*Amelung, Ladek, Kayser-Petersen, Debré și Jaquet*). Tuberculoza însăși nu pare a predispuce pentru luarea mai frecventă a gripei, și o evoluare a ei spre complicațiuni.

Evoluția gripei pe teren paludic pare a fi deosebit de gravă; paludicii mai în vârstă, istoviți, și cu o infecțiune recentă și netratată fac complicațiunile cele mai grave. Asociația gripă + malarie ar da frecvent encefalite hemoragice (*Matko*). În acelaș timp gripa reactivează o malarie cronică.

*Sifiliticii* ar luă ma rar gripa; mulți autori explică faptul prin tratamentul cu Hg. și As., care ar preveni contractarea infecțiunii gripale. De aci se recomandă un unguent mercurial nazal, cu rol preventiv. Neosalvarsanul administrat preventiv nu a dat rezultate. S'a utilizat și jodul sub formă de inhalație (Plesch) sau soluție (Salomon).



gerat; Peacock spune în 1848: senzația de presiune și durere din hipocondrul drept sunt semne frecvente ale gripei și sunt acompaniate de un grad de icter al tegumentelor și mucoaselor. Bäumlér (1892) face din prezența icterului un semn important de diagnostic, aflându-l în 88,5%. Voisin și Benhamou (1918) află des la baza dreaptă o submatitate, ce traduce o mărire a ficatului.

De altă parte hiperazoturia gripașilor (Patein), nu e în concordanță cu valorile azotemiei și a albuminuriei (Gilbert, Chabrol și Dimont); această hiperazoturie e atribuită unei tulburări în funcțiunea hepatică. Reacțiunea Hay este frecvent pozitivă la cazurile grave (Voisin și Benhamou).

Leziunea ficatului se recunoaște în fine prin urobilinurie și prin insuficiența proteolitică: exces de amoniac de acidamine. Scăderea rezervei alcaline și cu starea de acidoză, ce am arătat-o, demonstrează și ea o afectare a ficatului.

Vedem deci că ficatul este atins cu predilecțiune în gripă și credem că această suferință a ficatului joacă un rol important în evoluția maladiei, atât simple cât și complicate. Este bine de a supraveghia de aproape și de timpuriu semnele clinice și urinare, ale suferinței hepatice, aceasta antrenând un prognostic mai rezervat și exigențe terapeutice speciale.

### Din partea rinichiului.

Albuminuria este frecventă în cursul gripei, dacă nu e intensă e benignă și pasageră. Sunt însă destul de frecvente formele grave, cu albuminurie ridicată. Se citează cazuri de retențiuni clorurate cu edeme generalizate fără albuminurie. În forme hipertoxice vedem oligurie, cu greturi, vărsături ca la adevărate uremii. Deja după vechea teorie a lui Roger, substanțele toxice se produc sub influența insuficienței hepatice; iar rinichiul fiind insuficient de a le elimina rezultă o autointoxicație.

Nefritele acute au fost semnalate în 1890 (*Leyden, Strümpell, Senator*), mai rar în 1918 (*Legendre, Le Comte, Boudeville, Fahr* etc.), fie marcând debutul gripei, fie survenind câteva zile în urma ei. *Goia* (1926) semnalea-

ză nefrite mixte acute — survenind mai mult în perioada de declin a gripei — caracterizate prin dureri cari dominau tabloul clinic, simulând prin violența lor apendicite sau colice hepatice. Irritațiunile toracice și efectele de vecinătate (imobilizarea diafragmului etc.), o impun ca o formă aparte (*nefrită gripală durerousă*).

Și noi am avut ocaziunea să observăm în epidemia din 1927 patru cazuri de glomerulo-nefrită acută; la 2—3 zile după primul puseu febril, debutul se făcea cu sau fără ascenziuni de temperatură. Durerea lombară eră totdeauna prezentă, intenzitatea nefritei era variabilă (1—3% albumină, hematurie intensă). Azotul rezidual, tensiunea arterială nu erau mărite. Durata era în general scurtă (1—2 săpt), vindecarea totală. Gândindu-ne la posibilitatea punerii în evidență a agenților infecțioși supraadăugii am făcut în două cazuri examinări bacteriologice pe medii obicinuite și inoculări la cobai; în ambele cazuri rezultatele au fost negative. Ca notă mai aparte am văzut la 12 din 4 cazuri asociindu-se cistite sau cistopielite.

Cazurile noastre cu apariția tardivă, și acută a nefritei și cu evoluție benignă, cadrează cu cele descrise de *Leichtenstern* (1889) sub numele de „grippale Spätnephritiden“, și sunt asemănătoare celor după scarlatină, amigdalite etc.

Deseori (1918) cazurile sunt mai grave și insuficiența renală e acompaniată de semnele insuficienței hepatice, realizând un sindrom hepato-renal (*Voisin*), a cărui apariție influențează mult prognosticul și tratamentul gripei.

### Din partea canalelor excretoare.

Cunoaștem din punct de vedere anatomo-patologic leziunile hemoragice ce se pot produce la nivelul vezicii biliare, urinare și a basinetului. În cursul epidemiilor din anii trecuți leziunea acestor organe s'a văzut destul de des și Prof. *Hafiganu* le descrie sub numele de *forme canaliculare ale gripei*.

Augmentarea considerabilă a bolnavilor cu colecistită dela 1918 încoace, și apariția lor în epidemii ne îndreptățește să atribuim un rol important gripei în determinarea

injecțiilor hepatice și în special ale vezicii biliare. Noi punem gripa alături de febra tifoidă în etiologia colecistitei și a litiazei. Această impresie clinică credem că își are baze reale.

Și *Schmieden* afirmă acelaș lucru, arătând că infecțiile secundare pot ascinde în cursul gripei de pe mucoasa intestinală în căile biliare dând tabloul tipic al colecistitei, pe care o numește franc „colecistită gripală”; el arată frecvența acestor afecțiuni în perioade gripale la persoane tinere, copii etc. la cari colelitiaza nu joacă un rol în producerea colecistitelor.

Formele sunt de obicei catarale ușoare, nefiind nevoie de intervenție.

*Cistite și pielite hemoragice* sunt mai rare (*Eichhorst, Kranhals*). Într'un caz observat de noi (Stud. T. G.) survine în ziua a IV-a o hematurie intenză; cistoscopie se vede mucoasa vezicală congestionată, cu echimoze sanghine diseminate și sângerări la cea mai mică atingere, cu orificiul ureteral drept inflamât. Nu s'a putut pune în evidență nici un microb (frotiu, culturi și injecțiune la cobai). Evoluția a fost benignă, temperaturile se mențin subfebrile câteva zile, leococitoza sanghină scade; iar în ziua 9-a cu toată gravitatea debutului, bolnavul părăsește clinica vindecat.

Nu e mai puțin interesant un alt caz (S. I.), care face în cursul unei asemenea cistopielite o *orchiepididimită gripală*; atât din antecedentele bolnavului, lipsa ori cărei infecțiuni venerologice anterioare, cât dn examinările bacteriologice repetate (Clin. Dermato-Venerică), orchiepidimita nu s'a putut pune în leg. cu o afecțiune gonococică. Inocularea la cobai, a exclus și o afecțiune bacilară, precum și mersul benign, bolnavul părăsind serviciul vindicat în ziua 15-a de boală. Orchita gripală e privită în 1889 drept cea mai frecută complicație din partea organelor genitale bărbătești (*Dind și Roux. Fissinger, Scheller*), se citează însă și orchite supurate, precum și prostatite gripale (*Dore, Bock 1919*) sau post gripale. Se mai observă cistodinii, disurii și retenții urinare (*Massini*), cari par a ține de neurozele gripale.

### Din partea inimii.

În cursul pneumoniei clasice se spune că boala e la plămân, iar pericolul la cord. Tot așa și gripa complicată toracică — afecțiune a organelor circulațiunii mici — va viză în mod mecanic cordul. Există însă cazuri când accidentele cardiace sunt primitive, înafară de leziuni toracice remarcabile, constituind ceea ce *Huchard* (1890) descrie sub numele de gripă cardiacă.

Gripa poate să afecteze cordul în toate părțile sale constitutive miocard, endocard, pericard sau în sistemul de inervare; după cum una sau alta suferă mai mult, avem o variabilitate mare a simptomelor. *Eichhorst* și *Sansom* văzând rar alterațiuni anatomice ale miocardului și ale tunicelor, cred că tulburările de inervațiune sunt cele mai frecvente. Ca ficatul și rinichiul, așa și inimile lezate prin infecțiuni anterioare sunt mai grav lovite.

Debutul poate fi brusc printr'un acces de dispnee, o criză anginoasă sau chiar o sincopă, care se atasează atacului gripal, alteori există între infecțiune gripală și deslănțuirea accidentului cardiac o perioadă de latență (*Huchard, Minet și Legrand*).

*Bradycaria* e tot atât de frecventă ca la febra tifoidă (*Voisin*); aceasta bradicardie e cunoscută de demult (*Rutty*, 1762, *Strümpell* 1890), ea poate fi relativă sau chiar absolută (*Samson* descrie 19, *Strauss* chiar 15—16 pulsațiuni pe minut ca valori minime). Cordul bradicard îl vedem rezistând mai bine formelor grave ale gripei toracice.

Cu atât mai mare importanță are *tachicardia* care o substituie; când sgomotele devin surde și repezi prognosticul se agravează imediat. *Tachicardia* poate apare paroxistic cu fenomene de stază pulmonară, crize dureroase de ordin stenocardic (*Huchard*) sau cu fenomene asemănătoare bolii lui *Basedow* (*Sansom*). *Pawlinsky* descrie paroxisme tachicardice cu 300 pulsațiuni pe minut. *Aritmii* se află frequent. Hipotenziunea e obicinuită.

Toate acestea nu implică leziuni anatomice ale miocardului; hipotensiunea, instabilitatea pulsului, astenia, colapsul, moartea subită sunt privite ca consecințe a unei *insuficienți acute a gl. suprarenale*. (*Sergent, Josué*).

... În fine vedem în gripă *pericardite* seci și exudative (Grasset descrie un caz cu 700 gr lichid). Leziunile *endo-pericardice* sunt destul de frecvente prin endotelo-tropismul virusului gripal; deobiceiul acestor leziuni sunt locul de așezare a infecțiunilor supraadaugate, dând boalei un mers prelungit cu aspect piemic.

... În cursul gripei se observa *tromboze* și *embolii*, ce pot duce la gangrenă, fapt remarcabil că se întâmplă la tineri și nu la bătrâni cu vase abrutizate.

Leziunea *endotelială* la nivelul capilarelor îndeosebi, se traduce prin frecvența hemoragiilor (epistaxis, hemoptizii, metroragii, hematurii, enteroragii, peteșii, hemoragii gingivale, pleurale, meningiale etc.), semnul Rumpel-Leede pozitiv (*Slesan*), coagulabilitatea sângelui diminuată (*Kin-sellu*).

„Gripa — infecțiune generală — atinge toate părțile aparatului cardiovascular, dela endocard până la glandele cu secrețiune internă; după cum cordul, sistemul nervos sau aparatul secretor sunt mai mult atinse, rezultă un alt tip de gripă cardiacă“ (*Minet și Legrand*).

Am văzut multiplicitatea tulburărilor cardiace, oricare ar fi origina lor, ele conduc în bună parte prognosticul gripei. Din insuficiența miocardică și cea suprarenală ia naștere un sindrom cardiovascular, care termină repede boala.

### **Din partea peritoneului și a seroaselor articulare.**

Peritoneitele în cursul gripei sunt determinări secundare purulente; infecțiunea se poate face dela empieme pleurale pe cale transdiafragmatică, poate fi o localizare septică metastazată, sau pleacă dela procese enteritice grave (*Leichtenstern*); și în fine se mai descrie o posibilitate de pornire dela organele genitale femeiești, cari prezintă vechi focare latente, reînviată prin infecțiunea gripală.

Dar se descriu — ca raritate — *peritoneile seroase acute primitive*, de origină gripală. *Esau* observă în marea pandemie din 1918, soldați imbolnăvindându-se subit, cari fac odată cu accesul febril și dureri mari abdominale, difuze sau simulând diferite visceropatii. Abdomenul balonat cu ușoară defenză musculară prezintă la cazurile observate de

el întotdeauna semne de lichid liber, care se colectează extraordinar de rapid. La cazuri operate s'a găsit o injectare intențată și difuză a seroasei peritoncale, fără vre-o altă alterațiune a viscerelor abdominale, apendicele intact; lichidul era seros, ușor tulbure, și nu era pneumococic. Evoluția la cazurile operate cât și ne operate a fost benignă, toate fenomenele cedând și lichidul rezorbționându-se spontan în timp de 10—15 zile.

Cazurile lui *Esau* sunt singurele, cari le-am aflat în literatură (afară de cazurile dubioase ale lui *Melchior*), cari demonstreze existența unor peritonite gripale primare benigne.

La nivelul articulațiilor se semnalează des dureri, fără tumefiere. Se observă însă și artrite (poliartrite sau monoartile, gonite îndeosebi) cu exudat seropurulent, neblenoragic și amicrobian (*Fleischmann* și *Bergman*).

#### Din partea tegumentelor.

Pe tegumente se pot observa în cursul gripei foarte variate erupțiuni, cari îngreunează diagnosticul și e bine să le cunoaștem.

Exanteme rușoliforme, cu fața pătată și conjunctivită amintesc uneori fața morbilosilor (*Moravetz*, *Bährdt*).

Exantemele scarlatiniforme sunt frecvente (*Teissier*, forma pseudoscarlatinoasă). Se descriu și destul de frecvent

— rozeole asemănătoare febrei tifoide (*Schwenkenbecher*),

peteșii ce impun des diagnosticul greșit de tifos exantematic

(*Oberndorffer*), sau amintesc exantemul meningitei cerebrospinale (*Leimdorffer*, *Teissier*). Urticarii nu sunt rare

(*Clerc*, *Schwenkenbecher*). Gripa ca boală ce e caracterizată printr'o hiperhidroză intențată, prezintă des miliaria cristallina. Rar se observă eritem polimorf (*Dufour*).

Ca și după alte boli infecțioase se observă alopecii difuze sau areate (*Tiberge*, *Merian*, *Galenisky* etc.) ce apar tardiv și se vindecă spontan. Merian Louis descrie strițiuni transversale ale unghiilor.

În legătura cu gripa (bronchopneumonii) se văd dezvoltându-se emfizeme subcutanate (*Gehrt*), rareori scleredem (*Hoffmann*).

În convalescență se află descuamații furfuracee (*Ja-*

*Kob, Clerc*). Se descrie un „exantem alb“ (*Neuda*), dat de anemii-circumscrise.

Herpesul prin constanța sa, este un bun semn în gripă, el există atât la cea simplă, cât și cea complicată; poate fi uneori extins (gigant) și hemoragic; se localizează des și înafară locurilor predilecte (torace, cornee).

Roșeața feței, întovărășită de sudorație abondentă se consideră ca semn aproape nelipsit în gripă. În forme complicate fața e voltuoasă; alteori când dânsa e palidă, surplumburie sau albastră, ea e în raport cu toxemie sau suprainfecțiune intensă a organismului. Câte odată putem observa schimbarea tenului, care devine sur; când culoarea feței rămâne cianotică și după venepuncție. *Voisin* spune că pe acel bolnav la atins moartea.

### III. Septicemiile în gripă.

Admițând virusul filtrant ca agent specific al gripei, se pune în mod logic întrebarea dacă acesta difuzează în organism pe cale sanghină; sau cu alte cuvinte: există o septicemie *gripală pură*? Înainte de a trece la analizarea problemei, trebuie să spunem că toate septicemiile date de agenții ampicajunilor, între cari îl privim și pe b. Pfeiffer, sunt *septicemii secundare*.

Din punct de vedere clinic septicemia pură ne pare foarte verosimilă. Intreg cortegiul de forme descrise sub numirea de gripă simplă nu face decât să ne întărească în această părere. Am văzut nefrite, pielite, meningite, artrite gripale, cari toate din punct de vedere bacteologic erau aseptice, cu tot caracterul lor inflamator, sugerând idea unor afecțiuni bacilare; ori ținuta clinică și inoculări la cobai au exclus această posibilitate. Afectarea țesutului reticulo-endotelial, aspectul hemoragipar al gripei, alterațiunea destul de profundă în funcțiunea glandelor ex- și incretorice din organism, multiplicitatea tinteilor de atac în cursul gripei simple, sprijinesc până la un punct această opiniune.

Cum virusul filtrant e un agent neperceptibil, invizibil-cuvântul de septicemie e cam riscat. Totuș există câteva

cercetări experimentale; cari i-au putut sesiza prezența în sânge. DuJarric dela Rivère recoltând sânge dela 4 gripați și injectându-și-l după centrifugare, aquirează gripa; Yamachi, Sakakami și Iwashima au la 8 oameni rezult. pozitive, iar Cunha, Magalhaes și Fonseca obțin aceleaș rezultate la mămuțe. Bradford, Bashford și Wilson reușeseră să izoleze un virus filtrant nu numai din sânge, dar și din lichidul céfalo-rachidian și pleural. In schimb numeroși alți autori, între cari și Nicolle au avut rezultate negative.

Cercetările de până azi sunt mult prea puțin numeroase decât să aibă o valoare decisivă. Totuș ele oferă un deosebit interes pentru felul cum boala se propagă în organism.

### Septicemii secundare.

Acestea constituie ultimul și cel mai grav cortegiu de complicațiuni a infecțiunii gripale. Prof. *Hațieganu* ne atrăgea mereu atențiunea asupra septicemiilor, cu punct de plecare pulmonar, frecvente indeosebi în cursul epidemiei actuale. Din totalitatea cazurilor succumbate în cinci luni (Ianuarie—Iunie 1927) în Clinica Medicală, septicemia figurează cu 20,8%, cu alte cuvinte tot al V-lea dintre cei succumbați, era jertfa unei septicemii.

Fără a putea să intrăm în descrițiunea lor vom scoate în relief doar câteva fapte cari au o legătură mai strânsă cu cele expuse până acum.

Dintre organele prinse mai precoce este și rinichiul, a cărui suferință se traduce printr'o glomerulo-nefrită. Cum endoteliile, mucoasele cavitare și seroasele sunt precoce și profund alterate în rezistența lor de virusul gripal, acestea par a fi mai repede resunetel septicemiei la nivelul lor apărând determinările precoce septicemice: parotidă, cavițiile éraniene anexe aparatului respirator (dela sin. lui Highmor, până la cele mai profunde celule mastoidiene), peritoneul, meningele, seroasele articulare, seroasele cordului și endotelul vascular sunt foarte repede atinse. Ca și encefalitele, ce se află în aceste stări grave și meningitele sunt secundare, ca efect a metastazărilor; deci meningita ar trebui bine diferențiată de meningita gripală pură lichidul céfalo-rachidian e tulburé conține totdeauna microbi. Meningitele cu bacili Pfeifer, cari au ocazionat unele mici epide-



mai, după opiniunea unor autori (Massini), nu ar avea nimic comun cu gripa. Endotelul vascular și endocardic pare a fi des locul așezării secundare a germenilor supraadăugați („arterite mycotice“ Obendorfer). Prin mecanismul acestor septicemii se explică flebitele și arteritele destul de frecvente în gripă.

Hemoculturile făcute de I. Iriminoiu au demonstrat mai des streptococul, pneumococul, stafilococul și într'un caz bac. Pfeiffer:

Pneumococul a fost foarte des văzut de cercetătorii pandemiei trecute, singur sau asociat; prezența lui în sânge antrenează un prognostic grav; în aceste cazuri bolnavul nu moare atât prin pulmon și cord, ci ca un septicemic prin intoxicație (Cayrel).

Tratatele spuneau că cocobacilul lui Pfeiffer nu se află în sânge, totuși existența lui a fost demonstrată frecvent în 1918 (Netter, Orticoni și Barbié). Mai des el ia parte în septicemiile asociate, cari au fost frecvente în cursul pandemiei (Pfeiffer-Pneumococ; Streptococ-Pfeiffer).

Septicemiile de acestea asociate se află chiar și la noi născuți după Buchholz (Pneumococ-Streptococ-Pfeiffer).

Se descriu în literatură câteva cazuri, când copiii s'au născut cu gripa, infectați dela mamă intrauterin (?1890, Canata 1923).

Ar fi prea mult să ne extindem asupra tabloului clinic al septicemiilor secundare după fiecare agent potogen; amintim doar atât că fiecare agent patogen imprimă septicemiei caracterele sale proprii și că septicemia precum și determinările ei organice schimbă complet tabloul clinic, evoluția și prognosticul boalei desemnate sub numirea de gripă.

*Gripa are un rol și în provocarea focarelor latente septice, prin producerea anergiei.* Pentru această presupunere plejează cazurile multe de endocardită-hepatită lentă. Focarul septic endocardic sau vezicular hepatic se reactivează, ori formează un punct de chemare pentru infecțiunile cari acompaniază gripa.

### Reprivire.

Aruncând o privire rezumativă asupra manifestărilor gripei simple și complicate, ne dăm seama acum, că

nu s-a exagerat prea mult când s'a spus, că gripa e atât de proteiformă încât își râde de orice descripțiune. Azi se cunoaște perfidia ei. Polimorfismul aspectelor ce le îmbracă într'o epidemie nu-i ajunge; în proxima ea frapează alte organe, în mod diferit; pandemia ce o să vină, ne rezervă cu siguranță surprize incalculabile. Gripa din 1890 cu aspectul ei neuro-toxic mai benign, se asemănă puțin cu gripa „distrugătoare de pulmoni“ din 1918. În cursul acestor epidemii ea se manifestă în focare de binignitate sau malignitate după familii, (toți membri fac empieme), case, sate și regiuni.

Cauza polimorfismului în gripă și a variațiunilor de gravitate nu pare a ține atât de creșterea în virulență\*) a factorului primitiv, ci poate și de transmisiunea concomitentă a infecțiunilor mixte. Mii și mii de persoane sunt atinse în acelaș timp, familii întregi decimate; faptul nu se poate explica decât printr'o invaziune microbiană formidabilă. Se crează în afară de anergia individuală în cursul pandemiilor și o „ambianță epidemică“ (Faure) externă, de germeni piogni virulenți, despre care nimic nu ne poate da o imagine. De aceia complicațiunile gripale sunt mai grave în spitale unde polimicrobismul e cu siguranță mai virulent, decât în familii. Astfel în servicii chirurgicale unde traumatismul operator crează zone de atac, se întâmplă complicațiuni neașteptate și deosebit de grave, pe lângă o tehnică impecabilă. Profesorul Faure remarcă aglomerarea imensă a unor complicațiuni după intervenții, aglomerație neobișnuită nici înainte nici după valul epidemic; astfel asociațiunea între infecțiunea ambiantă și traumatizmul puerperal a dat (1918) accidente mortale neobișnuite.

De aci înțelegem că gripa va modifica evoluția bolilor, cari au nenorocul să coincidă cu dânsa. Studiile acestor asociațiuni, îndeosebi în cursul polimicrobismului pandemic a

\*) Pentru izbucnirea pandemiilor, se admite (Huebschmann) nu atât exaltarea virulenței la maximum, ci apariția unei virulențe speciale („Qualitative Virulenz“), care dă infecțiunilor secundare supremația. (Vezi analiza excelentă „Über Werden u. Vergehen von Infektionskrankheiten“ de Prof. Gottschlich. D.

scos la iveală fapte interesante, în amintirea cărora nu putem intra.

### Câteva criterii de prognostic

Dela ambianța microbiană pandemică și virulența ei va depinde în bună parte prognosticul gripei. Complicațiunile toracice vor rezerva prognosticul, îndeosebi dacă sunt cauze de debilitare anterioară a organismului, tare organice (cord, pulmon), vârsta înaintată, alcoolism etc. Femeile însărcinate sunt, în măsură ce se apropie de termen — tot mai predispuse pentru forme mai grave prin ridicarea diafragmului și schimarea condițiilor de ventilațiune pulmonară (Ottow); gripa produce des deslipirea fructului (Beutner), iar locul inserțiunii placentare și endometriud oferă un admirabil loc pentru așezarea secundară a agenților veniți din sânge; cari prin virulența lor urcată invadează în țesuturi, dând cele mai grave complicațiuni (Weisshaupt).

Ca elemente de prognostic vom lua în considerare tachicardia, dispnea care nu e în raport cu leziunile pulmonare, cianoza care o întovărășește, suprimarea expectorației, depresiunea sau agitația excesivă, hipertermia, hipotensiunea, bilateralitatea leziunilor, faciesul care-și schimbă culoarea. În sfârșit pe lângă semnele generale septicemice, cardiovasculare, — și cele hepato-renale conferă gripei o gravitate deosebită.

Vom sfârși cu cuvintele lui Voisin: „Fără îndoială boala e la pulmon, dar pericolul e mai puțin la cord decât în insuficiența glandelor antitoxice și a glandelor eliminatorii și în violența infecțiunii generale”.

### Diagnosticul în gripa.

Matthes zice că între diagnosticurile greșite, se pune cel de gripă mai frequent. Faptul își are explicațiunea atât în polimorfismul tablourilor clinice, cât și într'un obicei care s'a încetățenit în perioade postepidemice, de a lua tablouri neclare, drept gripale. În studiul clinic am văzut că nu există nici un simptom, care prin prezența sa ar ca-

raționa boala. În schimb gruparea simptomelor și evoluția lor realizează tablouri caracteristice.

Cel mai bun criteriu — până în prezent — e frecvența cazurilor, coincidența lor în timp, și asemănarea formelor, uneori până la identitate; aceasta se numește *noțiunea epidemicității* și constituie deocamdată singura bază pentru studiul diferitelor forme tipice, cât și atipice.

Epidemia se impune dela sine prin caracterele, ce le-am studiat; dânsa e confirmată prin aspectele anatomo-patologice ale gripei complicate: tracheita inferioară, multiplicitatea fenomenelor anatomice pe același plămân (bunte Pneumonie), dată de germeni infecțioși f. variați, hemoragiile, toate împreună dau o imagine cu care nu se asemănă altă boală (Jaffé.)

Formele simple se pot confunda cu dengue, care e endemică pe casta mărilor, prezintă aproape în totdeauna exantem, dureri atroce și lipsa complie. pulmonare: Papataci, febra Wolinică au aspecte diferite.

Gripa nu e lipsită de modifițiuni parietale asemănătoare celor mai diferite febre eruptive (scarlatină, pojar, exantemic) sau ea seamănă cu febra tifoidă, disenteria sau colera. Și reumatismul poliart. va veni în discuție.

Pneumonii gripale cu mers prelungit, localizare apicală, și rezoluție înceată, — sau subfebrilități persistente fac o confuziune cu tuberculoza pulmon. aproape inevitabilă. Absența constantă a Kochului și persistența unei leucocitoze ne îndrumă uneori spre diagnostic.

Meningitele gripale prin debut sunt asemănătoare celor cerebro-spinale epidemice, prin caractele lichidului celor tuberculoase, diagn. se va putea baza pe ac. discordată.

Sindromele abdominate în gripă sunt f. greu de interpretat; singură observația f. atentă, cu ajutorul tuturor mijloacelor ne va ajuta. Pentru excluderea apendicitei, nu pot fi decizive (temperatura, stare generală, numărul leu-

citelor). Pesta pneumonică ar prezenta caractere asemănătoare hemoragice; dar, abstrăgând că localizarea primitivă la pulm. e excepțională, examenul bacteriologic aduce foarte repede claritate.

cocitelor, nici chiar prezența unor semne indiscutabile din partea ap. respirator.

Chiar în timpul de epidemii se vor ridica îndoieli dacă cutare sau cutare sindrom e de natură gripală. Pe lângă survenirea epidemică a tablourilor, gripa rămâne de cele mai multe ori un diagnostic prin excludere.



# PARTEA TREIA.

## Studiul tabloului leucocitar.

### Considerațiuni generale.

Studiul sângelui în gripă este de o dată relativ mai recentă și rezultatele bazate pe metode moderne nu privesc decât epidemia din 1918. Lucrările hematologice devin mai complexe și exacte de atunci. S'a studiat nu numai numărul total, ci și repartizarea varietăților globulelor albe, și mai mulți autori au pus chestiunea, dacă formula leucocitară are caractere proprii, cu utilitate de diagnostic. Lucru cu atât mai important, cu cât lipsesc încă procedee specifice serologice sau bacterologice, cari l-ar putea da. Din punct de vedere hematologic trebuie deosebite lucrările perioadei cari proced epidemia din 1918 și lucrările dela dânsa încoace. Cele dintâiu datând din epidemia 1889—90 aduc date puține, ele se ocupă îndeosebi cu numărul total al globulelor albe. Dintre primii autori cari s'au ocupat de chestiune amintim pe Chantemesse și Laveran în Franța, pe Kolmann, Freidrich, Rieder în Germania.

Kolmann se limitează de a înregistra în mod sumar o sporire a globulelor albe ce poate ajunge la cifră triplă.

Lucrările lui Rieder confirmă în parte părerile lui Kolmann, dar el află în gripa simplă cifre subnormale (2800 leucocite), mai frecvent cifre normale sau ușor sporite, în pneumonii află leucocitoză.

Grawitz mai târziu (1905) se pronunță pentru cifre aproape normale 5—8000. El vizează gripa simplă. Vedem că prima lui cifră e subnormală după părerile admise azi de autori.

Rieux (1911) află în gripă o leucocitoză, însă care o explică ținând mai multe de complicațiuni. Totodată el citează gripa între bolile infecțioase cu reacțiune neutrofilă foarte pronunțată 90—95%. In gripa dela 1918—19 numă-

rul lucrărilor crește considerabil. Notez că mai des este vorba desimple comunicări în cari domină partea clinică, decât de lucrări hematologice complete. Numărul leucocitelor se află normal sau mărit de: Rozenow, Alexander, Lion și Crétin, Hidebrandt, Kurschmann, Brasch, Lämpe, Steigert. Cea mai mare parte a autorilor însă vorbește de leucopenie.\*) Cifrele leucopeniei date de autori sunt considerabile 2000 și mai puțin, ele întrec de obicei cele ale febrei tifoide. Aceasta leucopenie nu e constantă; în 32% după Rüttimeyer ea nu ar exista în prima zi, ci s'ar instala abia în ziua a doua, durând până în ziua a 6-a când ar fi urmată de-o leucocitoză destul de mare.

În gripele complicate se descriu deasemenea atât leucocitoză (în majoritatea cazurilor), cât și leucopenie. Unii autori (așa și Stoichița) văd în leucopenia gripei complicate un signum mali ominis; v. Beecher nu poate confirma aceasta părere.

Cu privire la tabloul leucocitar s'au emis păreri foarte variate; în general este admisă *neutrofilia* din debutul influenței de Rozenow. Reicher, Rüttimeyer etc. autorii sunt de acord pentru a indica pentru sfârșitul gripei o neutropenie ca semn favorabil. Aceasta neutropenie este observată de Citron cu valori foarte scăzute 3—10%; v. Jagic o consideră ca un caracter patognomic. Rozenow află după căderea temp. valori de 59—51% Adler constată o scădere mai pronunțată a neutrofilelor în ziua defervescenței. Limfopenia e notată de Rozenow, Staehelin cifrează un caz cu 2%, v. Jagic amintește valorile limfocitare la limita inferioară a normalului, urmate în unele cazuri grave de limfopenie exprimată. Reicher și Rüttimeyer consideră limfopenia ca regulă. Limfocitoză este aflată de Alexander Levy și de Hidebrandt; Citron în perioada de concalescență. Mononuclearele se citează cu valori variabile. Majoritatea autorilor vorbește de mononucleoză.

În literatură e semnalată lipsa eozinofilelor sau dimi-

\*) Kroner, Citron, Levy, Bittorf, v. Ortner, v. Strümpfel, Staehelin, v. Jagic, Schiff u. Matyas, Hoppe-Seiler, Adler, Nürnberger u. Kalliwoda, Romberg, Hesse, Fleischmann, Elias, Beecher, Hoffmann, Stoichița etc.

înțuarea lor procentuală, de majoritatea autorilor. După Reicher Rüttimeyer, Hildebrandt etc. ele lipsesc la început și apar atunci când temperatura cedează. Pentru Jagic ele sunt întotdeauna prezente, când e vorba de cazuri benigne și necomplicate; chiar în pneumonii benigne există o subeuzonofilie; în pneumoniile grave ele lipsesc.

Bazofilele sunt scăzute sau lipsesc. Ca forme patologice se descriu Türk și Rieder; plasmatice. În teza lui Eschalier, inspirată de Lion și Crétin, se demonstrează o mielo-citemie constantă și destul de mare (până la 28), vroidnd să se facă din aceasta un semn valoros de diagnostic diferențial patognomic pentru infecțiunea gripală.

### **Contribuțiuni la studiul tabloului leucocitar.**

Dându-ne seama dela început de greutatea ce le vom întâmpina în domeniul acesta, dat fiind polimorfismul și diferențele de gravitate ale boalei, nu am căutat să extindem examinările asupra unui număr prea mare de bolnavi; am făcut însă examinări în serii, controlând tot a doua zi atât tabloul sanghian, cât și numărul leucocitelor, dela data intrării până în convalescență. Puțini bolnavi am putut să-i controlez și în această perioadă, care își are importanța ei, după cum vom vedea mai jos.

Astfel studiul s'a extins asupra 45 de bolnavi, din Clinica Medicală, selecționați astfel, ca să se poată vedea comportarea tabloului sanghin în manifestațiuni variate ale infecțiunii gripale; 21 de bolnavi au aparținut formelor simple, restul de 24 forme complicate. În total am examinat 193 de tablouri sanghine.

### **Gripa simplă.**

I. *Cu forme fără modificațiuni* evidente și forme *cata-*  
*rale* au fost examinați 16 bolnavi, cu 61 tablouri sanghine.

A. *Comportarea numerică a leucocitelor.* O primă constatare esențial diferită de părerile autorilor din 1918—19, e faptul că leucopenia am aflat-o mult mai rar (25%), restul prezintă sau cifre normale (25%), sau cifre urcate (50%).



a) La cazurile cu număr normal de leucocite, acestea se comportă staționar în toată evoluția necomplicată, rare ori scad în convalescență ajungând la leucopenie (1 caz cu 4000).

b) La cazurile cu leucocitoză, aceasta se cifrează mai des între 9 și 12 mii. Dar sunt și leucocitoze până la 16 mii în cursul unei gripe simple. În timpul evoluției necomplicate căderea are un mers descendent. O cădere în leucopenie se face excepțional (1 caz) și atunci în convalescență.

c) Leucopenia — dacă există — se menține până în

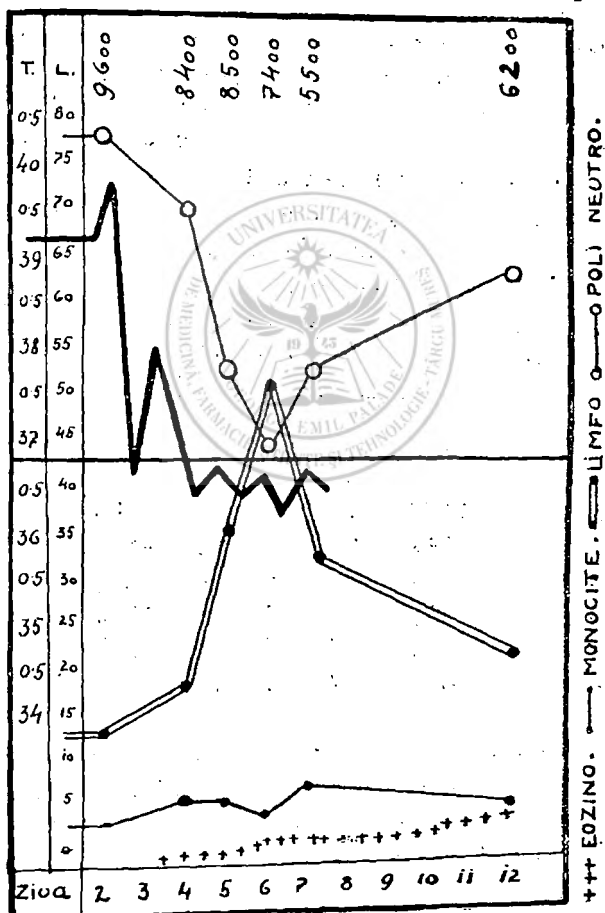


Fig. 2. Ritmul în ghirlandă

Realizat prin încrucișarea curbelor (poli scad, cu limfo cari creșe) în ziua 11-a de con. Aparția eozino, și creșterea lor treptată. (Cazul M.D. Gripă simplă.

convalescență. Ea nu prezintă (la cazurile examinate) oscilațiuni.

*B. Comportarea morfologică a leucocitelor* (tabl. leucocitar).

Polinuclearele neutrofile sunt sporite în cursul perioadei febrile la majoritatea absolută a cazurilor; ele se mențin în platou cu mici oscilațiuni atât cât ține temperatura, apoi încep să scadă; scăderea se face paralel cu temp. până la cifre normale; însă neutrofilele nu se opresc aici, ci continuă să scadă subnormal, atigând minimumul în ziua 2—4 de convalescență.

Intre timp limfocitele cresc în măsură aproape egală și invers proporționat cu scăderea neutrofilelor, astfel încât valorile lor se apropie. Se întâmplă destul de des ca curbele lor să se încrucișeze, în ziua neutrofiliei minime și limfocitozei maxime, (Fig. 2.) efectuând un ritm tipic.

Această stare se poate prelungi lungă vreme; Hildebrandt zice că această limfocitoză alternând cu limfopenie, efectuând încrucișări repetate poate să se prelungească mai mult de 50 de zile. În cursul unei astfel de încrucișări am aflat ca valori extreme: neutrofile 27%, limfocile 57%. (Cazul Alecuci: ziua II-a de convalescență):

Ziua:	II-a (12/II)	IV-a	VI-a	X-a	XV-a (de la debutul bolii)	(de la debutul bolii)
Temperat:	38.7	36.5	—	—	—	normală
No. Leucocit:	11.000	5600	6000	7200	6200	
Neutro:	80%	65%	27%	55%	48%	
Eozino:	1%	2%	5%	4%	16%	
Bazo:	1%	—	1%	1%	1/2%	
Limfo:	10%	23%	57%	30%	29%	
Mono:	8%	10%	10%	10%	7%	

Mersul acesta descendent al polinuclearelor neutrofile și ascendent al limfocitelor l-am aflat întotdeauna, în cazurile cari merg spre vindecare definitivă. Lucru constant de mulți autori (Reicher, Rütmyer, Citron), cu aceeași importanță prognostică.

Eozinofilele sunt dispărute în cursul gripei simple numai în 20% a cazurilor (noastre); în rest ele sunt prezente, însă în valori scăzute (hipeozinofilie). În totdeauna

ele apar în convalescență și se întâmplă — ca și în diferite alte boli infecțioase — să se mărească considerabil. În cazul expus mai sus, ele au ajuns la 16% în ziua 11 după căd. temperaturii (e de altfel singurul caz cu reacțiune eozinofilică atât de intenșă din colecția noastră; examenele făcute pentru helmintiază intestinală sunt negative).

Cellulele bazofile nu prezintă ceva demn de reținut, numărul lor fiind mic, variațiunile nu ne spun multe. Mai des ele sunt dispărute în cursul evoluțiunii febrile și reapar în convalescență.

Monocitele se comportă capricios. În cinci cazuri am aflat o monocitoză până la 12% în timpul acmesului febril, cu scădere treptată; în rest cifre subnormale în perioada febrilă cu tendință la creștere spre convalescență.

Ca forme patologice am aflat celule iritative Türk (într'un număr destul de mare a cazurilor, 1—2 la sută, apar mai des în convalescență), celule Rieder în 3 cazuri, câte o celulă endotelială în două cazuri.

Nu am aflat în nici un caz mielociți tipici, pe nici unul dintre cele 61 tablouri sanghine din această serie; lucrul corespunde cu datele majorității autorilor, e însă în contradicție cu Lion și Crétin, cari fac din prezența mielocitelor un semn tipic, aproape patognomic în gripă.

II. *La forme gastrointestinale și sindr. abdominale* s'au aflat relațiuni asemănătoare. Neutroponia și limfocitoza convalescenței sunt indicate, nu am văzut valori exprimate și nici încrucișarea curbelor.

Cazul cu meteorism, simptom mezenteric și acidoză:

D-na V. Sim :

Ziua :	VII <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>	XII <sup>a</sup>	XIV <sup>a</sup>
Temperat :	38,9	36,6	36,9	36,6
Leucocite :	9200	8800	8600	6320
Poli :	73%	60%	60%	56%
Eozino :	1%	1%	1/2%	1%
Baso :	—	—	1/2%	—
Limfo :	14%	24%	36%	40%
Mono :	1%	10%?	1%	2%
Meta :	1%	3%	1%	—
Türk :	2%	2%	1%	1%
Rieder :	1%	—	—	—
Mielociti :	1%	—	—	—

Se vede și aci tabloul obicinuit în per. de stare, cu tendință de apropiere a curbelor leucocitelor poli și limf, în convalescență, însă la o dată mai târzie.

La un caz cu cistopielită am aflat un tablou foarte asemănător. Monociții stau la un nivel mai ridicat între 4—8 la sută.

III. Cu privire la *gripelile toxice* redăm cazul proxin a cărui interpretare trebuie făcută sub rezervă, bolnava prez. un mic focar de congestie pulmonară. (Dn. P. E.)

Ziua :	VI <sup>a</sup>	VII <sup>a</sup>	VIII <sup>a</sup>	IX <sup>a</sup>	XI <sup>a</sup>	XIII <sup>a</sup>	XV <sup>a</sup>
Temp :	39	36.7	37	37.7	37.2	36.7	36.6
Leucocite :	24.600	24.000	25.000	16.000	8.600	7.600	7000
Poli :	88%	90%	90%	85 <sup>o</sup> / <sub>10</sub>	71 <sup>o</sup> / <sub>10</sub>	56 <sup>o</sup> / <sub>10</sub>	50 <sup>o</sup> / <sub>10</sub>
Eozino :	—	—	—	1 <sup>o</sup> / <sub>2</sub>	1 <sup>o</sup> / <sub>10</sub>	2 <sup>o</sup> / <sub>10</sub>	2 <sup>o</sup> / <sub>10</sub>
Baso :	—	—	—	—	1 <sup>o</sup> / <sub>10</sub>	—	—
Limfo :	5%	3%	5%	8%	15%	32%	40%
Mono :	4%	6%	5%	5%	10%	8%	5%
Türk :	1%	1%	1/2%	1%	2%	—	2%
Rieder :	1/10	1%	—	1/2%	1%	1%	1%

Mersul tabloului sanghin este asemănător cu cele expuse; notăm leucocitoză f. pronunțată, împreună cu neutrofilia, ce se transformă în ziua III-a de convalescență în neutropenie; o constanță aproape absolută a formelor Türk și Rieder. Într'un preparat am văzut celule endoteliale.

IV. Dintre *meningitele gripale* nu s'a examinat decât un singur caz în perioada de convalescență, aceste a prezentat limfocitoză, neutropenie, cu prezența eozinofilelor.

*În rezumat* : cazurile noastre nu prezintă tabloul descris de majoritatea autorilor în deosebi cu privire la numărul total al leucocitelor. Leucopenia admisă de majoritatea autorilor din 1918—20, la cazurile noastre e excepțională ; afirmând aceasta nu mă bazez numai pe cele 21 de cazuri examinate în serie, ci pe zeci de cazuri în cari s'a făcut examinările în mod nesistematic (odată, de două ori). Cu toate astea nu putem afirma, dacă această deosebire, ar putea să fie esențială între pandemie și epidemiile mai târzii, în orice caz măduva pare puțin paralizată acum, decât atunci.

Tabloul leucocitar în schimb corespunde datelor lui

*Hildebrandt, Staehelin, v. Iagic etc.* în perioada febrilă o neutrofilie cu limfopenie, în convalescență cu curbe ce se apropie sau tind să se încrucișeze. Această limfocitoză poate dăinui zile sau săptămâni ; după unii autori luni de-a rândul.

### Gripa complicată.

Tabloul sanghin în gripa complicată l-am studiat la 24 de bolnavi, făcând în total 110 numerotări de leucocite și tot atâtea tablouri, după sistemul expus mai sus.

#### A. Cu privire la comportarea numerică a leucocitelor

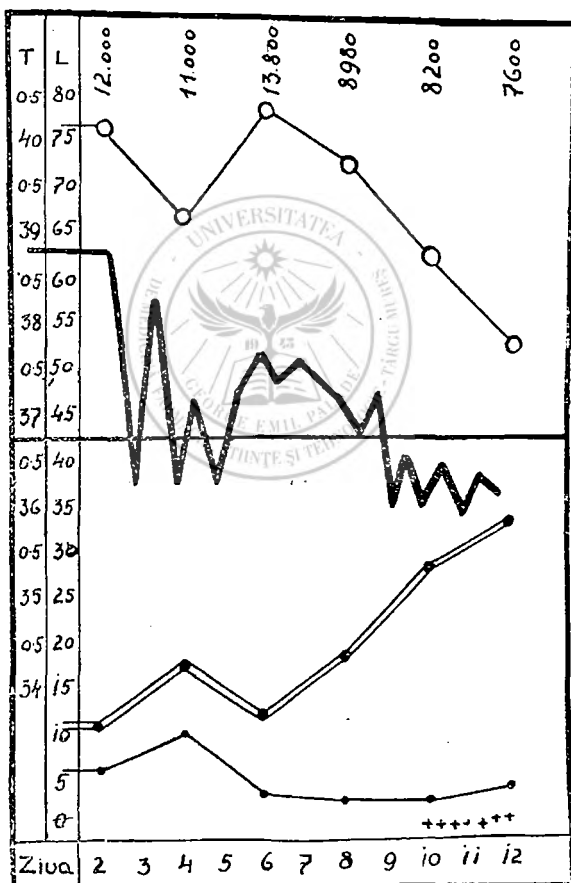


Fig. 3 Apariția complicațiunii și ritmul formelor albe; în acelaș timp creșterea leucocitozei, aneozinofilie. (Caz. S. E. Gripă compl. cu congest. pulm.)

suntem în nota majorității autorilor, aflând o leucocitoză însemnată care e — în general — în concordanță cu fenomenele clinice. Ea variază între 10 și 30 de mii de leucocite la m.m. La același individ am putut constata că ea se urcă odată cu declararea complicațiunii, în evoluție se menține într'un platou cu mici oscilațiuni, reacționează prompt la noi focare cu augmentarea numărului total; ea cade treptat și nu e întotdeauna în concordanță directă cu temperatura, leucocitoza scăzând mai încet decât dânsa.

Intr'un singur caz (mortal) am văzut leucopenie (1000 la m.m.) cu un tablou leucocitar aparte pe care-l vom da în extenso. Și în această privință putem confirma constatările D-lui Stoichița, că leucopenia la gripa compl. implică un prognostic grav.

B. Cu privire la *tablourile leucocitare* analizate nu am putut constata o diferență esențială de gripa simplă; ele sunt menetene, dominând neutrofilia, drept aceea ne vom limita la o expunere mai succintă.

În *congestiile plămânului*, neutrofilele sunt de obicei urcate, rar între limite normale. Între gripa simplă și puseul congestiv se află des o remisiune a neutrofilelor, care e în raport cu o scădere a leucocitozei, apoi ambele se urcă la valori mai mari decât în gripa simplă (vezi tablou, Fig. 3). În convalescență vedem aceeași tendință spre scădere la valori sub normale ca în gripa simplă.

Bazofilele fiind dispărute, monocitele oscilând în valori sub normale, le rămâne limfocitelor să compenseze în mod invers, creșterea sau scăderea neutrofilelor.

D-l T. G.

Ziua:	V-a	VII-a	VIII-a	X-a	XIII-a
Temperatura:	37,5°	38,5°	37,1°	36,9°	36,8°
Leucocitele:	13.200	11.340	8.200	6.400	6.200
Neutro:	79%	78%	70%	48%	52%
Eozino:	2%	2%	3%	2%	4%
Bazo:	—	—	—	—	—
Limfo:	14%	15%	20%	44%	30%
Mono:	5%	5%	5%	6%	5%

Cum vedem eozinofilele se pot menține în limite normale, mai des însă sunt scăzute sau absente. (v. tablou).

Dintre forme patologice există celule Türk.

*In pneumoniile gripale* având o lipsă de eozinofile și bazofile, o penie mono- și limfocitară, tabloul e dominat de celulele neutrofile; dacă există oscilațiuni ale lor, acestea se fac pe seama limfocitelor. Valorile neutrofilelor sunt cele mai mari (— 96°).

Drd. V. N.

Ziua:	VI a	VII.a	VIII.a	X-a
Temperatura:	39,5	36,3	39,2	39,5
Leucocitele:	14.000	15.000	17.000	11.000 †
Neutro:	88°/o	89°/o	92°/o	96°/o
Limfo:	7°/o	8°/o	6°/o	3°/o
Mono:	5°/o	3°/o	2°/o	1°/o

Remarcăm în cazul acesta scăderea leucocitozei înaintea morții cu 1/3 parte din valoarea ei anterioară, pe când neutrofilele cresc procentual; la evoluție nefavorabilă am observat acest lucru încă în două cazuri; la evoluție benignă observăm mai des concomitent cu scăderea leucocitozei și ridicarea cifrei neutrofilelor, în favoarea formelor limfocitare, sau cel puțin o comportare staționară 1—2 zile, cu cădere bruscă ulterior. Lucrul acesta poate implica o valoare prognostică, însă el trebuie văzut în lumina datelor clinice. După cum vom vedea mai târziu și o cădere bruscă a neutrofilelor până la valori disparente am observat într'un caz grav, însă atunci scăderea a fost acompaniată de leucopenie.

N. A.

Ziua:	IV-a	VI-a	VIII-a	X-a	XI-a
Temperatura:	40,3	39,3	criza normală		
Leucocite:	20.000	23.000	15.000	6.180	6.200
Poli:	89°/o	86°/o	85°/o	68°/o	57°/o
Eozino:	—	—	1°/o	4°/o	3°/o
Limfo:	8°/o	8°/o	9°/o	20°/o	34°/o
Mono:	2°/o	8°/o	3°/o	5°/o	5°/o
Metamielo:	—	—	1°/o	Türk	3°/o
Mielo:	1°/o	—	1°/o		1°/o

În cazul acesta remarcăm, că scăderea leucocitozei se face aproape concomitent cu cea a leucocitelor polinucleare neutrofile; într'adevăr bolnavul a făcut o criză mergând spre vindecare. Eozinofilele apar în timpul crizei și cresc treptat, odată cu valorile limfocitare. Des am aflat mielociți la pneumonii gripale, însă totdeauna cu procent f. scăzut. În convalescență apar celule Türk, cari pot figura cu 3%.

În *pneumoniile gripaleacompaniate de pleurezii* am observat o comportare asemănătoare, neutrofilele dominând tabloul. După puncții evacuatoare am observat uneori (inconstant), o scădere a leucocitozei cu câteva mii și a neutrofiliei cu circa 10%, pentru ca să crească din nou cu colectarea lichidului sau puroiului; unii autori au recomandat exploatarea acestui fapt, ca util pentru indicațiunea puncțiilor evacuatoare.

La o *highmorită* și o *sinuzită* frontală gripală (8 tablouri și leuc.) s'a constatat o comportare asemănătoare a neutrofilelor.

În trei cazuri de *septicemii gripale*, nu putem remarca nimic caracteristic: neutrofilie f. exprimată, cu penia tuturor celorlalte elemente leucocitare, mielociți izolați.

Ne oprim la un caz care demonstrează diversitatea simptomelor în septicemii, caz care după tablourile sanguine ce le voi da mai jos, seamănă mult cu o *agranulocitoză*. Schulz publică la Societatea de Medicină internă din Berlin cinci observațiuni, pe cari le etichetează „agranulocitoze”; un sindrom caracterizat prin dispariția completă sau aproape completă a leucocitelor polinucleare din sânge și organe, asociată de procese necrotice, cari frapază cu predilecție mucoasă buco-faringeană și intestinală; starea generală gravă, febră ridicată, astenie, simptome generale cari arată o infecție. Termenul de agranulocitoză e datorit procentului 90% de limfocite sau monocite din totalul globulelor albe. Numărul total al elementelor albe e scăzut la 1000—1800.

Această agranulocitoză e descrisă de alți autori ca un simptom al multor afecțiuni diverse; se întâlnește în septicemii, în câteva boli infecțioase ca febra tifoidă, gripă.

Cazul pe care l-am observat și care va fi publicat de



D-nii *Siiarlău* și *Spârchez*, este un argument în favoarea acestor autori din urmă, cari văd în agranulocitoză un sindrom:

Toma Mihai, 40 ani, e bolnav de 2 zile, cu debut brusc cefalei, frisson, ascenziuni termice, dureri prin membre, artralgii. La exam. obiectiv un herpes, hiperemia mucoaselor faringiene, cu un focar congestiv la baza dreaptă, splina mărită la perecuție. În zilele următoare starea gen. se agravează, bolnavul adinamic, dispneizant, răgușit; prezintă o tuse exprimată cu expect mucopurulentă. Are accese de sufocație. Cu o temp. ridicată oscilantă, starea se agravează, bolnavul sucombă. Diagnosticul de congestie pulm. gripală, septicemie se confirmă la autopsie. Tablourile sanghino au fost făcute zilnic, dau aci rezultatul lor:

Ziua:	III-a	IV-a	VI-a	VII-a	VII-a †
Leucocite:	1.000	1.300	1400	1800	1600
Polin. neutro:	12 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	4 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	2 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	0	0
Limfo:	36 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	36 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	44 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	44 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	38 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Mono:	38 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	45 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	40 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	40 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	57 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Türk:	2 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	3 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	4 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	4 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	4 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Endoteliale:	12 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	12 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	10 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	10 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	2 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Plasmaz.	—	—	2 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	2 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	—
Rieder:	—	4 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	—	—	—

Remarcăm aci o *leucopenie* exprimată (1000—1300 gl. albe) o *reducere treptată a polinuclearelor până la dispariția lor*, limfocitoză și monocitoză exprimată; și prezența a numeroase forme patologice: Türk, celule endoteliale, Plasmazellen, Rieder etc. Tabloul sanghin, deci pledează pentru o agranulocitoză în cursul unei septicemii gripale, fără leziuni necrotice buco-faringiene sau intestinale.

*În rezumat:* în cursul gripei complicate avem în perioada de stare o neutrofilie foarte accentuată, mai accentuată decât în gripa simplă, cu o limfopenie; dispariția cozinofilelor și a bazofilelor, și o reducere a monocitelor. În convalescență neutrofilia scade trecând în neutropenie în favoarea limfocitelor, cîrbele tinzând să se încrucișeze.

Starea aceasta de limfocitoză se poate menține luni de-a rândul, încrucișările făcându-se în mod repetat, asemănător ca la febra tifoidă (Naegeli). Sângele pare a avea nevoie de un timp neobișnuit de lung pentru a se reculege: modificățiunile durabile ale tabloului sanghin sunt după unii

autori expresiunea obiectivă a unei convalescențe foarte prelungite.

Limfocitoza aceasta postgripală a fost văzută de mulți autori (1918) și interpretată ca rezultatul unei alimentații defectuoase în cursul războiului („Kriegslymphocytose“). Se crede însă că gripa cu extenziunea ei generală ar fi dat-o (Hildebrandt).

Tabloul convalescenței este atât de tipic încât poate uneori justifica un diagnostic retrograd de gripă, în concordanță cu simptomele clinice; căci ac. limfocitoză în conv. cu încrucișarea curbelor se întâlnește și în alte boli (febra tifoidă, meningite cerebro-spinale).

În mod practic — la boli unde limfocitoza este unul din criteriile de diagnostic (ex. B. Basedow) — să se țină cont de limfocitoza postgripală, care uneori poate fi prelungită, — spre a evita o interpretare greșită.

### Directive în tratamentul gripei.

Nu avem un tratament specific în gripă, fiindcă agentul patogen nu-i cunoscut. Tratamentul va fi deci foarte diferit între formele simple și cele complicate.

#### Gripa simplă.

Ca tratament antiinfecțios administrăm Urotropină, care lucrează antiseptic prin aldehida formică rezultată din descompunerea ei. La aceasta se pot dauga antitermice și analgezice (Pyramidon, Phenacetin etc.), cunoscut fiind caracterul algic al gripei în acest moment, care poate răpi bolnavului toată liniștea.

Mai importante sunt măsurile cari trebuie să le luăm de timpuriu împotriva efectelor *anergiei*. Principial vom pune pe bolnav în condițiuni cât mai bune de luptă, stabilind anume măsuri igienico dietice:

1. Se va realiza repaosul la pat, pe tot timpul anergiei; acesta să fie cât de precoce. Sunt curente complicațiunile tocmai în cazurile, cari încrezătoare pe puterile lor, se opun acestei măsuri. Și formele protrahate par a fi date într-un număr a cazurilor de cei indocili.

2. Ori de câte ori e posibil procedăm la izolarea in-

dividului. Izolarea se va face mai bine la domiciliu, la spital în boxe (copii); Scopul acestei măsuri nu e atât profilaxia colectivității, cât prevenirea complicațiilor la bolnav. E o observație curentă că în spitale, gripa are o mortalitate mai mare, grație polimicrobismului virulent, ce vine să o complice f. repede.

3. Se va stabili chiar dela început un regim lactat hydric, în care vor intra pe planul principal: infuziile calde zaharte, lapte fiert, limonezi, sucuri de fructe. Principial dăm multe lichide, mult zahăr și vitamine. Scopul acestei măsuri este pe deoparte menajarea ficatului, glandă care pare a suferi mult în infecțiunea gripală, — de altă parte favorizează un lavaj sanghin în vederea degajării organismului de toxine.

4. Se va face aerția periodică a camerei. Poziția ortopenică s'a dovedit utilă în prevenirea complicațiilor pulmonare; în această poziție recomandăm o adev. gimnastică respiratorie — pentru evitarea stazei sanghine dela baze, care e un mediu f. propice pentru localizarea suprainfecțiilor.

5. Unii autori recomandă antisepsia primelor căi aeriene și digestive.

În formele toxice cu acidoză vom recomanda o dietă hidrică pentru 24 ore, administrarea abundentă de lichide pe cale rectală și bucală și infuziuni fierbinți pentru a activa o diureză și diaforeză; cură alcalină sub formă de bicarbonat de Na (15 gr. la zi), apă de calciu etc. Eventual insulină în doze mici, asociată cu injecții de glucoză. În plus stimulante cardiace și respiratorii (camfor, stricnină); vom evita opiaceele.

Formele gastro intestinale, mai mult decât celelalte, necesită observația riguroasă a măsurilor dietetice: Regim hidric. La nevoie se vor administra desinfectantele intestinale: cărbune, bismut, benzonaftol și bacterioterapie lactică.

În formele nervoase cu cefalei intense și meningism, puncția lombară depletivă va fi aplicată cu folos.

### **Gripa complicată**

Terapia va viza în primul rând combaterea infecțiunii

generale care domină scena. Dacă e posibil depistăm agentul, sau agenții supra-adăugați. Vom institui întotdeauna seroterapia antistrepto-, stafilo-, și pneumococică; sau vom utiliza un ser polivalent în care există pe lângă cel amintit și un ser antipefferian.

Besançon și Legroux au obținut rezultate bune administrând un vaccin polivalent în compoziția căruia intră pneumococul, streptococul și bacilul lui Pfeiffer. Acest vaccin s'a dovedit a fi destul de bun administrat îndeosebi preventiv. În fine se citează și am văzut și noi, rezultate bune din autovaccin — preparat din flora microbiană a bolnavului însuși — din spută, sânge sau recoltat prin puncție intrapulmonară.

În lipsa serului sau a vaccinului s'au recomandat: autohemoterapia; ser, plasmă sau sânge total de convalescent.

În toate cazurile însă să se aplice soluțiile coloidale ale metalelor grele (electrargol, aur coloidal etc.), efectul coloidoterapiei fiind eficace (Gane).

Dela cercetările lui Morgenroth și a școlii lui, asupra chininei, se impune administrarea ei sau a derivațiilor. Noi întrebuițăm soluția de Chinină 10% + Uretan în injecțiuni intramusculare, cu efecte foarte bune.

Se văd rezultate încurajatoare din utiliz. Sol. 3%. Rezorcină administrată pe cale intravenoasă (Hăngănuțiu 1920).

Loeper preconizează urotropina în injecțiuni intravenoase, 2—3 gr. la zi, cu acțiune sedativă, antitermică și diuretică. În albuminurii gripale, congestiuni renale să se dea cu precauțiune, dânsa putând produce un blocaj sau o hematurie.

Afecțiunea pulmonară instalată reclamă tratamentul obișnuit: comprese sau ventuze, expectorante, cardiotonice. Pentru calmarea tusei opiaceele trebuie întrebuițate cu precauțiune, pentru că ele pot împiedica expectorația. Se recomandă codeina, a cărei acțiune sedativă e bună, și e lipsită de acțiuni secundare neplăcute. Când expectorația se suprimă — forme broncho-plegice — cu persistența focarelor pulmonare se obțin rezultate multumitoare cu strichină (5—6 miligrame în 24 ore). În formele asfixiante

vom recurge la oxigenoterapia prin inhalații sau injecțiuni subcutanate. Tot în aceste forme se aplică cu mult folos emisiunile de sânge, destul de abundente, urmate de cardiotonice și ipodermoclisme. O deosebită atențiune să se dea cardiotonicelor (oleu camforat, coffeină, hexeton etc.), cări să se administreze în cazuri grave la intervale regulate.

În general fenomenele cardio-vasculare trebuie controlate foarte atent. Se admite de toți că gripa ar afecta glanda suprarenală și de aci hipotonia vasculară și astenia extremă a bolnavilor. Pentru ridicarea tensiunii administrăm multe lichide, ser artificial și *adrenalină*. Pentru astenia nervoasă administrăm strichnină în doze de 3—6 mlg. la zi. În stări de debilitate ale cordului eră discuție dacă e utilă digitala sau nu. S'a recomandat mult Strofantina, Sparteina etc. Noi găsim foarte bună și digitală pe care o administrăm mai mult din ziua 5-a—6-a.

În stări de colaps tonicardiacele se administrează intravenos. Lonet (1918), Andreescu-Dersca (1919), administrează oleul camforat intravenos obținând rezultate excelente și imediate: ridică tensiunea arterială, liniștește fenomenele nervoase, încetinește bătăile cordului și ameliorează progresiv cianoza.

Acestea sunt în linii generale măsurile cari ne conduc în stabilirea măsurilor terapeutice în gripă. Posibilitățile de amplificare în cazuri neprevăzute sunt multe; dar totuși dacă vom ține seamă dela început de starea de anergie, infecțiunea polimicrobiană și susținerea cordului vom avea uneori rezultate bune, poate chiar în perioada gripei simple; și aci, ca în alte boli primează prevederea.

## CONCLUZIUNI.

1. Gripa este o boală infecto-contagioasă, datorită unui virus necunoscut. Cei mai mulți autori admit un virus filtrabil.

Infecția se face pe căile respiratorii, unde contagiumul se grezează mai frequent.

2. Infecția gripală dă în cele mai multe cazuri o stare de anergie, care favorizează infecțiunile secundare cu streptococi, pneumococi etc., cărora se datoresc cele mai multe complicațiuni în gripă.

3. Gripa fiind o boală anergisantă, ea are un rol important în reactivarea proceselor latente din organism (tuberculoză, sifilis), dar mai ales în reactivarea proceselor septice (endocardite, colecistite); noi credem că ea are un rol considerabil în augmentarea septicemiilor din timpul din urmă.

4. În afară de formele obicinuite ale gripei atragem atențiunea asupra formelor acidozice, mezenteritice cu și fără ileus, apendiculare, meningitice.

5. Există un raport de coexistență între gripă și encefalita epidemică.

6. Există gripe cronice cari evoluiază sub aspectul unei baciloze pulmonare, formă indurativă sau extinsă, cari nu au însă nici o legătură cu tuberculoza pulmonară.

7. În tabloul leucocitar nu există nici un simptom patognomic pentru gripă. Numai dacă tabloul leucocitar s'a făcut continuativ, se pune în evidență un ritm în evoluția diferitelor forme albe (polinucleoză în perioada de stare, limfocitoză în convalescență), care are o valoare diagnostică retrospectivă.

8. Prognosticul — chiar a formelor simple —, nu e atât de bun prin tendința la complicațiuni, cari se pot

ivi oricând, dar cari apar mai alarmant în pandemii. Complicațiunile odată apărute, prognosticul va fi în raport cu virulența infecțiunii, gradul anergiei, întinderea leziunilor, reacțiunea cardiovasculară, insuficiența glandelor fixatoare și eliminatoare, precum și prezența sau absența septicemiilor.

9. Tratatamentul se inspiră din combaterea anergiei și a infecțiunilor secundare ; prima reclamă măsuri igienice și un regim bogat în vitamine ; a doua : desinfectante (urotropină, electrargol, chinină), autovaccino- și seroterapia polivalentă, și susținerea circulației.

Cluj, la 1 Decemvrie 1927.

Văzută și bună de imprimat :

Decanul Fac. de Medicină :

Președintele tezei :

ss. Prof. Dr. M. A. Botez.

ss. Prof. Dr. I. Hațieganu.



## Literatură.

### LUCRĂRI DE ANSAMBLU:

- Joltrain et Bauffle* — La grippe — Paris 1921.  
*Lereboullet* — La grippe — Paris 1926.  
*Leichtenstern* — Influenza — Wien 1896.  
*Massini* — Die Grippe — Im Handbuch Bergmann—  
Staehelin Berlin 1925.  
*Menetrier et Stevenin* — La Grippe — Nouveau Traite  
de Med. Roger—Widal—Teissier. Paris 1924.  
*Langstein.* — Die Grippe im Kindesalter, Jahreskurse  
für ärztliche Fortbildung, Berlin 1915.

### ANATOMIA-PATOLOGICĂ:

- Berblinger:* Münch. Med. Woch. 1918, p. 1458; *M. m. W.* 1919 p. 251; *Busse:* *M. m. W.* 1919, p. 119; *Cassaude:* Bull. de Hôp. 1918, p. 955; *Goedele:* *M. m.* 1920, p. 470; *Goldschmidt:* *M. m. W.* 1918, p. 1097; *Fahr:* *M. m. W.* 1919, p. 28; *Fischer:* *M. m. W.* 1919, p. 56; *Jaffé:* Med. Kl. 1927, p. 425; *Huebschmann:* *M. m. W.* 1918, p. 1206; Berl. Kl. *W.* 1918, No. 32; *Marchand:* *M. m. W.* 1919, p. 116; *Milostavich:* Frankf. Ztg. f. P.-Anat. 1920, p. 422; *Netter:* Acad. d. Med. 1 Oct. 1918; *Oberndorffer:* *M. m. W.* 1918, p. 810; *Simmonds:* *M. m. W.* 1918, p. 873; *Schmorl:* Gessellsch. f. Nat.- u. Heilkunde Dresden 18/IV 1919; *Stoerk u. Eppstein:* Frankf. Ztg. f. Path. Bd. 23, H. 2. (ref).

### ETIOLOGIA:

- Angerer:* *M. m. W.* 1918, No. 46, 48 (ref); *Bradford, Baschford, Wilson:* Brith. m. Jour. 17 May 1919 (ref); *Cecil et Steffen:* cit. după Gordon; *Drigalsky:* Verh. d. Aerzte Halle, 31/V. 1922; *Dujarric dela Riviere:* Acad. d. Sc. 21 Oct. 1918; Paris Med. 1920; *Fusao Ischivara:* Centr. f. Bakt. 1923, p. 55; *Gibson, Bowmann, Connor:* Brith. Med. Journ. 22. III. 1919 (ref); *Hoppe:* Zeits. f. Hyg. 1922, 1—4 (ref);



*Yamanuchi Sakakany Iwashima*: Acad. d. Sc. Paris, Iunie 1919; *Kruse*: M. m. W. 1918, p. 1096; M. m. W. 1914, No. 38; *Leschke*: D. M. W. 1919, No. 51 (ref); *Mandelbaum*: M. m. W. 1918, p. 812; *Mervin H. Gordon*: Brith. M. Journ. 1922, p. 299 (ref); *Nicolle et Lebailly*: Acad. d. Sc. 17—21 Oct. 1918; *Olzky et Gates*: Jour. of. experim. Med. 1921 p. 125 (ref); *Orticoni et Barbié*: Sec. de Hôp. 18 Oct. 1918; *Paraf et Gaubault*: Soc. d. Hôp. 30. I. 1919; *Prell*: Med. Naturw. Verh. Tübingen 31. III 1920; *Sahli*: Corr. f. Schw. Aerzte 1919, p. 1. u. 193 (ref); *Seller*: D. M. W. 1918, p. 930.

#### PATOGENIA:

*Berliner*: D. M. W. 1920, p. 531; *Bloomfield et Mateer*: Bull. of the John Hopkins Hospital, Baltimore 1923, Aug. (ref); *Cayrel. Fontaine Descoffre*: Soc. d. Biol. 1919 (ref); *Debré*: Soc. d. Biol. 1919, p. 913; *Debré et Jaquet*: Paris med. 3 Ian. 1920; *Dopter*: Paris Medical, 1925, 3 Iunie; *Dumitrescu Mante*: România Medicală, 1924, No. 2.; *K. Mayer*: M. m. W. 1919, p. 461; *Schiffer*: Monats. f. Kind. 1918, p. 189 (ref); *Wiesner*: W. Kl. W. 1920, p. 531.

#### CLINICĂ:

*Andreescu—Dersca*: Spitalul 1919, p. 433; *Alexander*: D. M. W. 1921, No. 6; *Bährdt*: M. m. W. 1918, p. 1227; *Berend*: Surgery, Gynaecology and Obst., Chicago, Yuni 1919 (ref); *Bergmann*: M. m. W. 1919, p. 141; *Beust*: Grenzgebiete 1920, No. 1; *Billtorf*: M. m. W. 1918, p. 1227; *Buchholz*: Monats. f. Kindh. 1927 (cit. Gane). *Brasch*: M. M. W. 1918, p. 809; *Canata*: La Pediatria (cit. Gane) 1923; *Cas-saude*: Bull. d. Hôp. 1918, p. 955; *Chauffard*: Soc. d. Hôp. 17 Mai 1918; *Colmus*: Cent. f. Chir. 1922, No. 52; *Dalimjer*: Acad. d. Med. 1918, 19 Nov. (ref); *Economo*: M. m. W. 1919, p. 1311; W. Kl. W. No. 19; *Eichhorst*: Corr. f. schw. Aerzt. 1922, 22/II 1919 (ref); *Ely*: New-York med. Journ. 5 April 1919 (ref); *Esau*: Med. Kl. 1923, No. 6 u. N. 37; *Fahr*: Berl. Kl. W. 1919, p. 649; *Faure*: Pr. Med. 1919, p. 405; *Fleischmann u. Bergmann*: M. m. W. 1919, p. 56; *Florand*: Soc. de Hôp. 1918; *Galensky*: M. m. W. 1919, p. 378; *Gane*: Clujul Med. 1920, p. 292; ibid. pag. 922; *Gane*: Cursul de perfect. 1927; *Goia*: Bull. d. Hôp. 1926 p. 1599; *Goia*: Spitalul 1920, p. 151; *Goia*: Bol. infect. și profilax. Cluj, 1927; *Gottstein*: Weichhardt's Ergebn. 1922, V.

5, p. 394; *Grassmann*: M. m. W. 1918, p. 1437; *Hall et Dias*: Journ. of. the Amer. Assoc., 8 Mart 1919 (ref); *Hannu*: M. m. W. 1919. p. 57; *Hăngănușiu*: Clujul Med. 1920, p. 791; *Hațieganu*: Clujul Med. 1920, p. 471; *Hațieganu et Pop*: Soc. d. Hôp. Paris 1926. p. 1886; *Hațieganu*: Cours de Cl. Med. 1927; *Hildebrandt*: M. m. W. 1920, p. 1008; *Joltrain*: Soc. d. Hôp. 1918, p. 993; *Jossinet*: Thèse Paris 1923; *Kayser—Petersen*: M. m. W. 1919, p. 1261; *Massary*: M. m. W. 1920, p. 389; *Marinescu*: Spitalul 1920, *Massary*: Soc. Neurol. Paris, 7 Nov. 1918 (ref); *Matko*: M. m. W. 1919, p. 55; *Mendelshausen u. Kohn*: Med. Kl. 1926, No. 53; *Merian Luis*: Corr. f. Schw. Aerzte 1919, p. 115; *Merklen*: Soc. d. Hôp. 11 Oct. 1918; *Minet et Legrand*: Paris Med. 1920, p. 133. V. 35; *Neller*: Acad. d. Med. 1 oct. 1918; Soc. d. Hôp. 18 oct. 1918; *Oberndorffer*: M. m. W. 1918, p. 1017; *Pfaundler*: M. med. W. 1918, p. 1305; *Popescu—Brătășanu*: Rev. Sanit. Milit. 1926, p. 344; *Preuss*: D. m. W. 1925, p. 29; *Reinhardt*: Erg. d. Inn. Med. u. Kindh. 1923, p. 245; *Roussy*: Soc. Neural. Paris 7 Nov. 1918 (ref); *Schmieden*: M. m. W. 1919, p. 228; *Schreiber*: Paris Med. 1919, V. 33, p. 246; *Smith*: The Lancet, 15 Febr. 1919 (ref); *Strümpell*: M. m. W. 1918, p. 1096; *Tissier*: Soc. d. Hôp. 25 Oct. 1927; *Teissier*: Paris Med. 1920, V. 35, pag. 69; *Voisin et Benhamon*: Paris Med. 1919, p. 425;

#### TABLOUL LEUCOCITAR:

*Adler u. Katznelson*: M. Kl. 1919, p. 186 v. *Beecher*: W. Kl. W. 1919, p. 7; *Citron*: Berl. Kl. W. 1918, p. 1021; p. 777; *Escalier*: Thèse de Paris 1919; *Favel*: Thèse de Lausanne 1923; *Hildebrandt*: D. M. W. 1919, p. 1120; Ztsch. f. Kl. Med. 1921, p. 1; *Hoffmann*: M. m. W. 1923, p. 1199; v. *Jagic*: W. Kl. W. 1918, p. 1223; *Lion et Crélin*: Bull. de Hôp. 1919, p. 51; *Nürnbergger u. Kallivoda*: M. m. W. 1919, p. 281; *Reicher*: Schw. M. W. 1921, p. 394 (ref); *Rosenow*: Med. Kl. 1918, p. 737; *Rüttimeyer*: Schw. Med. W. 1921, p. 784 (ref); *Stachelin*: Corr. f. Schw. Aerzt. 1918 (ref); *Schiff u. Matyas*: W. Kl. W. 1918, p. 1326; *Stoichița*: Clujul Medical 1920, p. 501;

