

patogenia de la meningitis tuberculosa

En la patogenia de la meningitis tuberculosa se consideran una serie de hechos a valorar y tomar en cuenta al hacer el balance de la afección desde el punto de vista clínico, diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Primero se debe recordar la forma de contaminación de las meninges. En segundo lugar hay que considerar los procesos que acontecen en las meninges, una vez que el bacilo de Koch haya llegado a ellas. En tercer término es necesario evidenciar la evolución que sigue el proceso inflamatorio.

El señalar las circunstancias en las cuales el proceso no sigue la evolución clásica, corresponde al cuarto término.

MODO DE CONTAMINACION DE LAS MENINGES

¿Cómo llega el bacilo de Koch a las meninges? Una gran cantidad de vías han sido incriminadas, siempre tratando de establecer las factibles y existentes en el organismo (cerebro, médula, meninges, hueso, plexos coroideos) (109).

Es, sin embargo, opinión general, y la clínica y la anatomía patológica parecen confirmarlo, que la vía de infección es de origen hematógeno.

Antes de considerar con détalle la vía hematógena, mencionaremos brevemente algunas hipótesis que, a pesar de que parecen alejadas de la realidad, no carecen de ninguna manera de razón. Por ejemplo, la hipótesis de una vía linfática en la cual el bacilo de Koch, liberado en los ganglios peribronquicos seguiría su itinerario por los canales linfáticos y los ganglios retrofaríngeos, pasaría posteriormente a los ganglios yugulares profundos y de ahí a la base del encéfalo alcanzaría las meninges. La hipótesis que ha sido sostenida también para explicar la aparición del mal de Pott dorsal, continuando un ataque pleural fímico, no ha recibido, hasta el momento actual, una confirmación experimental o anatomopatológica.

Al lado de esa teoría tenemos la de Mazet (91), quien sostiene que el bacilo de Koch presenta en su evolución dos formas: la clásica bacteriana y, al lado de ella, una forma viral. Según este autor, la primera lesión sería encefálica, inespecífica y, por consiguiente, sin bacilos de Koch. En una segunda etapa existiría una reagrupación de los gránulos virales y reestructuración del bacilo en las meninges, apareciendo entonces la afección meníngea.

Retornando la concepción clásica de la vía hematógica, se sostiene que el bacilo de Koch llega a las meninges por vía sanguínea.

Sin embargo, no era factible demostrar la presencia del bacilo en el torrente sanguíneo, dejando un hiato entre la lesión inicial y la infección de las meninges. Las primeras comunicaciones de Loewstein pusieron sobre la buena ruta, al obtener este autor el cultivo del bacilo de Koch proveniente de sangre circulante. La profusión de enfermedades en las cuales, posteriormente, este autor encontró el bacilo tuberculoso llevaron a su método y a sus hallazgos a un gradual desprestigio.

Posteriormente otros autores insisten a propósito del mismo problema y fue especialmente Debré quien ha hecho acotaciones sumamente interesantes y aclaratorias. Según el autor antes citado, el bacilo tuberculoso, en un primer momento, penetraría en la circulación general previo a la formación de las lesiones anatómicas que constituyen el complejo primario (36).

24

Choremis y colaboradores (29), en estudios efectuados en su clínica, pudieron demostrar la existencia de diseminaciones microbianas coincidentes con la evolución del complejo de primoinfección mediante el estudio de los cultivos de médula ósea, en los cuales encuentran un 23,2% de los mismos positivos en el caso de lesiones tuberculosas recientes, llegando a valores de 50% en las tuberculosis meníngicas y miliares.

Esta proporción elevadísima de cultivos positivos, justifica plenamente el aserto de que la tuberculosis primaria no es un hecho estático sino dinámico, siendo la bacteriemia habitual y acompaña en su evolución al complejo primario.

Pensar que las meninges pueden ser infectadas a partir de la bacteriemia parece ser el hecho más lógico. Tan es así que puede encontrarse el bacilo en las meninges durante este período, con o sin alteraciones del líquido, que pueden ser mínimas.

La lesión de la meninge no existe o apenas se esboza y el paciente se cura o puede más frecuentemente, presentar una meningitis auténtica (34, 36). Según Choremis y colaboradores (29), este estadio correspondería al primer estadio de la meningitis tuberculosa, o sea, la **etapa bacteriana** de la meningitis.

No es ésta una opinión unánime con respecto al problema de la infección de las meninges. Para Arnold Rich (109) quien sostiene una patogenia diferente, el problema de la participación meníngea no estaría condicionado a la primoinfección, a pesar de admitir que puede, en muchos casos, corresponder a una tuberculosis miliar.

Las meninges presentan poca tendencia a retener cuerpos extraños circulantes; frente al bacilo de Koch se comportan en la misma forma, y de ahí, según Rich, que la cantidad de tubérculos que se desarrollan en las meninges sea pequeña, contrastando su escasez con la miríada que ocupa el pulmón. Esta propiedad de las meninges parece variable con la edad, como ya lo hemos citado en el estudio de la anatomía patológica, siendo, en el niño pequeño, extremadamente susceptible a la infección.

Rich le concede mayor importancia a los siguientes elementos:

Placa caseosa focal (según Rich). Consiste en una lesión meníngea capaz de constituirse en la lesión inicial de una tuberculosis meníngea. Presentan un tamaño variable de 1, 2 y hasta 10 mm. de diámetro, siendo su localización habitual el fondo de una cisura o surco, con una morfología esferoidal o francamente irregular. Su constitución depende

del momento en que ha sido observada, pero frecuentemente se pueden comprobar ya sea lesiones caseosas o floculares, en ocasiones, la faz de curación de la lesión.

Representan a la bacilemia que pasó en forma más o menos ignorada, dejando como secuela una lesión de esa naturaleza en las meninges y apareciendo como tardío testigo del proceso bacilar desarrollado.

Su importancia como origen de las meningitis tuberculosas ha sido debatida.

Meningitis aguda caseosa inflamatoria. Puede desarrollarse en un área localizada cuando un tubérculo cortical se caseifica, llega a las meninges y las inocula. Cuando el número de bacilos es escaso, el organismo puede detener la infección, la cual queda acantonada en la región. Puede producirse una organización secundaria del proceso inflamatorio caseoso quedando como un nódulo principalmente superficial, reaccionando las meninges con una fibrosis secundaria y local. Rich en algunos de estos casos no encontró el bacilo de Koch en las meninges.

La meningitis tuberculosa aguda. Es interpretada como una manifestación de la tuberculosis miliar. Esto, según Rich, es erróneo y se basa especialmente en los argumentos siguientes:

Las meninges por su constitución tienen escasa tendencia a retener bacilos.

En las necropsias, mientras en otros tejidos existe una invasión total a expensas de tubérculos, en las meninges, cuando existen, son escasos.

La experimentación. La introducción de una gran cantidad de bacilos en los animales de experimentación produce lesiones miliares en todos los órganos, mientras que en las meninges no aparecen lesiones. Inclusive utilizando la vía intracarotídea, no se ha podido obtener la inoculación.

En las experiencias de Rich y Mc Cardock (109) se ha podido observar que esto se produce tanto en el animal normal como en el animal hipersensibilizado previamente. Admiten, sin embargo, que escasos bacilos salen de la sangre hacia las meninges, produciéndose tubérculos de tipo miliar, dispersos y en muy escaso número. Agregan ellos que así demuestran que no es necesario para producir la meningitis tuberculosa, una gran cantidad de bacilos de Koch.

Recuerdan que es común que se produzca una meningitis tuberculosa en ausencia de tuberculosis miliar y la anatomía patológica, en estos casos, no presenta diferencia mayor con la correspondiente a aquellos casos de tuberculosis miliar asociada.

Comparan las dificultades que existen para producir una tuberculosis experimental por vía intravenosa y la gran facilidad con que se consigue ésta mediante la inyección directa.

Se ha sostenido que las alteraciones vasculares verificadas en la meningitis tuberculosa, serían otro argumento a favor del origen hematógeno de la infección.

Rich y Mc Cardock, sin embargo, pudieron obtener estas lesiones por vía directa, pero no por vía hematógena. Además, con frecuencia se ha visto en las necropsias de meningitis tuberculosa, que el tubérculo se ha abierto en las meninges, y precisamente en esos casos se encuentran lesiones sumamente importantes en los vasos.

También insisten los autores citados, en la falta de correlación cronológica e histológica entre lesiones miliares viscerales y las que presentan las meninges. A veces las lesiones meníngeas son más recientes que las lesiones viscerales, más evolucionadas. En otras ocasiones existe una tu-

berculosis meníngea antigua y organizada, coincidiendo con la presencia de lesiones de corta evolución.

En último término se ha visto que los tubérculos miliares en el animal, pueden desarrollarse a punto de partida de la infección de las meninges.

Experiencias en animales han sido muy repetidas, pero las más importantes, en estos últimos tiempos, han sido las de Feldman y colaboradores (48), quienes utilizaron el conejo como animal de experimentación. Ellos efectuaron la inoculación directa de las meninges con bacilos de la variedad bovina en abundante cantidad. La inyección se hizo en la cisterna magna y los bacilos utilizados eran sensibles a la isoniazida y a la estreptomycin.

Las lesiones se observaron a los 15-17 días después de la inoculación.

26 En los animales no tratados, las lesiones presentadas fueron esencialmente las de una meningitis basal con aracnoiditis. Se encontraron tubérculos de alrededor de 1 mm, de diámetro, situados sobre una pía-aracnoide friable, engrosada y opaca.

Histológicamente, a los 15-17 días, existía en la leptomeninge, infiltración de pequeñas masas de células epiteloideas en aposición, linfocitos, plasmocitos y granulocitos. En algunas de las acumulaciones de células epiteloideas, se podían observar necrosis de exudados inflamatorios celulares que se evidenciaban por cariorrexis nuclear junto con granulocitos. En algunas arterias y venas se encontraba evidencia de necrosis focal (angeítis aguda necrotizante). En estas lesiones existía el bacilo de Koch. Es decir que, a punto de partida de la presencia del bacilo tuberculoso en las meninges, se producen lesiones sumamente parecidas a las descritas en la tuberculosis humana.

De todo lo anterior, podemos deducir que las meninges se infectan cuando el bacilo de Koch llega a su superficie.

En cuanto a si el bacilo de Koch llega directamente a las meninges en el momento de las siembras miliares o si lo hace mediante una etapa intermedia de tubérculo cerebral cortical, que posteriormente se abre y vierte su contenido en las mismas, por lo dicho anteriormente es lógico pensar que las dos hipótesis son posibles y vemos que, en realidad, la discusión es más un problema del porcentaje con el cual se hacen las dos formas de ataque.

Hay que señalar también la posibilidad de infección del resto del organismo a punto de partida de las lesiones cerebrales. Así Takahashi (129), después de inocular a los cobayos con bacilos tuberculosos intracerebralmente, encuentra el bacilo de Koch, además de en el cerebro, en otros órganos como pulmón y bazo.

La diseminación desde el cerebro a otros órganos puede detectarse precozmente y en la autopsia se encuentran gránulos proliferados, con exudación escasa fibrinosa, en las meninges y en el epéndimo.

Recordando nuestra experiencia, podemos decir que hay casos indudables, que están de acuerdo con lo sostenido por Choremis (29), Debré y otros; por ejemplo, una meningitis tuberculosa que apareció con una siembra miliar pulmonar siguiendo de cerca a una intervención por tuberculosis ósea de la articulación tibiotarsiana.

Lo mismo sucedía en la observación N^o 10 de E. P., que posteriormente referiremos, y en la cual en forma simultánea a la siembra miliar se encuentran tubérculos de la coroides y en el examen del líquido cefalorraquídeo aparecen las clásicas alteraciones de la meningitis tuberculosa.

Creemos que lo sostenido por Choremis (29) es absolutamente exacto y corresponde especialmente a la patología infantil, donde es más habitual encontrar el ataque simultáneo de varios parénquimas. La proporción puede llegar a dos tercios de las miliares [Fouquet (53)]. Pero al lado de estas observaciones, se encuentran aquellas en las cuales la falta de antecedentes y de lesiones tuberculosas en otros parénquimas lleva, lógicamente, a pensar en la apertura de un tubérculo en las meninges.

PROCESOS QUE ACONTECEN EN LAS MENINGES

Una vez que el bacilo tuberculoso alcanza las meninges, provoca una serie de reacciones de las cuales ya hemos dicho la mayor parte.

Primeramente debe llamar la atención la existencia de un proceso que toma constantemente la región basilar en las meninges. Según Aschoff (1), una vez que los bacilos tuberculosos invaden las serosas del organismo -por el movimiento de estos órganos o por la corriente líquida normal-, como en el caso del líquido cefalorraquídeo, tienden a ser repartidos; mas, en el caso de la meningitis, la corriente líquida tiende, en último término, a propagar la infección a las cisternas de la base y a la cisura de Silvio. También se explica en esta forma que sólo en casos excepcionales puedan aparecer lesiones bacilares en la superficie de los hemisferios.

Otro hecho sumamente llamativo, es la existencia, al comienzo de la meningitis tuberculosa, de un proceso exudativo francamente llamativo que se debe a la hipersensibilidad del organismo a las tuberculoproteínas. Es sabido por la experimentación [Feldman (48)], que la inyección de bacilos muertos en la cavidad meníngea, al igual que la tuberculina, produce diferente acción según que el animal sea anteriormente preparado o no por medio de una infección.

Desde la época de Hübschmann y Tandeloo se sabe la importancia que tiene la inflamación perifocal en la meningitis tuberculosa produciendo una exudación que domina en ese momento y en la cual intervendría un factor nervioso. Como dice Choremis (29), la estimulación de los nervios sensitivos a nivel de las meninges produce, por vía refleja, un aumento de la exudación meníngea; este trastorno se extiende favorecido por la congestión vascular.

La exudación se hace tan importante que no da tiempo a la aparición del tejido proliferativo que recién, en forma de tejido tuberculoso, aparece alrededor del comienzo de la tercera semana asentando en el espacio subaracnoideo y por debajo de él, y afecta la corteza cerebral en sus capas más externas. Las zonas más afectadas son los surcos y cisuras cerebrales que aparecen llenas de exudados que, posteriormente, se organizan.

EVOLUCION NATURAL DE LA LESION

En la época previa al uso de los antibióticos, era el primer estadio lo que se observaba, es decir, el correspondiente a las tres primeras semanas de la enfermedad.

Evolución actual. Cuando los antibióticos prolongaron la vida, se vio que las condiciones anatómicas variaban y que no sólo era el hecho exudativo el llamativo.

Aparece la reacción proliferativa que va haciéndose más intensa a medida que la terapéutica se prolonga, sin ser totalmente efectiva. De esta

manera la curva de exudación, que al comienzo crece con rapidez y en forma similar, en todos los pacientes desciende velozmente en los tratados y cruza la curva de proliferación; en los pacientes no tratados no sucede lo mismo, pues la exudación cede con más lentitud y es interrumpida por la muerte antes que cruce la curva de proliferación, que también es más lenta en aparecer.

Si recordamos que la evolución de la meningitis tuberculosa, librada a sí misma, dura alrededor de tres semanas, se deduce que evolutivamente la enfermedad está centrada por el elemento exudativo.

Cuando se utiliza estreptomycin, la exudación da paso a la organización de los exudados y a la aparición de los tubérculos.

La sintomatología en esta etapa es rudimentaria o falta. Este comportamiento de la estreptomycin puede ser tan llamativo que en afecciones miliares o diseminaciones precoces, puede existir sólo el comienzo de la etapa exudativa, siguiendo su curso las lesiones meníngeas específicas.

28

De esta manera queda enmascarada la meningitis tuberculosa, presentándose como una forma asintomática; inclusive se puede pensar si la estreptomycin no coadyuva en la proliferación.

Experimentalmente, conejos que han recibido estreptomycin después de la infección por vía intratecal, murieron a las cinco semanas; algunos conejos que recibieron cantidad crecida de estreptomycin, tuvieron una sobrevida algo mayor. En estos animales las leptomeninges basales estaban engrosadas en forma visible, con tubérculos pequeños y duros situados a distancia variable.

Histológicamente presentaban, a los 27 días, una tuberculosis exudativa con distensión y obstrucción del espacio subaracnoideo, asociada a fenómenos hemorrágicos relacionados con una angiitis aguda necrotizante; otros vasos presentaban lesiones granulomatosas epitelioides, tan importantes que, además de engrosar el vaso, ocluían su luz [Feldman (48)].

En los animales a quienes se administraba mayor cantidad de estreptomycin se observaba, con frecuencia, la angiitis granulomatosa epitelioides con periangiitis de los vasos píaaracnoideos.

Hubo evidencia de la transformación de las células epitelioides en fibroblastos, apareciendo una formación intercelular de evolución fibrilar con la tinción del colágeno; existían bacilos tuberculosos y un gran engrosamiento de las meninges. Esto había llevado a una obliteración final del espacio subaracnoideo, donde se veían fibras de reticulina y caseificación central.

Comparando estos resultados con los obtenidos en animales en los cuales se empleó estreptomycin e isoniazida, observamos que en ellos se produce una reacción fibrosa mucho menor. Esto hablaría a favor de una acción esclerógena de la estreptomycin. Otro argumento en el mismo sentido, sería la aparición de alteraciones en el líquido cefalorraquídeo en personas normales a las cuales se les inyecta estreptomycin en el canal raquídeo.

Ya hemos mencionado que, según los hallazgos de Debré (34), existen una serie de casos en los cuales, a pesar de haber una bacteriorraquia a bacilos de Koch, no se produce meningitis, probablemente porque una defensa rápida, intensa y eficiente del organismo, impide su pululación.

En otras ocasiones la meninge reacciona frecuentemente a la bacteriorraquia en la forma anteriormente dicha, pero con un elemento exudativo. Este tipo de meningitis evolucionaría espontáneamente hacia la

cura ción y fue denominado por Finkelstein [citado por Choremis (29)], "meningitis serosa". En estos casos no podría dudarse de su origen tuberculoso, pues en algunos fallecidos por una afección ajena a la tuberculosis, pudieron observarse lesiones de los ventrículos laterales o tubérculos aislados.

Hechos similares han sido observados por Choremis (29) en casos de primoinfección reciente donde comprobaba ligero proteinorraquia.

En otras ocasiones, como ya lo mencionamos, en tuberculosis tratadas, existe una meningitis tuberculosa que, debido al tratamiento, no ha tenido ocasión de manifestar su faz exudativa, por lo que no aparecen manifestaciones clínicas. Estas formas reciben el nombre de formas asintomáticas de la meningitis tuberculosa (enfermo N° 15).

Resumiendo lo expresado anteriormente, se puede decir que la meningitis tuberculosa es una afección que se comporta como una enfermedad infecciosa aguda con una evolución de alrededor de tres semanas.

En las meningitis secundarias a siembras miliars, se pueden distinguir una serie de estadios que, en conjunto, serían cuatro.

Un primer estadio de la afección: el bacteriológico en el cual solamente el hallazgo del bacilo de Koch, por punción lumbar, certifica la infección meníngea.

Una segunda etapa, la química: caracterizada únicamente por modificaciones del líquido cefalorraquídeo, sin producirse alteraciones exudativas importantes y que pueden corresponder a una meningitis que se inicia o a una tuberculosis miliar en la cual la participación meníngea ha quedado parcialmente borrada por el tratamiento (meningitis tuberculosa asintomática).

Un tercer estadio: corresponde a la **etapa exudativa** donde aparecen, en forma florida, toda la sintomatología que describiremos posteriormente.

En cuarto término está la etapa proliferativa, de la cual hemos dicho que, desde el punto de vista patogénico, solamente ha comenzado a ser considerada en los últimos tiempos desde la utilización de los antibióticos, dado que la muerte impedía, en épocas pasadas, la aparición de la proliferación. En las meningitis secundarias a la apertura de tubérculos, puede descartarse la existencia del primer estadio como manifestación pasible de regresión.

|
