

## Significado de la actividad inflamatoria en la fiebre reumática\*

DR. RODRIGO CORDERO ZÚÑIGA\*\*

DR. RODOLFO CÉSPEDES FONSECA\*\*\*

Las manifestaciones de la fiebre reumática en sus dos estadios principales, el activo y el crónico o cicatricial, han sido aparentemente bien comprendidas por los clínicos desde hace muchos años. En efecto, las alteraciones poliarticulares y cardíacas de la forma aguda, frecuentemente con rica expresión clínica, así como la deformidad y cicatriz en la que culmina el ataque inicial y que se traducen en abundancia de signos y síntomas, fueron reconocidas en 1788 por Pitcairn<sup>1</sup> y, casi medio siglo más tarde, por Bouillaud.<sup>2</sup> En la actualidad, las manifestaciones menos claras y los nuevos medios diagnósticos constituyen un volumen impresionante de hechos, como ha sido señalado por Chávez.<sup>3</sup> A diferencia de las expresiones nítidas y bien características del ataque agudo y su secuela valvular, la comprensión de lo que ocurre en los estadios intermedios es menor, debido a que clínicamente es muy difícil recoger datos de actividad inflamatoria. Según Dorfman:<sup>4</sup> "El punto de vista del clínico es el de frustración en lo que a actividad reumática se refiere, porque ignoramos qué es lo que podemos utilizar clínicamente para medir la actividad reumática".

El problema del significado de la actividad inflamatoria crónica en la fiebre reumática se ha puesto de manifiesto como resultado de la elevada frecuencia de lesiones histológicas (aceptadas como manifestación morfológica de actividad reumática) en orejuelas de enfermos operados de comisurotomía mitral, en los que no habían signos clínicos y de laboratorio que indicaran carditis activa. Este hecho, señalado por Kuschner y col.<sup>5</sup> en 4 de los primeros 11 enfermos operados de comisurotomía mitral en el Hospital Bellevue, de Nueva York, fue confirmado por Biörck y col.,<sup>6</sup> quienes concluyeron que la actividad histológica puede encontrarse en ausencia de datos clínicos o de laboratorio.

---

\*\*\* Servicio de Anatomía Patológica Hospital San Juan de Dios y Cátedra de Anatomía Patológica Universidad de Costa Rica.

\*\* Sección de Medicina Hospital San Juan de Dios y Cátedra de Medicina Universidad de Costa Rica.

\* Presentado en el Simposio internacional de Inflamación, lesión e inmunidad, México 1962. Organizado por: Mile Laboratories de Elklard, Indiana.

Estudios ulteriores<sup>7</sup> han pretendido relacionar los hallazgos histológicos con otras pruebas, tales como la proteína C reactiva, el electrocardiograma o la biometría sanguínea, sin haber podido demostrar correlación alguna. Tampoco parecieron influir el sexo, la edad y la duración de la cardiopatía; en 4 de los 7 casos con nódulos de Aschoff en la orejuela extirpada durante comisurotomía la antiestreptolisina O se encontró elevada, pero también lo estuvo en 3 de los 13 en los que no se encontró nódulos de Aschoff. En otro intento de correlacionar los hallazgos histológicos con las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la fiebre reumática, Robles Gil et al<sup>8</sup> concluyeron que la actividad reumática está presente en enfermos asintomáticos, y que la cortisona deprime las lesiones reumáticas activas y las traumáticas quirúrgicas. En un reciente Simposio sobre Enfermedades del Tejido Conjuntivo<sup>9</sup> el problema ha sido planteado nuevamente sin que se halla podido resolver. La solución adecuada a la incógnita del significado de las lesiones inflamatorias activas en enfermos reumáticos sin datos clínicos o de laboratorio de actividad aclararía muchos conceptos epidemiológicos de la fiebre reumática, y posiblemente tendría consecuencias clínicas y terapéuticas.

El esquema generalmente aceptado de la historia natural de la fiebre reumática es el siguiente: a) agresión estreptocócica; b) período latente; c) ataque agudo, de forma mono o policíclica, o bien con corea; d) forma retardada; y e) forma inactiva. Es obvio que cada una de estas modalidades tiene un cuadro clínico característico, como también lo es el hecho de que cada una puede terminar en curación o muerte. Las causas más frecuentes de la terminación fatal son la actividad reumática misma, la insuficiencia cardíaca, las complicaciones sépticas o los fenómenos embólicos. El análisis de la actividad inflamatoria debe ser enfocado desde el hecho inicial, o sea la agresión estreptocócica, a través de todos los distintos aspectos de la fiebre reumática, y en las distintas formas en que puede acarrear la muerte.

a) La infección por estreptococos es casi siempre evidente y se manifiesta en la clínica por faringitis exudativa, asociada íntimamente a la formación de títulos elevados de anticuerpos. Sin embargo, la faringitis exudativa no guarda relación con la fiebre, la gravedad de los síntomas o aún su capacidad reumatógena.<sup>10</sup> El diagnóstico de la inflamación en esta etapa se completa con métodos bacteriológicos y serológicos cuyo uso es imperativo, en virtud de que se conocen faringitis exudativas producidas por adenovirus cuyos caracteres clínicos son indistinguibles de las estreptocócicas.<sup>11</sup>

b) Se acepta que después del ataque inicial sólo el 3 por ciento de los afectados pasa a la etapa siguiente, que en su forma más característica es la fiebre reumática aguda. Aquí las manifestaciones de inflamación activa son abundantes, con amplia expresión clínica y de laboratorio. Una clasificación útil es la de Correa Suárez,<sup>12</sup> quien divide los grados de actividad inflamatoria en 3 según las diferentes manifestaciones viscerales, extraviscerales y de laboratorio. Además, los criterios de Jones<sup>13</sup> para establecer el diagnóstico clínico de la fiebre reumática son de extraordinaria utilidad. En adultos, el problema del diagnóstico es a veces muy serio, ya que puede confundirse la enfermedad con otras como la artritis reumatoide inicial, la gota o el lupus eritematoso, y también porque algunas manifestaciones son menos frecuentes que en los niños, como la carditis, la corea o el eritema marginado.

c) En la fiebre reumática crónica es en donde reside el problema objeto de esta comunicación. Si bien la fiebre reumática aguda tiene una clara expresión clínica que traduce la inflamación de las estructuras cardíacas y articulares, en la crónica no existen medios adecuados para determinar la presencia de un proceso inflamatorio o persistente. Esto tiene otras implicaciones añadidas, como es el determinar si la actividad inflamatoria subclínica resulta a la larga en deterioro de la función cardíaca, o si tal actividad se relaciona con agresiones estreptocócicas reiteradas o con fenómenos de autoinmunidad,<sup>14</sup> o aún si la llamada carditis subclínica<sup>15</sup> tiene una expresión morfológica diferente del nódulo de Aschoff.

Con objeto de poder contribuir a los problemas anteriores hemos revisado el material de autopsia del Hospital San Juan de Dios, de Costa Rica. Este hospital cuenta con 1,400 camas, de las que 400 se dedican al servicio de Pediatría. El material examinado constó de 6,169 protocolos de autopsia, entre los que se encontraron 132 casos con datos macro y microscópicos de fiebre reumática. Ninguno de estos casos recibió tratamiento de esteroides o antibióticos, por lo que pueden considerarse como representativos de la historia natural del padecimiento. La actividad inflamatoria se consideró específica cuando se identificaron nódulos de Aschoff en los cortes microscópicos de corazón, e inespecífica cuando estaba constituida por infiltración de leucocitos polimorfonucleares o linfocitos y proliferación fibroblástica. Un grupo de casos no mostró proceso inflamatorio alguno en los cortes de corazón, pero en cambio tenía lesiones valvulares del tipo habitualmente considerado como secuela de la fiebre reumática. Los casos se clasificaron de acuerdo con las décadas en que ocurrieron hasta los 40 años, y por encima de esta edad se consideraron en un sólo grupo. La tabulación de los resultados aparece en el Cuadro 1.

Tanto la actividad específica como la inespecífica son frecuentes en edades tempranas y hasta los 40 años, pero por encima de esta edad el hallazgo de nódulos de Aschoff es excepcional (3 en 65 casos); por otro lado, las lesiones inespecíficas ocurren en poco más de la cuarta parte (27%) en el grupo de mayor edad. Tiene interés que en 29 casos del total de 132 estudiados se encontraron nódulos de Aschoff (22%) y que 26 de estos casos fueron menores de 40 años. Además, con una sola excepción, los casos con actividad inflamatoria específica tuvieron datos anatómicos de insuficiencia cardíaca, considerada como la causa de la muerte en todos menos 2 casos; en estos últimos había endocarditis bacteriana y tuberculosis generalizada, respectivamente.

También parece interesante que 62 casos del total de 132 estudiados (46%) no mostraron actividad inflamatoria de ningún tipo, sino sólo secuelas valvulares. De ellos, en 35 casos hubo insuficiencia cardíaca (56%), pero en 18 de este grupo existían causas hemodinámicas concomitantes que podían explicarla por sí solas, mientras que en los restantes la cardiopatía apareció como la causa única de la insuficiencia cardíaca.

La comparación por edades en los tres grupos de casos muestra que cuando existieron nódulos de Aschoff el promedio de edad fue de 23 años, cuando la actividad era sólo inespecífica fue de 40 años y cuando la cardiopatía estaba limitada a las secuelas, de 44 años.

Los resultados de este análisis sugieren que la actividad inflamatoria específicas, caracterizada por la presencia de nódulos de Aschoff, (Fig. 1)

es propia de las edades tempranas. Además, existe una estrecha correlación entre esta forma de inflamación y el pronóstico, manifestado por la elevada frecuencia de la insuficiencia cardíaca fatal en la serie examinada. Esto permite suponer que el nódulo de Aschoff es sólo un signo de lesiones más graves en la fiebre miocárdica, cuya existencia se deduce de su incapacidad funcional, pero que no se visualizan fácilmente con las técnicas histológicas actuales. Clínicamente, la actividad específica se manifiesta a través de los signos de carditis o cualquiera de las manifestaciones viscerales o extraviscerales, que permiten valorarla de acuerdo con los criterios ya establecidos. Algunos autores señalan que el grado de actividad inflamatoria específica se puede correlacionar con la gravedad de los síntomas en los meses previos a la comisurotomía,<sup>16</sup> mientras que otros encuentran que pacientes con nódulos de Aschoff en la orejuela extirpada durante la comisurotomía no tuvieron una evolución menos satisfactoria o signos de actividad después de la operación.<sup>17</sup> Esta divergencia podría explicarse, de acuerdo con Daldorf y Murphy,<sup>18</sup> en virtud de que el nódulo de Aschoff puede aparecer y desaparecer según la actividad del proceso reumático; por lo tanto, al operar a un enfermo de comisurotomía este puede mejorar no sólo su condición hemodinámica sino también de la actividad de su fiebre reumática.

La actividad inflamatoria inespecífica (Fig. 2) puede considerarse como representación morfológica del proceso reumático integral. Esta sugestión se basa en que tal actividad inflamatoria acompaña de modo obligado, aunque en grado variable, a los nódulos de Aschoff cuando estos existen, y en que se encuentra con frecuencia en casos sin nódulos de Aschoff pero con las secuelas características en las válvulas cardíacas. Su significado funcional es difícil de comprender, ya que los casos con y sin actividad inflamatoria inespecífica no mostraron diferencias claras en su distribución por edades, en la gravedad de las alteraciones valvulares, o en la frecuencia de insuficiencia cardíaca. La inflamación inespecífica de las estructuras cardíacas en la fiebre reumática parece ser independiente de nuevos brotes; es decir, no es manifestación de recurrencia de agresión estreptocócica sino continuación del proceso reumático iniciado, a través de mecanismos desconocidos, por el germen, pero que ya no requiere su presencia. De este modo la actividad inflamatoria inespecífica parecería corresponder más de cerca a la llamada carditis subclínica, que se ha querido relacionar con la presencia de nódulos de Aschoff en ausencia de manifestaciones clínicas.

## RESUMEN

Con el propósito de contribuir al problema del significado de la inflamación en la fiebre reumática, se examinaron las historias clínicas y los protocolos de autopsia de 132 sujetos muertos de esta enfermedad que no habían recibido tratamiento con cortisona o antibióticos. Los resultados sugieren que la actividad inflamatoria específica (nódulos de Aschoff) es propia de la edad temprana y de los ataques agudos; que la presencia de nódulos de Aschoff se acompaña de incapacidad funcional miocárdica, manifestada por insuficiencia cardíaca que frecuentemente es causa de muerte; que la actividad inflamatoria inespecífica es parte del proceso reumático integral, aunque no indica agresión estreptocócica; y, finalmente, que la actividad inflamatoria inespecífica se correlaciona más de cerca con la llamada carditis subclínica, que ha querido asociarse exclusivamente con la presencia de nódulos de Aschoff.

DISTRIBUCION POR DECADAS DE LESIONES CARDIOVASCULARES EN 132 CASOS DE FIEBRE REUMÁTICA

	Nº de casos	AE*	AI''	SA°
0 — 10 años	11	7	8	2
11 — 20 años	18	9	8	2
21 — 30 años	14	3	9	3
31 — 40 años	18	7	10	6
	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
41 — 80 años	61	26	37	17
	65	3	18	41

\* AE: Actividad específica (Nódulo de Aschoff).

'' AI: Actividad inespecífica (Infiltración polinuclear o linfocitaria, proliferación fibroblástica).

° SA: Sin actividad. (Solamente secuela miocárdica y/o valvular).

S U M M A R Y

Clinical histories and autopsy material of 132 cases of rheumatic fever without antibiotic or cortisone treatment, were thoroughly studied, in order to find data on the significance of inflammatory changes. Results suggest that specific inflammation (Aschoff bodies) is characteristic of early age and acute episodes; that Aschoff bodies are usually associated with byocardial failure, which is frequently the cause of death. Non specific inflammatory changes are a part of the whole rheumatic process, but do not indicate Streptococcic activity; they closely correlate with the so called subclinical carditis, which has been frequently associated with Aschoff nodules by many authors.

B I B L I O G R A F I A

- 1.—BYWATERS, E. G. L.  
Síndrome de Jaccoud en Primer Symposium Internacional sobre Fiebre Reumática. Instituto Nacional de Cardiología, México D. F. 1958. p. 339.
- 2.—LAUBRY, C.  
Tratado de Patología. Barcelona. Salvat Editores, S. A. 1931. p. 553.
- 3.—CHAVES, I.  
Thirty Years' Progress in Cardiological Diagnosis. Am. J. Cardiol, 1:1. 1958.
- 4.—KUSCHNER, M. FERRER, M. I. HARVEY, R. M. AND WYLIE, R. H.  
Rheumatic Carditis in Surgically Removed Auricular Appendages. Am. Heart J. 43:286, 1952.
- 5.—BIORK, G. WIMBLAD, S. AND WULFF, H. B.  
Studies in Mitral Stenosis. II Observations on Incidence of Active Rheumatic Carditis in Left Auricular Appendages Resected at Operation for Mitral Stenosis. Am Heart J. 44:325, 1952.

- 6.—ELSTER, S. K. AND WOOD, H. F.  
Studies of C-Reactive Protein in Patients with Rheumatic Heart Disease. *Am Hearh J.* 50:706, 1955.
- 7.—ROBLES GIL, J. RODRÍGUEZ, H AND IBARRA, J. J.  
Incidence of Asymptomatic, Active Rheumatic Cardiac lesions in Patients Submitted to Mitral Commissurotomy and The Effect of Cortisone on These Lesions. *Am. Hearh J.* 50:912, 1955.
- 8.—Panel discussion of etiology and pathogenesis of collage diseases in inflammation and diseases of connective tissues. *A Hahnemann Symposium*, Edited by Lewis C Mills. John H. Moyer. W. B. Saunders Company, 1961. p. 169-172.
- 9.—SIEGEL, A. C. JOHNSON, E. E. AND STOLLERMAN, G. H. Controled Studies of Streptococcal Pharyngitis in a Pediatric Population. *New Eng. J. Med.* 265:566, 1961
- 10.—SIEGEL, A. C. JOHNSON, E. E. AND STOLLERMAN, G. H. Controled Studies of Streptococcal Pharyngitis in a PEDIATRIC POPULATION. *New. Eng. J. Med.* 265:559, 1961.
- 11.—CORREA-SUÁREZ, R.  
La "Actualidad de la Fiebre Reumática. En Libro Homenaje al Dr. Luis Méndez. México 1960. p. 47.
- 12.—PADER, E. AND ELSTER, S. U.  
Studies of Acute Rheumatic Fever in the Adult. I. Clinical And Laboratory Manifestations in Thirty Patients. *Am. J. Med.* 26:424, 1959.
- 13.—KAPLAN, H. M.  
Immunopathologic Studies in Rheumatic Heart Disease; Concept of Autoantibodies to Heart in Rheumatic Fever and Postcommissurotomy Syndrome. In *Inflamation and Diseases of Connective Tissues. A Hahnemann Symposium*, Edited by Lewis C. Mills. John H. Moyer. W. B. Saunders Company, 1961. p. 108-118.
- 14.—LANNIGAN, R.  
Sub Clinical Rheumatic Carditis. *Brit. Heart J.* 23:35, 1961.

Fig. 1.—Nódulo de Aschoff típico en disposición peri-vascular.

Fig. 2.—Actividad inflamatoria inespecífica, también en la vecindad de un vaso.

