

FELIPE MENDOZA*

**PATOGENIA
DE LA
FIEBRE
REUMÁTICA.**

DESCONOCEMOS LA PATOGENIA de esa entidad de nombres cambiantes, siempre desafortunados y a la que siguiendo la tradición de desacierto de los bautismos anteriores llamamos en la actualidad fiebre reumática. Es provechoso, sin embargo, revisar algunas de las perspectivas principales del problema, como se contemplan en nuestros días, partiendo de la única afirmación que es permisible hacer: la fiebre reumática es consecuencia de la interacción de estreptococos hemolíticos del grupo A y algunos seres humanos susceptibles.

I. ESTREPTOCOCO.

La infección estreptocócica desencadenante de fiebre reumática exige: experiencia orgánica de otras previas, que en la última haya producción de respuesta inmune en el sujeto infectado y que persistan los estreptococos vivos durante un tiempo relativamente prolongado. Esta última afirmación tiene apoyo entre otros trabajos fundamentales en el de Catanzaro y colaboradores al que después se hará referencia y en la observación clínica de que la fiebre reumática activa de evolución prolongada sólo ocurre en quienes no se hace o se practica muy tardíamente la erradicación estreptocócica.

La acción directa del estreptococo sobre las estructuras cardíacas, a través de una bacteriemia es admitida por Rammelkamp y sus colaboradores. Sin embargo tal suposición sigue apoyándose primordialmente en los informes de Green, Collis y Thompson de 1939 y 1940 de haber encontrado estreptococos hemolíticos en las lesiones valvulares de al-

* Jefe de Servicio del Instituto Nacional de Cardiología.

gunos pacientes fallecidos con carditis reumática; pero tal hallazgo no ha sido confirmado, posteriormente.

Las substancias a través de las cuales el germen ejercita su acción patógena han de ser producto de su metabolismo o componentes de su estructura celular y hasta la fecha se tiene la siguiente información al respecto:

A. PRODUCTOS EXTRACELULARES.

1. *Estreptolisinas "S" y "O"*.

Sin capacidad antigénica la primera y con alto poder formador de anticuerpos la segunda, son producidas por los estreptococos del grupo A y también de los grupos C y G. Inyectadas por vía endovenosa a los conejos producen su muerte pero los daños cardíacos no tienen similitud con los observados en la fiebre reumática.

En 1954 Catanzaro y colaboradores impidieron la aparición de fiebre reumática con penicilina aplicada 9 días después del principio de la infección estreptocócica cuando está avanzada la formación de antiestreptolisina, en tanto que la administración temprana y sostenida de sulfamídicos no previene el desarrollo de la fiebre reumática aún cuando sí abate substancialmente los títulos de la A. E. L. circulante.

Esta observación y el hecho de que los estreptococos C y G produzcan estreptolisina sin desencadenar fiebre reumática quitan importancia patogénica a este antígeno.

2. *Estreptoquinasa*.

El más potente activador del plasminógeno para la fibrinólisis, juega importante papel en la diseminación del germen y en las características de los materiales purulentos por él producidos, existe en mayor abundancia en los grupos C y G que en el A. En menos de las dos terceras partes de los reumáticos existen títulos elevados del anticuerpo correspondiente, la antiestreptoquinasa o antiestreptofibrinolisisina.

3. *Estreptodornasas o Estreptodesoxirribonucleasas*.

Despolimerizan el ácido desoxirribonucleico y las desoxirribonucleoproteínas productoras de viscosidad de los exudados. Desde el punto de vista patogénico se encuentran en condiciones semejantes a la estreptoquinasa.

4. *Proteinasa.*

Muy importante cuando se trata de identificar los distintos tipos de estreptococos ya que en los cultivos a 37° C destruye la proteína M tipo específica, está mal estudiada en cuanto a su actividad tóxico-tisular y no parece trascendente en relación con la fiebre reumática.

5. *Leucocidina.*

Inhibidora de la fagocitosis, probablemente es idéntica a la estreptolisina O.

6. *Hialuronidasa.*

Despolimerizadora de los bien conocidos mucopolisacáridos, derivados del ácido hialurónico, tiene alto poder antigénico, constituye un verdadero factor de difusión de las infecciones en el seno de los tejidos sin papel demostrado en la patogenia íntima de la fiebre reumática.

7. *Amilasa y Lipoproteinasa.*

Muy exigua es la información acerca de estas dos enzimas a las que no puede adscribirse ningún papel patogénico en la fiebre reumática.

B. COMPONENTES CELULARES

Dos grandes grupos de sustancias deben considerarse al respecto. Las que son comunes a todas las células vivas y de las que no se conoce ninguna particularidad especial referible al estreptococo y los materiales ligados a la fisonomía biológica peculiar del germen, que son los importantes en el problema patogénico a discusión:

1. *Acido Hialurónico*

Formador de geles que sirven de cemento intercelular, fijan el agua intersticial y constituyen verdaderas barreras de difusión contra los gérmenes. Este mucopolisacárido viscoso capsular tiene trascendencia mínima en la virulencia del germen si se compara con las sustancias que después se mencionan.

2. *Proteínas "T" y "28 R"*.

No son tipo específicas, no producen anticuerpos en el humano y no se ha encontrado relación entre ellas y la virulencia del germen.

3. *Proteína "M"*

Designación colectiva para las proteínas que caracterizan a los distintos tipos del grupo "A". Intimamente ligadas a la virulencia, de alto poder antigénico confieren inmunidad específica para cada tipo e inhiben la fagocitosis. La disminución en la capacidad formadora del huésped de anticuerpos antiproteína M permite la persistencia de la infección estreptocócica.

4. *Polisacárido "C"*.

Individualiza al grupo A de estreptococos muy mal antígeno, no tiene efecto patógeno sobre los animales de experimentación cuando se le utiliza purificado. En cambio si con él y proteínas capsulares se forman moléculas complejas y se inyectan por vía intradérmica se produce inflamación con granulomas que, de modo recurrente, se mantienen activos hasta por 80 días.

II. SUSCEPTIBILIDAD.

Toda la población sufre infecciones estreptocócicas repetidas; sin embargo, aún en las zonas más castigadas por la fiebre reumática ésta no se presenta en más del 3% de las personas.

Ciertas condiciones ambientales aumentan la frecuencia de las infecciones estreptocócicas y con ellas la incidencia y prevalencia de la fiebre reumática se incrementan pero nunca se rebasa el índice:

"Fiebre Reumática-infección estreptocócica", del 3% mencionado.

En relación con esta susceptibilidad de una porción limitada de la población conviene mencionar lo que sigue:

1. Los extensos estudios estadísticos de May Wilson con familias de reumáticos en los E. U., los de índole genética de Glynn y colaboradores en Inglaterra y los de Gray así como los de Salazar Mallén y Castillo en México apuntan firmemente hacia una transmisión hereditaria de la susceptibilidad que no es aprobada por otros investigadores.

2. *Acido Ascórbico.*

Los niveles de ácido ascórbico encontrados en el plasma sanguíneo y en los glóbulos blancos no indican diferencia entre los niños reumáticos activos, los inactivos y los no reumáticos.

3. *Esteroides Adrenocorticales*

Kelley ha insistido en que en los niños reumáticos hay *insuficiencia suprarrenal relativa* ya que "excepto durante la fase inicial del padecimiento estos enfermos tienen concentraciones bajas de 17 Hidroxicorticosteroides"... con títulos elevados de HACT en la sangre y, "frente al estímulo de HACT exógeno, responden en forma similar a los normales". No se han confirmado estas observaciones de Kelley y su interpretación es debatible.

4. *Reactividad Inmunológica.*

En conjunto la población de reumáticos produce mayor cantidad de antiestreptolisina O que los individuos no reumáticos y según Harris, los reumáticos elaboran anticuerpos dirigidos contra mayor número de antígenos estreptocócicos.

En el suero de los reumáticos existen anticuerpos para antígenos miocárdicos. Recientemente se ha aislado un nuevo componente antigénico del estreptococo asociado a la proteína M. Las relaciones inmunológicas encontradas entre él y las miofibrillas y paredes vasculares hacen sostenible la hipótesis de que la gamaglobulina ligada a estos tejidos, demostrada en los corazones de reumáticos, sea de naturaleza inmune y que los estreptococos del grupo A puedan inducir la producción de auto-anticuerpos para el corazón de ciertos sujetos susceptibles, de acuerdo con las conclusiones presentadas por Kaplan en el symposium celebrado en el New York Medical Center, en noviembre del año pasado.

5. *Otros Factores.*

Glynn y colaboradores, a quienes se hizo referencia anteriormente, encontraron individuos "no secretores" en número significativamente mayor entre los reumáticos (28%) que entre los no reumáticos. Con el nombre de "no secretores", se refieren a quienes no excretan en la saliva sustancias A, B y H, de las que existen en sus glóbulos rojos.

Esta observación sugiere que el estreptococo podría encontrar en los sujetos susceptibles alguna substancia secretada en la saliva que determinaría un comportamiento distinto de la interacción estreptococo-huésped.

En resumen de lo anterior puede decirse que:

1. Ninguna de las substancias extracelulares producidas por el estreptococo ni sus componentes celulares hasta ahora estudiados permiten entender cabalmente la manera como el germen actúa sobre los susceptibles para producir fiebre reumática aún cuando algunos componentes celulares, particularmente la proteína M, el antígeno a ella ligado al que se refiere Kaplan y el polisacárido C, ofrecen halagüeñas perspectivas para el investigador.

2. Aún cuando son muy sugestivos los mecanismos patogénicos de inmunidad no pueden aceptarse como demostrados ya que:

a) La presencia de títulos más altos de anticuerpos estreptocócicos y la mayor diversidad de ellos en el reumático pueden deberse a varios factores como serían las características del germen invasor y la mayor persistencia del mismo en el huésped;

b) Los auto-anticuerpos para tejido cardíaco también se encuentran en cardiopatías isquémicas y en miocarditis no reumáticas y bien pueden ser consecuencia y no causa de la enfermedad;

c) Contrariamente a lo observado en las reacciones antígeno-anticuerpo, en la fiebre reumática no se va acortando el intervalo entre la infección bacteriana y la reacción reumática en ataques sucesivos del mal;

d) Puede evitarse la enfermedad destruyendo al estreptococo hasta 9 días después de iniciada su acción antigénica cuando ya existen abundantes anticuerpos circulantes.

Por otra parte, dentro de la obscuridad reinante en torno a la patogenia están pidiendo explicación los mecanismos que determinan:

1. La mayor frecuencia de recaídas en los primeros años que siguen a un ataque del mal.

2. Los distintos cuadros, casi sin parecido alguno, dentro del mismo padecimiento: por ejemplo la Corea de Sydenhan, las cardiopatías de lenta y larvada evolución como las que conducen a la estenosis mitral pura y al lado de ellas las pancarditis explosivas.

3. La compulsión biológica del mal a repetirse con el mismo cuadro, en cada sujeto, en las recaídas sucesivas.

Ojalá que en los próximos años se haga un poco de luz en tantos problemas o que aún sin esclarecerse, se encuentre empíricamente la forma eficaz de tratar el mal una vez desencadenado.

REFERENCIAS

1. Biro, C. E.: Algunos conceptos inmunológicos en relación con la fiebre reumática. Archivos del Instituto de Cardiología de México, 32: 331, 1962.
2. Bernheimer, A. W.: Streptolysins and their inhibitors. En Mc Carty, M.: *Streptococcal Infections*. Nueva York, Columbia University Press, 1954.
3. Catanzaro, F. J., Stetson, Ch. A., Morris, A. J. y cols.: *The Role of the Streptococcus in the Pathogenesis of Rheumatic Fever*.
4. Chávez, I.: La Fiebre Reumática. I Discusión de su etiología estreptocócica. Principia Cardiologica 3: 134, 1956.
5. Christensen, L. R.: *The Streptokinase - Plasminogen System* En: Mc Carty, M.: Op. cit.
6. Cromartie, W. J.: Reactions of connective tissue to cellular components of group A. Streptococci. "Abstracts" del Symposium titulado "The Streptococcus, Rheumatic fever and Glomerulonephritis" celebrado en Nueva York, E. U. A., en noviembre de 1962.
7. Elliot, S. D.: Streptococcal Proteinasa. En Mc Carty, M.: Op. cit.
8. Glynn, A. A., Glynn, L. E. y Holborow, E. J.: The secretor status of Rheumatic fever patients. *Lancet* 2: 759, 1956.
9. Glynn, A. A., Glynn, L. E. y Holborow, E. J.: Secretion of blood group substances in rheumatic fever: a genetic requirement for susceptibility. *British Medical Journal*, 2: 266, 1959.
10. Griffith, G. C., Moore, F. J. y cols.: The familial incidence of Rheumatic fever. I A discussion of the relationship between a positive family history and the development of rheumatic fever in individuals of military age. *American Heart Journal*, 35: 438, 1948.
11. Griffith, G. L., Moore, F. J. y cols.: The familial incidence of rheumatic fever. II. A statistical study of the familial and personal history of rheumatological fever. *American Heart Journal*, 35: 444, 1948.
12. Harris, T. N. y Harris, S.: Gel Precipitation of streptococcal culture supernates with sera of patients with rheumatic fever and streptococcal infection. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 90: 39, 1955.
13. Kaplan, M. H.: Immunological relationship of group A streptococcal cells and mammalian tissues. "Abstracts" del Symposium titulado "The Streptococcus, Rheumatic Fever and Glomerulonephritis" celebrado en Nueva York, E. U. A., en noviembre de 1962.
14. Kelley, V. C.: Studies of pituitary-adrenal hormones in children in health and disease. *Pediatrics*, 15: 1, 1959.
15. Kelley, V. C. y Ely, R. S.: Production and metabolism of adrenocorticosteroids in connective tissue disease. *Annals of The New York Academy of Sciences*, 86: 1115, 1960.

16. Lancefield, R. C.: *Cellular Constituents of Group A Streptococci concerned in antigenicity and virulence*. En: Mc Carty M.: Op. cit.
17. Mc Carty, M.: *Nature of Rheumatic Fever*. *Circulation* 14: 1144, 1956.
18. Mendoza, F. y Neri R. H.: *Epidemiología de la Fiebre Reumática*. *Salud Pública de México*, 2: 83, 1960.
19. Mortimer, E. A., Vaisman, S. y cols.: *The effect of penicillin on acute rheumatic fever and valvular heart disease*. *The New England Journal of Medicine*, 260: 101, 1959.
20. Murphy, G. E.: *Nature of Rheumatic Heart disease with special reference to myocardial disease and heart failure*. *Medicine*, 39: 289, 1960.
21. Murphy, G. E.: *The characteristic rheumatic lesions of striated and of non-striated or smooth muscle cells of the heart*. *Medicine*, 42: 73, 1963.
22. Rantz, L. A., Boisvert, P. L. y Spink, W. W.: *Etiology and pathogenesis of rheumatic fever*. *Archives of Internal Medicine*, 76: 131, 1945.
23. Salazar Mallén, M. y Castillo, F.: *Estudios sobre la genética del Reumatismo cardioarticular. I. La hipótesis de un gene recesivo*. *Archivos del Instituto de Cardiología de México*, 22: 136, 1952.
24. Schwab, J. H. y Cromatie, W. J.: *Immunological studies on a C-polysaccharide complex of group A-streptococci having a direct toxic effect on connective tissues*. *Journal of Experimental Medicine*, 111: 295, 1960.
25. Taranta, A.: *Changing clinical concepts in Rheumatic Fever*. "Abstracts" del Symposium titulado "The Streptococcus, Rheumatic Fever and Glomerulonephritis" celebrado en Nueva York, E.U.A., en noviembre de 1962.
26. Wilson, M. G.; Schweitzer, M. D. y Lubschez, R.: *Familial epidemiology of rheumatic fevers Genetic and Epidemiologic studies*. *Journal of Pediatrics*, 22: 468, 1943.
27. Wilson, M. G. y y cols.: *Immunologic and biochemical studies in infants and children with special reference to rheumatic fever. I-VIII*. *Pediatrics*, 2: 239, 242, 248, 410, 570, 1948. 4: 569, 579, 1949.
28. Wilson, M. G. y Schwitzer, M. D.: *Pattern of hereditary susceptibility in Rheumatic fever*. *Circulation* 10: 699, 1954.