

Trabajo del Laboratorio de Cirugía Experimental
del Colegio de Francia

Reumatismo crónico experimental en el mono cinocéfalo ⁽¹⁾

por

George Alexandresco, Marie Lautier y R. Lautier

En el II Congreso Internacional del Reumatismo (Lieja, 1930), dos de nosotros publicamos los resultados obtenidos por la inoculación en los animales de laboratorio (ratas blancas, ratón blanco, cobaya y mono cinocéfalo) de diplostreptobacilos aislados de la sangre de los enfermos atacados de reumatismo articular agudo.

Hemos logrado obtener en nuestros animales con un porcentaje importante, ya manifestaciones clínicas en todo comparables a aquellas que constituyenu la sintomatología del reumatismo articular agudo humano, ya las complicaciones viscerales habitualmente observadas en los sujetos atacados de reumatismo agudo. El inicio de nuestras investigaciones anatomo-patológicas nos ha permitido observar en nuestros animales lesiones comparables al nódulo de Aschoff, considerado universalmente como la lesión, si no obligatoria, al menos característica de la infección reumática.

Las vías de inoculación elegidas habían sido las vías subcutánea, intra-articular,

intraperitoneal, bucal o intravenosa. Hemos utilizado ya la forma bacilar, ya la forma diplocócica del diplostreptobacilo del reumatismo. Para la descripción exacta de nuestros procedimientos de inoculación véase el texto íntegro de nuestra comunicación aparecida en "*Acta Reumatológica*" de 1930 y en "*Art Médical*" número 128, 30 noviembre de 1932.

Uno de nuestros monos, cinocéfalo papión o mono 9 (observación III núm. 174, de nuestra nomenclatura general) después de inoculación, el 14 de Febrero de 1930, por vía bucal mediante una raza bacilar (bacilo de Achalme) del diplostreptobacilo del reumatismo, presentó, un mes después de la inoculación, el cuadro perfecto de un ataque de reumatismo articular agudo. El hemocultivo hecho durante el curso de la fase aguda de la afección nos permitió aislar un diplococo procedente de la transformación morfológica "in vivo" del germen del reumatismo inoculado.

Esta raza diplocócica cultivada por uno de nosotros ha sido utilizada para seguir nuestras investigaciones sobre la etiología del reumatismo, y en particular para la determinación de la realidad del parentesco

(1) Comunicació VIII Congrès de Meiges i Biòlegs de llengua Catalana.

posible entre el reumatismo articular agudo y el reumatismo crónico.

Esta cuestión, que puede parecer secundaria a algunos, o ser resuelta, a priori, por la negativa para otros, nos ha parecido dominar en realidad todo el problema del reumatismo. Para responder con hechos experimentales a la afirmación sin pruebas de los que, haciendo caso omiso de las enseñanzas de la clínica y de los maestros de la medicina del siglo pasado, niegan de una manera absoluta la posibilidad de cualquier relación entre el reumatismo articular agudo y el reumatismo crónico, nos hemos impuesto una técnica que, evitando al máximo toda causa de error, nos permita, sin embargo, obtener el resultado que nos habíamos propuesto.

Abandonando los caminos combatidos por nuestros antecesores que, en gran número, han logrado producir, sobre todo en los conejos, el reumatismo crónico, hemos tenido empeño en utilizar como sujeto de experiencia el mono cinocéfalo, que según han demostrado las investigaciones de Sergio VORONOFF, tiene un organismo bastante cercano al del hombre a propósito para suministrar el material necesario para el injerto testicular.

A fin de ponernos en condiciones experimentales tan perfectas como sea posible, hemos inoculado el germen aislado por hemocultivo de la sangre del mono 9, que después de la absorción de una forma bacilar del diplostreptococo reumático, había presentado todos los signos clínicos de una crisis de reumatismo articular agudo con complicaciones viscerales mortales.

Para obtener, según nuestras previsiones, el reumatismo crónico, hemos tenido empeño en realizar las condiciones de la infección humana espontánea, teniendo en cuenta los bellos trabajos de ROSENOW sobre la *infección focal*. Habiéndonos en-

señado la clínica que el tejido de la amígdala palatina era un lugar de predilección para el microbio del reumatismo, hemos elegido la inoculación intra-amigdalina.

La historia clínica del animal escogido como sujeto de experiencia demuestra que nuestra técnica está al punto: he aquí la observación detallada:

Mono 18. — Homodrias macho, adulto, en buen estado, de un peso de 10 kg. 700 grs., capturado en 1928.

Inoculación el 15 de mayo 1930: inyección en pleno tejido de las dos amígdalas, de una cantidad total de $3/4$ de centímetro cúbico, de una suspensión en agua destilada, dosificada en 500 millones de gérmenes por c. c., del cultivo en caldo de 24 horas, centrifugado, del diplococo aislado por hemocultivo, durante su vida, del mono 9, inoculado el 14 de febrero de 1930.

Ninguna consecuencia clínica apreciable: animal aparentemente bien de salud durante los primeros meses después de la inoculación.

Sin embargo, el 14 de junio 1930, se le ha hecho una toma de sangre para investigaciones sobre los grupos sanguíneos en las diversas razas del mono e investigaciones sobre la V. S. Esta se encuentra muy acelerada, signo de que el organismo del animal era el asintó de un proceso inflamatorio en evolución, consecutivo a su inoculación. Su V. S. era normal antes de la experimentación.

Durante el mes de enero de 1931, el animal está aislado en una caja especial a causa de su estado de delgadez y de debilidad. Rápidamente el animal se vuelve tan débil, que no puede ya trepar. Su apetito permanece, sin embargo, excelente.

La aparición de un ligero edema submaxilar hace necesario su aislamiento completo en el hospital anexo al laboratorio, al principio del mes de mayo siguiente. Allí se observa que el animal adelgaza cada vez más y que presenta edema marcado en la cara, labios y cuello. Este edema es móvil, blanco blando, depresible. Observando los movimientos del mono vemos que se mueve difícilmente y que las dos articulaciones de la rodilla, sobre todo la izquierda, están semianquilosadas, que el mo-

vimiento de extensión en particular está muy limitado y no parece sobrepasar de una amplitud de 45.º.

Examen clínico. — Ante la persistencia de este estado, un examen completo del animal se hace preciso. Para este examen el animal es fijado en la tabla de observación el 28 de mayo de 1931.

Se observa el edema de la cara y del cuello con sus caracteres antes descritos. La delgadez de este mono es extrema, la piel es flácida y seca. Los pelos son raros, erizados y blandos. El tejido celular subcutáneo es muy reducido, los músculos están atrofiados e hipotónicos. Las cuerdas tendinosas son muy visibles alrededor de las articulaciones.

Los salientes óseos de las dos rodillas son muy visibles y un poco hipertrofiados, sobre todo en la rodilla izquierda. Sus movimientos pasivos son reducidos y las masas periarticulares muy atrofiadas, a nivel del cuádriceps en particular.

Las articulaciones metatarsofalángicas de los dedos gordos de los pies están deformadas con movimientos pasivos limitados. La movilización pasiva deja percibir crujidos múltiples.

Con relación al aparato circulatorio se observa un pulso muy rápido, 154 pulsaciones por minuto, arritmico. Las modificaciones de la situación y de las dimensiones del corazón son difícilmente apreciables: La percusión, en efecto, no permite precisar la superficie del área cardíaca y la palpación no revela nada de particular.

Los ruidos cardíacos son bien precisos, pero se percibe de vez en cuando un ligero soplo mesosistólico. La auscultación confirma y precisa la arritmia observada por la palpación del pulso humeral, y permite determinar sus caracteres particulares: La taquicardia es permanente (154 pulsaciones por minuto), pero cesa súbitamente por momentos. El ritmo es entonces muy lento (50 a 60 pulsaciones por minuto). Estos períodos de bradicardia son entrecortados por series de extrasístoles rápidas y agrupadas o por raros extrasístoles aislados, esporádicos.

El examen de la garganta presenta una amígdala izquierda roja y de grueso volumen.

La orina no revela nada de particular, fuera de una cantidad notable de albúmina.

El examen de la sangre hecho el mismo día permite observar un retículo fibroso muy fino

y laxo: Los hematíes se disponen en filas de monedas muy cortas e irregulares. La coagulación de la sangre es rápida (3 minutos y medio).

La sedimentación de los hematíes es lenta y regular. La sangre es puesta en cultivo en diferentes medios aerobios y anaerobios.

El hemocultivo es débilmente positivo al cabo de 8 días. El examen microscópico del cultivo obtenido muestra algunas formas raras diplocócicas Grampositivas. Las siembras ulteriores del cultivo primitivo permiten recuperar, con todos estos caracteres bacteriológicos, la raza diplocócica inoculada al animal.

Posteriormente a este examen el mono adelgaza rápidamente, pierde el apetito y muere la tarde del 3 de junio de 1931.

La necropsia es hecha inmediatamente después de su muerte.

Protocolo necrópsico:

1.º *El examen exterior* no revela nada de nuevo que en el examen clínico del 28 de mayo de 1931 no se hubiera observado.

2.º *El examen de la cavidad torácica* permite observar que las pleuras están libres, relucientes, sin adherencias ni líquidos. Los pulmones son de un blanco rosado, muy distendidos, con vesículas dilatadas; hay enfisema en los bordes anteriores y en la base. La consistencia del tejido pulmonar es blanda; su elasticidad está disminuída.

En corte no presenta nada de particular.

Los ganglios tráqueobronquiales están hipertrofiados y antracósicos. La tráquea está normal.

Al nivel de la faringe existe una hipertrofia de las dos amígdalas, sobre todo de la izquierda, que forma un relieve visible en la entrada de la faringe. Esta amígdala presenta numerosas criptas profundas, cuyo fondo está lleno de una masa blanquecina.

La mucosa faríngea es rugosa y de coloración gris-rosácea. Alrededor de las amígdalas y en el tejido perifaríngeo existen gran número de ganglios simpáticos, blanco-amarillentos, movibles, teniendo unas dimensiones variadas desde la de un grano de maíz hasta la de una nuez.

Examen del corazón. — El pericardio, fibroso está libre en su superficie externa. La cavidad pericárdica distendida por unos 60 c.

c. aproximadamente de líquido amarillo turbio, conteniendo focos fibrosos. Las hojas parietales y viscerales del pericardio son deslustradas y hacia la base del corazón se observan depósitos de aspecto gelatinoso, friables y fácilmente desgarrables.

El miocardio es flácido, pálido, de color de hoja muerta, con depósitos grasosos abundantes en la superficie, bajo la hoja visceral del pericardio.

El volumen del corazón está aumentado: los dos ventrículos participan en este aumento de volumen. Las cavidades están relativamente poco dilatadas: hay hipertrofia cardíaca mejor que dilatación. Los músculos papilares son pálidos y un poco retraídos.

El endocardio parietal no presenta nada de particular. El endocardio valvular de la mitral, un poco retraído, tiene sus bordes más espesos. No hay nada notable en el lado de la aorta y de las válvulas sigmoideas.

3.º *El examen de la cavidad abdominal* presenta una serosa peritoneal muy vascularizada, deslustrada en parte. El gran epiploon, casi sin señales de grasa, está retraído hacia el colon. En la parte declive de la cavidad abdominal, existen aproximadamente 100 c. c. de un líquido amarillo claro. Hay una infiltración gelatinosa del tejido celular sub-peritoneal.

El hígado está disminuído de volumen, friable, de coloración roja-amarillenta. Existen algunas placas fibrosas en su superficie convexa. La vesícula biliar está distendida.

El bazo es pequeño, duro, aprisionado por adherencias friables; la pulpa se dislucera fácilmente.

Los riñones han disminuído de volumen. El izquierdo tiene una forma redondeada; y el derecho forma de judía. La cápsula se destaca fácilmente. La zona cortical es pálida y relativamente reducida. La zona medular presenta una intensa congestión de las pirámides.

El estómago y el intestino tienen solamente sus mucosas un poco rojizas.

Las placas de Peyer están muy hipertrofiadas. Sobre el mesenterio, sobre todo sobre la porción correspondiente a la parte terminal del ileon, existen numerosos ganglios linfáticos blandos, de aspecto gelatinoso y de tamaño muy variable, llegando a adquirir el tamaño de una judía. Se ven también ganglios de igual aspecto y de igual tamaño sobre el borde

de inserción del mesenterio, así como también en el tejido celular retroperitoneal. Por transparencia se observa sobre el mesenterio una red linfática muy junta, enteramente ocupada por pus líquido blanquecino.

La cisterna de Pecquet está extremadamente dilatada, así como el canal linfático abdominal y torácico hasta su desembocadura en la vena subclavia.

4.º *El examen de la cavidad del cráneo*, da pocos datos interesantes: Las meninges y la superficie del cerebro están simplemente congestionadas.

El peso del cerebro es de 145 gramos.

Se han separado secciones de los diferentes órganos del animal, hechas con el fin de unificar estudios anatomopatológicos, que serán objeto de publicaciones ulteriores.

En resumen, la inoculación reumática del mono núm. 18 fué hecha a nivel de las amígdalas, utilizando una raza diplocócica aislada por hemocultivo, en vida, del mono núm. 9, que después de inoculación de una raza bacilar de diplostreptobacilo reumático, había presentado los síntomas, las complicaciones y las lesiones anatomo-patológicas del reumatismo articular agudo.

Este mono núm. 18, trece meses después de la inoculación, murió, después de haber presentado todos los signos del reumatismo crónico de *emblée*, con complicaciones miocárdicas terminales. De la sangre de este animal hemos podido aislar, en vida, la raza diplocócica que le habíamos inoculado.

Como resultado del conjunto de nuestras experiencias sobre el reumatismo, hemos respondido a todas las exigencias de los postulados de Koch: Hemos demostrado, en efecto, que el germen diplostreptobacilar que es posible, con una técnica correcta aislar de la sangre de los enfermos atacados de reumatismo articular agudo, es el agente etiológico del reumatismo articular agudo, ya que es capaz de reproducir

en el mono cinocéfalo, en particular, la enfermedad reumática y de que es posible recuperar del animal inoculado el germen utilizado.

Este mismo germen inoculado a otro mono cinocéfalo, en condiciones de experimentación convenientes, reproduce el cuadro clínico del reumatismo crónico de *emblée* y puede ser aislado del organismo del animal inoculado.

La posibilidad de reproducir con un mismo germen, siguiendo distintas variantes en el modo de inoculación, sea el reumatismo articular agudo, sea el reumatismo crónico de *emblée*, permite llegar a la conclusión de la unidad etiológica posible de estas dos manifestaciones patológicas, que algunos quisieran considerar como consistentemente extrañas una de la otra, a pesar de la enseñanza clínica y de las investigaciones del laboratorio.

RESUM

Per tal d'estudiar el problema de l'etiologia del reumatisme crònic els autors practiquen experimentalment inoculacions del germen (aïllat per hemocultiu de la sang d'un mono) que des-

prés de l'absorció d'una forma bacil·lar del diploestrep·tococ reumàtic havia presentat signes clínics d'una crisi de reumatisme articular agut amb complicacions viscerals mortals. El mono presenta un reumatisme crònic amb complicacions miocàrdiques finals. Els autors proven així la identitat etiològica del reumatisme agut i crònic.

RÉSUMÉ

Pour étudier l'étiologie du rhumatisme chronique, les auteurs ont inoculé un singe avec un germe obtenu par hémoculture du sang d'un autre singe, lequel avait souffert, après avoir absorbé une forme bacillaire du diploestrep·tococcus rhumatismal, une crise de rhumatisme articulaire aigu avec des complications viscérales mortelles. L'animal inoculé présentait un rhumatisme chronique avec des complications du myocarde. Les auteurs démontrent ainsi l'identité du rhumatisme aigu et chronique.

SUMMARY

In order to study the etiology of chronic rheumatism the authors inoculate a monkey with a germ obtained by hemoculture from the blood of another monkey, which, after absorbing a bacillar form of the rheumatic diploestrep·tococcus, had suffered a crisis of acute rheumatism with fatal visceral complications. The animal inoculated presented chronic rheumatism with fatal complications of the myocardium. The authors prove thus the etiological identity of acute and chronic rheumatism.