

LESIONES ANATOMOPATOLOGICAS EN LAS OREJUELAS AURICULARES DE PACIENTES OPERADOS POR ESTENOSIS MITRAL*

CARLOS M. ORBEGOZO RODRÍGUEZ

INTRODUCCION

Desde que fue posible la operación de comisurotomía, en pacientes portadores de estenosis mitral, se han podido realizar exámenes biopsicos en segmentos de órganos que antes sólo eran estudiados en el material necrópsico. Como consecuencia se ha venido obteniendo una serie de nuevos conocimientos sobre diversos aspectos anatomopatológicos que, en ocasiones, significan un cambio radical en los puntos de vista clásicos.

Tal lo ocurrido con los resultados obtenidos del estudio de las orejuelas auriculares izquierdas de pacientes con enfermedad reumática, portadores de estenosis mitral.

No sólo hemos aprendido que, en contra de lo que se creía, hay una alta incidencia de lesiones reumáticas a nivel de la orejuela sino lo que es más importante, lesiones reumáticas consideradas como activas ocurren en pacientes que, clínicamente, y de acuerdo con el criterio establecido para juzgar la actividad reumática (fiebre, leucocitosis, velocidad de sedimentación acelerada, etc.), son considerados en periodos de inactividad o, en su defecto, en estados de franca regresión.

Este hallazgo es de enorme trascendencia en la interpretación patogénica del reumatismo cardíaco y en general para la interpretación patogénica en Patología.

(*) Tesis presentada para obtener el título de Bachiller en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, 1961.

El hecho que, en nuestro medio, se realicen con bastante frecuencia intervenciones quirúrgicas de comisurotomía nos ha dado la oportunidad de poder estudiar segmentos de orejuela auricular izquierda.

De esta manera, se han reunido una serie de 52 especímenes biopsicos en los cuales se han realizado un estudio sistemático similar a los realizados en otros países.

Hemos creído de interés el presentar la experiencia respecto a las lesiones reumáticas encontradas en la orejuela-biopsia que fueron enviadas al Instituto de Anatomía Patológica del Hospital Arzobispo Loayza, estudio que se inicia en Julio de 1955.

Un primer análisis de los casos iniciales de esta serie fue presentado en el año 1956 (5) y en el año 1958 (43).

MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado 52 biopsias de orejuelas auriculares izquierdas procedentes de pacientes portadores de estenosis mitral, de los cuales 44 pertenecen al sexo femenino y 8 al sexo masculino. La edad fluctuó entre los 12 y 51 años de edad.

Todos fueron considerados clínicamente sin signos de actividad reumática en el momento de la intervención quirúrgica o en su defecto en franca atenuación de la actividad reumática.

El segmento obtenido para el estudio anatomopatológico corresponde a la orejuela que mide, por término medio, de 4.5 cm. a 2.5 cm. en su diámetro mayor.

Además, en cada caso se hizo biopsia de pericardio parietal y biopsia de pulmón (lígula), cuyo estudio no ha sido incluido en el presente trabajo.

El apéndice auricular fue fijado en formol al 10% por espacio de 12 horas y después fue seccionado en su totalidad, obteniéndose de seis a doce fragmentos para la inclusión.

Los cortes fueron coloreados primeramente con Hematoxilina-Eosina (H-e). Después se usaron coloraciones especiales de Azul de Toluidina, Van Gieson, Hematoxilina Ácido Fosfotúngstico de Mallory, Periodic Acid Schiff y PAS - Alcian Blue.

RESULTADOS

Las lesiones que se han analizado en las orejuelas auriculares izquierdas son las siguientes:

(1) Nódulos de Aschoff; (2) infiltrado inflamatorio inespecífico; (3) imbibición mucóide o basofilia; (4) alteraciones del colágeno; (5) necrosis de las fibras musculares; (6) hipertrofia de las fibras musculares; (7) fibrosis; (8) trombosis; (9) lesiones vasculares; (10) otras alteraciones.

El nódulo de Aschoff.— Es considerado actualmente por la mayoría de autores, como elemento característico y patognomónico de reumatismo. La identificación del nodulillo reumático es sencilla, tanto en primeros estadios, en su período granulomatoso plenamente desarrollado como en los estadios de curación. No han merecido mayor atención ciertos agregados celulares algo dispersos que no tenían el aspecto monocitoide.

Se acepta que el nódulo de Aschoff tiene un ciclo de desarrollo que pasa por los siguientes períodos:

a) Período Primitivo.— Donde se puede advertir variable grado de edema, hinchazón y degeneración fibrinoide del colágeno.

b) Período Granulomatoso.— (Figs. 1 y 2) Caracterizado por la necrosis franca del tejido conjuntivo, la cual ocupa, usualmente, el centro del nodulillo, presencia de células de tipo histioide una veces tomando el aspecto de "ojo de buho", otras veces semejando células a cuerpo extraño. Presencia de células de Anitschkow llamado también reticulocito miocárdico o histiocito cardíaco. Además, es frecuente encontrar linfocitos, células plasmáticas y leucocitos polimorfonucleares en diverso número, ya sea constituyendo el nódulo o alrededor de él.

Las células de Anitschkow son consideradas como el principal constituyente de los elementos de reacción cardíaca hacia la agresión y es particularmente notable en el nódulo reumático que ha llegado a llamársele célula de Aschoff. (21)

Gross y Ehrlich (23) reconocen varios aspectos de los nódulos de acuerdo a la extensión del proceso proliferativo, por la presencia de células características y su disposición en relación al tejido conjuntivo circundante alterado; así ellos describen: 1.— El nódulo con degeneración fibrinoide central abundante y grandes y numerosas células de Aschoff. 2.— Nódulos con células sinciales en la zona inmediata a la necrosis, ("disposición coronaria") y escasa degeneración fibrinoide. 3.— Nódulos de variedad mosaico, caracterizado porque los elementos celulares están distribuidos más o menos uniformemente con las fibras colágenas que, de acuerdo a Gould, (21) es el tipo más frecuente de encontrar.



FIGURA 1.— Dos nódulos de Aschoff en el endocardio con necrosis fibrinoide, células de tipo histioide (células de Aschoff), miocitos de Anitschkow. Obsérvese la necrosis de las fibras musculares lisas. Coloración : H. E.

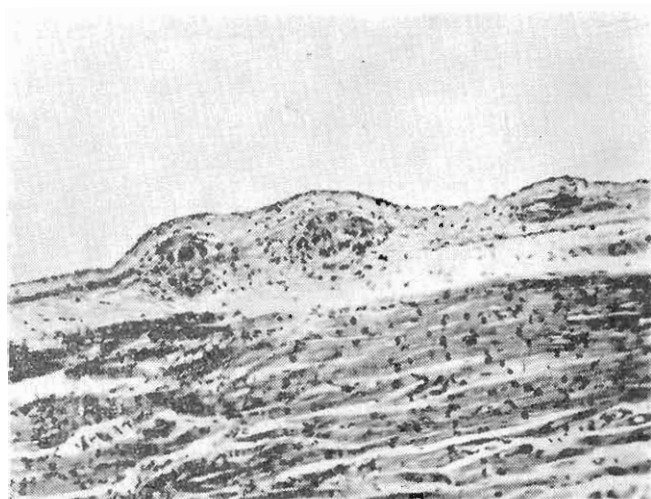


FIGURA 2.— Numerosos nódulos formando una banda continua en el endocardio. Coloración H. E.

c) Período de Curación.— En el cual hay verdaderas cicatrices en los sitios donde se formaron y desarrollaron los Nódulos de Aschoff.

En nuestro estudio hemos podido observar la mayoría de estas lesiones. Las formas granulomatosas son de forma elíptica o redondeada estando localizadas, en la mayoría de los casos, en el endocardio profundo. Las localizadas en pleno miocardio generalmente adoptan una posición paravascular (Fig. 6). Dentro de un variado grado de necrosis, alteración del colágeno y edema, y, distribuidas en focos, se encontraron las células de tipo histiocitario o "monocitoide" de núcleo grande bien coloreado o algo pálido, membrana nuclear nítida de curso regular o ligeramente deformada, citoplasma usualmente con bordes desflecados que toma un tinte hematoxilínico y no la coloración eosinófila de los histiocitos vistos en otras lesiones (Células de Aschoff).

En algunos casos fue posible identificar células histioides grandes multinucleadas, ya sea en la forma característica de "células buho", o con numerosos núcleos que le daban una apariencia de célula a cuerpo extraño. (Fig. 5).

También estaban presentes en estos nódulos, pequeño número de linfocitos, ocasionales leucocitos polimorfonucleares y células plasmáticas. Asimismo, se pudo identificar miocitos de Anitschkow en número variable; estos elementos no se encuentran fuera del corazón (55).

En pleno centro de los nódulos de Aschoff o alrededor de ellos se observó diverso grado de alteración de las fibras colágenas, edema, tumefacción, fragmentación y menor número, verdadera necrosis del tipo fibrinoide con cierta refringencia al microscopio corriente como es descrito usualmente.

La casuística permite ver en algunos especímenes un reducido número de nódulos de Aschoff aislados en franca regresión y en otros, presencia de numerosos nodulillos formando una banda continua íntimamente adheridos en el endocardio profundo a manera de rosario, lo que nos indica la gravedad de la lesión (Fig. 2).

Es de importancia tener presente que estas lesiones se ven perfectamente localizadas en el subendocardio, unas veces lesionando las fibras musculares lisas que en forma interrumpida se encuentran en el endocardio cuando previamente no se hallan alteradas. Asimismo, es posible ver nódulos de Aschoff que lesionan el músculo cardíaco en sus proximidades a cuyo nivel las fibras colágenas se hacen más notorias y están obviamente alteradas, demostradas por las coloraciones de Van Gieson y la Heniatoxilina ácido fosfotúngstico de Mallory.

Nuestra incidencia de nódulos reumáticos es alta comparada con series publicadas por otros investigadores y es que el criterio adoptado

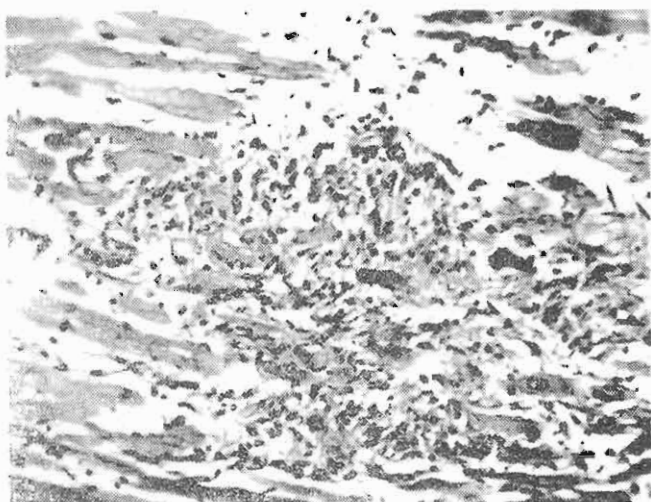


FIGURA 3.—Nódulo de Aschoff en el miocardio, destruyendo las fibras musculares. Alrededor, infiltrado inflamatorio a linfocitos, polinucleares y algunos eosinófilos. Coloración H. E.



FIGURA 4.—Arteriola situada en el límite entre el miocardio y epicardio, mostrando numerosas nódulos de Aschoff que necrosan las fibras musculares lisas y entre las cuales se ve material fibrinóide. Coloración H. E.

para su evaluación se basa en el hecho que el nódulo de Aschoff no tiene una estructura estática, sino que pasa por diferentes estadios y ellos han sido considerados.

En el examen histológico de las 52 orejuelas se ha encontrado 44 casos (84.61%) con nódulos de Aschoff.

Del total de casos positivos 41 mostraron lesiones localizadas en el endocardio y 24 en el miocardio y solamente un caso mostró lesión granulomatosa específica en el epicardio, acompañado de lesiones de la misma naturaleza en el endocardio.

Mostraron una distribución, tanto en el endocardio como en el miocardio, 20 casos y sólo en dos orejuelas las lesiones estaban confinadas al miocardio.

La alta incidencia de nódulos de Aschoff del presente estudio comparada con la de otros autores se ve en la Tabla 1.

TABLA 1. Datos comparativos de la incidencia de nódulos de Aschoff

Autor	Casos	Con nódulos de Aschoff	%
Pinniger, 1951	15	6	67 %
Biork, 1952	18	8	44 %
Kuschner, 1952	11	4	36 %
Sabiston, 1952	43	32	74 %
Janton, 1952	88	14	16 %
Thomas, 1953	40	22	55 %
Enticknap, 1953	71	29	41 %
McKeown, 1953	53	24	45 %
Decker, 1953	183	83	45 %
Luse, 1954	77	32	41.6 %
Denst, 1954	75	21	28 %
Elster, 1954	15	9	60 %
Clark, 1955	78	39	50 %
Chávez, 1955	100	57	57 %
Manchester, 1955	35	13	37.1 %
Tedeschi, 1955	400	75	18.8 %
Hartleb, 1958	81	43	53 %
Lannigan, 1959	175	103	55.67 %
Murphy, 1960	81	60	75 %
Presente Serie	52	44	84.61 %

Infiltrado inflamaiorio inespecífico.— La reacción inflamatoria que se presenta frecuentemente es de carácter inespecífico y está constituida preferentemente por células mononucleares a predominio de linfocitos, en menor número polimorfonucleares y células plasmáticas y muy escasos eosinófilos. Estos elementos de reacción inflamatoria a menudo acompañan de manera satélite a los nódulos de Aschoff. Frecuentemente se les encuentra en forma difusa en todo el miocardio.

Encontramos un caso con un infiltrado severo a polimorfonucleares en el miocardio.

El proceso inflamatorio ha sido analizado minuciosamente obteniéndose los siguientes resultados: de los 52 casos, 51, o sea el 98%, mostraban evidencias de infiltrado inflamatorio en cualquiera de las tres capas constituyentes de la orejuela. El endocardio estaba comprometido en 40 casos (76.92%); el miocardio en 48 (94.30%) y el epicardio en 40 casos (76.92%). Se encontró el proceso inflamatorio conjuntamente en las tres capas en 30 casos o sea el 57.69%.

Imbibición mucoide o basofilia.— Esta alteración de la sustancia fundamental se observa como un cambio en el cual el tejido conectivo toma con mayor avidez los colorantes básicos, aunque en otras áreas es posible ver que el tejido intersticial se encuentra edematoso, hinchado, aislando las fibras musculares miocárdicas las cuales se encuentran más separadas que lo usual.

Esta apreciación puesta de manifiesto con las coloraciones de hematoxilina-eosina, fue confirmada por la coloración metacromática del Azul de Toluidina con la cual la sustancia alterada toma una coloración violeta; su detección se realizó inmediatamente después de la tinción puesto que, con el tiempo, los tejidos se decoloran. Se ha notado que las preparaciones coloreadas con P. A. S. son más estables (33).

La metacromasia de la sustancia fundamental fue también frecuente en nuestro material y se observa con caracteres nítidos, en el endocardio y subendocardio, bien acompañando a los nódulos de Aschoff, donde adquieren un aspecto reticular, como mallas, o bien tienen un carácter granular. También es posible observarlo en el miocardio, alrededor de los vasos o en el espesor de ellos.

Esta alteración, conocida también como edema mixomatoso, basofilia de la sustancia fundamental o sustancia hematoxilínica intersticial, actualizada por Clark y Anderson (8) y estudiada hace dos años por Lannigan (33) se presentó en 44 casos (84.61%) de nuestra serie. Con mayor frecuencia se halla en el endocardio 80.76% (42 casos); muestra-

ron el cambio en el miocardio 35 casos (67.30%) y solamente un caso mostró esta alteración en el pericardio visceral.

Alteración del colágeno.— Se han observado diversas alteraciones de las fibras colágenas. Estas consisten en fragmentación, eosinofilia, y otras veces en un cambio granular del tejido colágeno. Asimismo se ha visto en las lesiones granulomatosas que el colágeno, especialmente el situado en el centro del nódulo de Aschoff, tiene una refringencia especial que visto en el microscopio polarizado muestra una birrefringencia positiva aún en las lesiones de aspecto granular (33). Esto lo hemos verificado.

Es corriente encontrar la alteración del colágeno en el subendocardio aún sin la presencia de los nódulos de Aschoff, en menor número en el miocardio generalmente confinados en los nódulos de Aschoff paravasculares. En el epicardio las lesiones encontradas son muy insignificantes.

Se utilizaron coloraciones especiales para estudiar el colágeno. Con el método de Van Gieson el colágeno colorea usualmente de rojo pudiéndose advertir, frecuentemente, la fragmentación de las fibras colágenas, la tumefacción en áreas, en forma completamente desordenada, a veces con pequeñas masas amorfas, principalmente en los nódulos de tipo granulomatoso.

Las fibras colágenas normales se tiñen de rojo intenso pero las fibras lesionadas mostraron cambios en la coloración tales como, disminución del tinte rojizo o coloración un tanto amarillo anaranjada.

El método de la hematoxilina ácido fosfotúngstico de Mallory demuestra que, en el colágeno alterado o, en otra palabra, en la necrosis fibrinoide hay un componente que es fibrina la cual tiñe intensamente de azul y es visto generalmente en el subendocardio y en los nódulos de Aschoff bien constituidos, tomando un aspecto reticular o fibrilar.

El P. A. S. demostró ser positivo más intensamente a nivel de los nódulos.

Con la coloración de Van Gieson se ve que las fibras colágenas aumentan alrededor de los nódulos de Aschoff como medio reparativo de las fibras lesionadas tanto del músculo liso como del miocardio propiamente dicho.

En los trombos antiguos la coloración de Van Gieson demuestra fibras colágenas y fibrina tanto en los trombos recientes como en la superficie de los trombos antiguos.

Los diversos grados de alteración del colágeno alcanzan un porcentaje de 65.38% o sea que se han observado en 34 casos de los cuales 16 (30.78%) también mostraban alteración en el miocardio. No se observa este cambio en el epicardio.

Siempre que la alteración estaba en el miocardio el cambio también se encontraba en el endocardio. Necrosis fibrinoide franca constituían los nódulos de Aschoff, característicos, que ha servido para considerarlos como activos.

Necrosis de las fibras musculares.— Se han considerado dos clases de necrosis: Primero, la necrosis que sufren las fibras musculares lisas situadas en el subendocardio y segundo, la necrosis de las fibras musculares del miocardio propiamente dicho.

Las fibras musculares lisas más comprometidas se encuentran alrededor de los nódulos de Aschoff o en pleno nódulo reumático (Fig. 3), que hace imposible algunas veces dilucidar si las células monocitoides provienen del tejido conjuntivo o resultan de la agresión de las fibras musculares en sí, por lo cual toman ese aspecto.

Las lesiones iniciales del músculo cardíaco se aprecian por la pérdida de la estriación detectada por la coloración de la hematoxilina ácido fosfotúngstico de Mallory; en otros casos la necrosis es tan intensa que sólo quedan restos celulares especialmente alrededor de los nódulos de Aschoff lo cual hace sospechar que la alteración es consecuencia de la expansión del granuloma y en otros casos por agresión misma de la enfermedad. En el presente estudio la proporción de necrosis es mayor en el miocardio.

Se han observado 32 casos (61.53%) con necrosis de las fibras musculares, de los cuales 22 estaban localizados en el endocardio y 27 casos (51.92%) en el miocardio.

No ha podido establecerse una correlación entre la necrosis muscular del subendocardio y del miocardio propiamente dicho, pero frecuentemente estaba asociada con la presencia de nódulos de Aschoff situados en el endocardio o en el miocardio. Se ha visto que la lesión puede ser unicelular o tomar grupos de fibras musculares en las proximidades del subendocardio profundo.

Hipertrofia de las fibras musculares.— Este tipo de alteración que se presenta en todos los casos, está caracterizado por el crecimiento del núcleo y de la fibra muscular en grado variable. La cantidad de fibras musculares disminuye en relación con otros corazones que no presentan esta alteración.

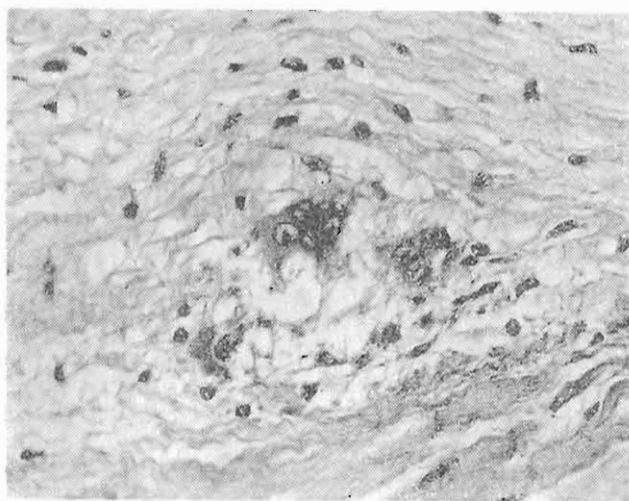


FIGURA 5.— A mayor aumento, la Fig. 4 mostrando un nódulo de Aschoff donde se ven células "monocitoides" y células gigantes multinucleadas, con núcleos semejando "ojo de buho".



FIGURA 6.— Numerosos nódulos reumáticos dispuestos en forma paravascular. Obsérvese también otro nódulo necrosando las fibras musculares; hipertrofia nuclear. Coloración H. E.

Se ha dividido la hipertrofia, desde el punto de visto subjetivo y teniendo en cuenta el tamaño nuclear, en tres grados:

Grado I.— Cuando el agrandamiento nuclear es ligero.

Grado II.— Cuando el agrandamiento nuclear es moderado.

Grado III.— Cuando el agrandamiento nuclear es marcado.

Estas apreciaciones se han verificado simplemente con la coloración de hematoxilina-eosina.

De acuerdo a la clasificación se ha observado hipertrofia de Grado I en 18 casos (34.61%), hipertrofia de Grado II en 19 casos (36.58%), e hipertrofia de Grado III en 15 casos (28.84%).

Fibrosis.— Esta lesión que compromete principalmente el endocardio se manifiesta por engrosamiento discontinuo. El engrosamiento fibroso, fácilmente demostrado por la coloración de Van Gieson, es más marcado en los casos que mostraban trombosis antigua o reciente.

Excluyendo la fibrosis de los trombos, esta lesión estaba presente en 36 (69.23%) de los 52 casos. El endocardio estaba comprometido en 34 casos (65.84%), el miocardio en 4 casos (7.69%) y sólo un caso mostró tal alteración en el epicardio.

Generalmente la fibrosis del miocardio (Fig. 7) se asocia también a la fibrosis del endocardio. El epicardio que presentaba esta alteración se acompañaba de engrosamiento marcado del pericardio parietal. Asimismo, un caso presentaba lesiones evidentes de arterioesclerosis con depósitos de calcio en el endotelio.

Trombosis.— Solamente han sido considerados los trombos que formaban cuerpo con el endocardio, es decir, los que estaban íntimamente adheridos. Fueron considerados como organizados cuando en ellos se encontraba tejido de granulación y variable grado de fibrosis.

Todos los casos de trombosis reciente estaban asociados a trombosis antigua y su estructura revelaba fibrina y elementos formes de la sangre.

Frecuentemente se pudo advertir que por debajo de los trombos había infiltrado inflamatorio crónico en el endocardio y subendocardio. La coloración metacromática del Azul de Toluidina fue positiva en los trombos y en todo sector de endocardio engrosado.

Hay 8 casos (15.38%) que muestran trombosis ya sea antigua o más o menos reciente. Se ha encontrado una estrecha relación entre

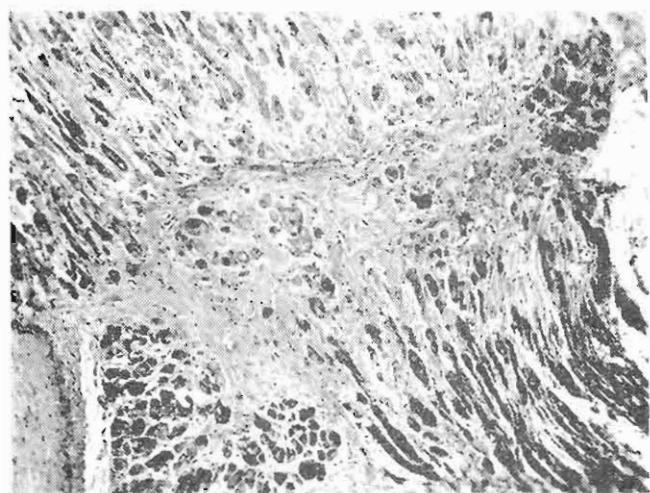


FIGURA 7.—Se ven bandas de tejido conjuntivo-fibroso que delimita y lesiona las fibras musculares. Nótese la hipertrofia de las fibras musculares miocárdicas. Coloración H. E.

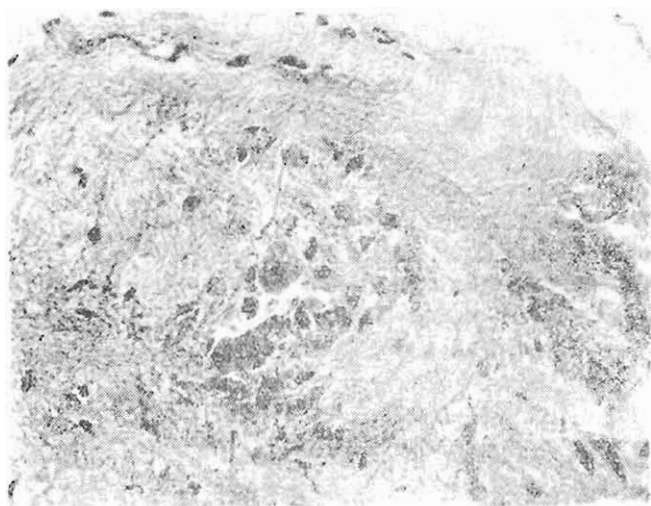


FIGURA 8.— Nódulos de Aschoff en el espesor del endocardio. Coloración H. E.

la fibrosis del endocardio y la presencia de trombosis, más ninguna relación con la incidencia de nódulos de Aschoff.

Lesiones vasculares.— Las alteraciones vasculares consisten de engrosamiento de la capa endotelial arteriolar cuyas células se ven muy altas, asimismo se puede observar engrosamiento de toda la pared, hipertrofia de las fibras musculares con agrandamiento del núcleo, hialinización y, en algunos casos, presencia de verdaderos granulomas de Aschoff con necrosis de las fibras musculares, formación de células monocitoides tipo Aschoff y células gigantes multinucleadas (Fig. 4 y 5), otras veces fue posible ver infiltrado linfocitario en el espesor de la pared. En un caso la lesión correspondía evidentemente a engrosamiento de la pared por cambios arterioescleróticos.

La casuística presente revela 13 casos (25%) con alteraciones vasculares y el caso con nódulos de Aschoff en el espesor de la pared estaba asociado a nódulos reumáticos en el endocardio.

COMENTARIO

Del estudio realizado en el material, se han obtenido interesantes resultados. Así, se ha encontrado una alta incidencia de nódulos de Aschoff y esto se debe en primer lugar a que la orejuela-biopsia ha sido incluida en su totalidad, procedimiento que da mayor oportunidad para encontrar las lesiones cuando éstas son poco numerosas, aunque Lannigan (33) da poca importancia al número de bloques obtenidos de cada biopsia, pero, en nuestro estudio hemos comprobado que puede faltar el nódulo en algunos bloques y estar presente en otros. En segundo lugar, la edad de los pacientes en su mayoría por debajo de los 39 años es un factor que favorece el hallazgo de mayor número de nodulillos de Aschoff, pues es bien conocido que su incidencia disminuye con la edad (8, 37, 38, 440), y en este sentido nuestra serie es en cierto modo seleccionada. La incidencia de nódulos de Aschoff y la edad promedio se expresa en la Tabla 2, sin embargo, estudios realizados en material necrópsico (4, 25, 45) establecen que, si bien se acepta que es más frecuente en jóvenes no es tan común encontrarlo en personas de edad avanzada, principalmente por encima de los 40 años.

La distribución de los nódulos de Aschoff de acuerdo a la edad, agrupados por décadas, se puede ver en la Tabla 3 y en ella podemos

observar que es casi de regla encontrar lesiones específicas por debajo de los 29 años, y que su incidencia disminuye con la edad, aunque otros autores no encuentran esta relación (39).

TABLA II. Incidencia de nódulos de Aschoff y la edad promedio

Autor	Casos	Con Nódulos de Aschoff	%	Edad Promedio
Manchester	35	13	37.1 %	36.5
Clark	78	39	50 %	35
Luse	77	32	41.6 %	34.5
Presente Estudio	52	44	84.61%	31.5

De otro lado, se han considerado todos los tipos de nodulillos, esto es, no sólo las lesiones francamente activas con necrosis fibrinoide sino también aquellos nodulillos maduros con variable cantidad de fibrosis o en involución, puesto que, las manifestaciones del reumatismo no son estáticas y el diverso grado de necrosis fibrinoide puede ser achacable a las diferentes fases por las que pasa la lesión. Este ha sido el criterio tenido en cuenta para contar todos los nodulillos y es diferente al estudio que realizó Tedeschi (53), el cual, sobre un apreciable número de casos encuentra una baja incidencia de lesiones específicas.

La incidencia y severidad de los nódulos de Aschoff se ve en la Tabla 4.

En los cortes histológicos observados en el material no hemos encontrado lesiones que nos permitan pensar que los nódulos de Aschoff provienen directamente de las fibras musculares lisas o estriadas como actualmente sostiene Murphy (42), basado en experiencias en conejos inyectando estreptococo hemolítico del grupo A, en sus observaciones de orejuela auricular izquierda obtenido de pacientes que fue-

TABLA III. Distribución de los nódulos de Aschoff de acuerdo a la edad

Década	Nº Pacientes	Con Nódulos de Aschoff	%
10 — 19	4	4	100 %
20 — 29	21	19	90.4 %
30 — 39	18	15	83 %
40 — 49	5	3	60 %
50 — 59	1	0	0 %
Total	49	41	83.6 %

TABLA IV. Incidencia y severidad de los nódulos de Aschoff

Grados	Endocardio		Miocardio		Epicardio	
Leve	19.2 %	10	40.4 %	21	1.9 %	1
1 — 3						
Moderado	32.6 %	17	9.6 %	5		—
4 — 10						
Severo	26.9 %	14	0 %	—		—
11.						
Total	78.7 %	41	50.0 %	26	1.9 %	1

ron sometidos a la comisurotomía mitral y en el material de autopsia. Realmente las ilustraciones de su trabajo son convincentes comparando las lesiones de sus experimentos con las lesiones de la orejuela y material necrópsico cuyos resultados morfológicos son idénticos; en

ellos se ven formaciones de sincicios semejantes a los que se ven en los nódulos de Aschoff interpretados por Murphy como células que proliferan del sarcolema, o bien imágenes en que se ve la transición e inclusión de las fibras musculares lisas y estriadas, modificadas, semejando a las células de tipo histioide conocidas como células de Aschoff con idénticas características tintoriales y morfológicas.

Pero si se considera que las células características del nódulo de Aschoff tienen afinidades tintoriales semejantes a las fibras musculares, demostradas por las coloraciones de Van Gieson, P. T. H., hemos observado que el P. T. H. no ayuda en forma satisfactoria para llegar a una conclusión y más todavía, resulta deficiente (33). La coloración de Van Gieson muestra con bastante claridad los contornos nucleares y citoplasmáticos; pero, si bien las fibras musculares se tiñen de amarillo lo mismo que los elementos celulares del nódulo de Aschoff tampoco esto es concluyente, pues tomando como ejemplos granulomas o cuerpo extraño se han realizado coloraciones de Van Gieson, pudiéndose advertir que los elementos histiocitarios del granuloma se colorean de idéntica manera que las células monocitoides o aquellas de aspecto sinsicial.

Wachstein (56), ha sugerido que la histoquímica de la dehidrogenasa succínica puede ser de ayuda para la identificación de estructuras derivadas del miocardio ya que, en corazones sanos se encuentra reacción positiva de esta enzima; pero, asimismo Wachstein y Meisel (57), han demostrado que las fibras musculares cardíacas desintegradas en el infarto miocárdico no dan esta reacción de coloración enzimática, y la reducción de esta actividad enzimática se puede apreciar aún después de pocas horas de producido el infarto, en las fibras musculares que no mostraron cambio significativo con las técnicas rutinarias. De aquí se deduce que no es tan fácil dilucidar concluyentemente el problema del origen de los nódulos de Aschoff.

Murphy, por último, recalca la importancia de reconocer la naturaleza miogénica de las lesiones reumáticas específicas en la orejuela auricular y en todo el corazón para la mejor comprensión de la Fisiología Patológica y la falla cardíaca en el reumatismo. Sin embargo del estudio de nuestra serie podemos explicar la Fisiopatología y la insuficiencia cardíaca desde otros puntos de vista, tales como los cambios en la estructura de la sustancia fundamental que hace de ella un medio desfavorable al metabolismo miocárdico; el infiltrado inflamatorio que si bien en la mayoría de los casos es de tipo crónico en algunos ejemplos, como en el caso N° 10, biopsia 15495 de un paciente de 20

años, revela una severa infiltración a polinucleares. Asimismo, las alteraciones degenerativas de las fibras musculares estriadas pueden tener importancia en la explicación de la falla miocárdica.

Aparentemente no hay una relación entre la presencia de nódulos de Aschoff y la frecuencia de imbibición basófila del tejido conectivo; en algunos casos la presencia de nodulillos reumáticos no se acompaña de alteración del tejido conectivo, la explicación de este fenómeno se debería que los pacientes fueron tratados y respondieron de manera favorable a la acción de las drogas empleadas.

En cuanto a que la orejuela represente un área del corazón favorecido por las lesiones reumáticas, sólo podemos decir que dos pacientes mujeres fallecieron después de la operación por accidentes no achacables al reumatismo. En una de ellas se practicó la autopsia y la orejuela reflejaba las mismas lesiones que en cualquier otra parte del corazón. Esto está de acuerdo a la mayoría de autores (8, 13, 33, 39, 42, 53, 56), aunque un menor número de autores no encuentran esta correlación (2, 32, 54).

La especificidad de los nódulos de Aschoff está ampliamente aceptada (2, 5, 6, 7, 8, 12, 21, 23, 27, 33, 34, 42, 53) y aún Kirch (27) sobre la base de los estudios de Fahr, estableció que los nódulos de Aschoff son lesiones específicas que no ocurren en otra enfermedad y deben ser separados de otras lesiones como aquellos vistos en la fiebre escarlata. Gould (21), dice además, que el típico cuerpo de Aschoff en su período granulomatoso plenamente desarrollado es tan específico para el reumatismo como lo es el tubérculo para la tuberculosis.

No compartimos la opinión de aquellos que niegan tal especificidad (17, 49, 50) los cuales agregan que en la orejuela no indicarían actividad reumática.

El infiltrado inflamatorio aunque puede representar reacción reumática no es de por sí diagnóstico y de aquí que se le considera inespecífico, diferente al significado del nódulo que sí es característico de reumatismo cardíaco.

Como se ha podido apreciar hay una alta incidencia, en nuestro material, de proceso inflamatorio de importancia. Aunque no puede establecerse del todo la importancia que debe merecer esta lesión debemos comparar con el estudio realizado por W. Thomas, J. Averill, B. Castleman y Bland quienes encuentran en 40 casos de pacientes muertos con Fiebre Reumática un 95% (38) con inflamación a linfocitos y monocitos y un 23% (9) con inflamación a neutrófilos y eosinófilos.

El infiltrado inflamatorio en nuestra serie frecuentemente se asocia a trombosis ya sea reciente o antigua como Clark y Anderson publican en su estudio, que se interpretan como lesiones secundarias o reaccionales a la formación del trombo.

Excluyendo la metacromasia de los trombos la basofilia de la sustancia fundamental es una lesión también frecuente, sin embargo, tampoco se la considera específica de reumatismo y puede ser vista tanto en el mixedema, en la degeneración del cartilago, como en los casos alterados por la hipertensión (8) o, como supone Lannigan (33), es posible que el cambio mucóide esté asociado también a la uremia.

Se han verificado estudios acerca de los efectos de la autólisis de la sustancia hematoxilínica intersticial y se han establecido diferencias entre los especímenes necrópsicos y las biopsias (33), pero se acepta en conclusión la metacromasia de la imbibición basófila como dependiente de la presencia de polisacáridos sulfatados (8,33), los cuales estarían más en relación con el proceso reumático mismo. Sin embargo, de 8 casos que no mostraban lesiones de Aschoff 7 presentaban cambio basofílico de la sustancia fundamental, es así como se plantea el interrogante de que si la basofilia puede estar relacionada con el incremento de la tensión sobre las paredes auriculares como consecuencia de la estenosis mitral o se deba a la actividad reumática sostenida.

La posibilidad de que la basofilia de la sustancia fundamental en el material quirúrgico se deba a manipulación necesaria para su remoción ha sido descartada (8).

La necrosis fibrinoide indudablemente representa una mayor gravedad de la injuria reumática y ello está relacionado estrechamente con la infección estreptocócica focal, vista en las experiencias llevadas a cabo en conejos (28-42) y producto de la observación clínica y de laboratorio (7-9), los cuales son referidas como hipersensibilidad bacteriana (36).

La necrosis fibrinoide de las fibras colágenas se encuentra en diferentes lesiones y enfermedades orgánicas y su composición también es diferente, de allí que su detección con las coloraciones recomendadas no sea del todo satisfactoria. Sin embargo, a la luz de los conocimientos actuales se sabe que la fibrina es un componente integral del material fibrinoide (1-18-19).

Según Altschuler y Angevine (1), la formación del fibrinoide proviene de la precipitación de los polisacáridos ácidos contenidos en la sustancia fundamental del tejido conectivo. El agente precipitante en

algunos ejemplos es probablemente una proteína alcalina derivada de la necrosis del tejido o la interacción del tejido con un agente injuriante.

Es posible también que la fibrina se deposite en íntima asociación con las fibras colágenas por la conversión del fibrinógeno intersticial a fibrina "in situ", presumiblemente como resultado de una reacción inflamatoria en un área determinada (19). Sin embargo, las concentraciones altas de fibrinógeno y trombina solas, o adicionadas con proteínas plasmáticas tienen capital importancia en la formación de fibrina como lo demuestra Gitling (19).

Lannigan (33), no ha encontrado el componente fibrino-afín en las lesiones estudiadas. La dificultad para detectar la fibrina en el fibrinoides con las coloraciones rutinarias puede ser salvada por el método de anticuerpos fluorescentes específicos, pues es más sensible que las coloraciones convencionales de la fibrina (19).

Según Gitling la reacción positiva de la fibrina se relaciona con la forma de fibrina insoluble en úrea y las reacciones negativas están relacionadas con la forma de fibrina soluble en úrea.

La injuria reumática de las fibras musculares es sumamente interesante en la explicación del origen miogénico de los nódulos de Aschoff (57). Como dijimos anteriormente las ilustraciones son magníficas y convincentes, a pesar que es conocido que en los ataques fatales y agudos de Fiebre Reumática cardíaca las lesiones recientes de las fibras musculares lisas y estriadas, o de las paredes vasculares a menudo ocurren con pequeña o ninguna proliferación nuclear y más todavía en otras condiciones, la injuria en las fibras miocárdicas es tan aguda que da lugar a lesiones degenerativas o francamente necróticas con pequeña o ninguna reacción proliferativa del núcleo.

Kirschner y Howie (28), en sus trabajos experimentales en conejos, no han encontrado, a pesar de la lesión miocárdica, ilustraciones semejantes a las obtenidas por Murphy.

Creemos que esta lesión asociada a las otras puede explicar satisfactoriamente la insuficiencia cardíaca que suelen presentar los pacientes o al menos tiene mucho que ver con ella.

Nuestras observaciones nos permiten solamente establecer que la necrosis se produciría por efecto de la lesión injuriante directa de la fibra muscular o por expansión del nódulo de Aschoff, siendo muy significativo también la presencia de leucocitos polimorfonucleares y monocitos a nivel de la reacción específica y en forma difusa en todo el miocardio.

Indudablemente que la hipertrofia de las fibras musculares se explica por la estenosis mitral que aumentando la presión en la aurícula

izquierda determina la dilatación y secundariamente la hipertrofia de las fibras miocárdicas.

En todos los casos en que se ha realizado el cateterismo cardíaco se ha podido demostrar el aumento de la presión tanto en la aurícula izquierda como en el tronco de la pulmonar, a excepción de un caso. Llama la atención el no encontrar una relación estrecha entre la magnitud del aumento de la tensión y el grado de hipertrofia del miocardio. Es posible que el agrandamiento de las fibras musculares disminuye en forma relativa el aporte sanguíneo a esta parte del corazón, produciendo alteraciones consiguientes asociadas a la estenosis mitral misma. Al parecer esta lesión viene a corroborar los resultados obtenidos por Ellis y colaboradores (16), en los cuales el grado de estenosis mitral y el cambio vascular pulmonar no es estrecha o correlaciona exactamente, ni con el grado de insuficiencia de los pacientes, ni con el decremento del flujo cardíaco o con el incremento en la presión pulmonar, aunque encontró una tendencia general a existir tales correlaciones.

Una clasificación de los grados de estenosis mitral en relación con la presión pulmonar ha sido hecha por Chávez (7) la cual adaptamos a nuestro estudio:

I	Presión Sistólica Pulmonar	Ligera	31 a 40 mm.
II	" "	Mediana	41 a 70 "
III	" "	Fuerte	71 a 100 "
IV	" "	Extrema	101 a 170 "

Se ha encontrado en nuestro estudio lo siguiente:

Grado	I,	P. S. P.	Ligera :	5 casos
"	II,	P. S. P.	Mediana :	7 "
"	III,	P. S. P.	Fuerte :	2 "

Pero fatalmente no se ha podido establecer una correlación entre el grado de hipertensión en el tronco de la pulmonar y el grado de hipertrofia miocárdica.

Respecto a la trombosis se sugiere que en algunos casos el engrosamiento endocárdico es el resultado de la organización del trombo (33). Frecuentemente en los trombos organizados hay infiltrado inflamatorio crónico con gran cantidad de fibroblastos, viéndose que el proceso organizante no se extiende dentro del subendocardio como también ha sido observado por Lannigan. Sin embargo, a este nivel el exuda-

TABLA V. Incidencia de alteraciones asociadas

INFILTRADO INFLAMATORIO INESPECIFICO	BASOFILIA			ALTERACION DEL COLAGENO			NECROSIS MUSCULAR		HIPERTROFIA MUSCULAR		FIBROSIS			TROMBOSIS		LESIONES VASCULARES		OTRAS LESIONES	
	END	MIO	EPI	END	MIO	EPI	END	MIO	END	MIO	I	II	III	END	MIO	EPI	REC	ANT	
%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
76.92	92.30	76.92	80.76	67.30	1.92	65.38	30.78	42.30	51.92	34.61	36.58	28.84	65.38	7.69	1.92	3.84	15.38	25	5.76
(40)	(48)	(40)	(42)	(35)	(1)	(34)	(16)	(22)	(27)	(18)	(19)	(15)	(34)	(4)	(1)	(2)	(8)	(13)	(3) *

(*) 1.— Miocarditis Granulomatosa

(") 2.— Pericarditis Tuberculosa

(") 3.— Pericarditis Granulomatosa

do inflamatorio es más intenso sin llegar a formar lesiones específicas. Se sostiene que la localización profunda del exudado y la presencia de organización activa dentro del trombo se correlaciona más con el proceso organizante y no con la actividad reumática (33).

No se ha encontrado ninguna relación entre las lesiones reumáticas específicas y la formación de trombos, semejantes al hallazgo de otros autores (51); además, un caso no mostraba en ninguna de las capas de la orejuela nódulos de Aschoff. Decker, Janton y Sabiston opinan que la trombosis estaría relacionada con varios estados del proceso reumático.

Resultados diferentes se han obtenido y han sido publicados acerca de una correlación entre fibrilación auricular y la formación de trombos (16 - 22 - 32 - 40 - 53).

Referente a las alteraciones vasculares, es bastante conocido que la injuria reumática se manifiesta también en las paredes vasculares, muchas veces con igual intensidad a las observadas en otras partes del corazón.

Por último, merece especial mención otras alteraciones que en forma incidental resultaron hallazgos insospechados. Estas lesiones asociadas son: miocarditis granulomatosa, un caso de pericarditis tuberculosa y otra pericarditis granulomatosa.

Indudablemente estas lesiones complican el cuadro anatomopatológico del reumatismo cardíaco de alguna manera.

La incidencia de alteraciones asociadas a los nódulos de Aschoff se publican en un cuadro aparte (Tabla 5).

CONCLUSIONES

1ª— Se presenta el estudio microscópico de 52 orejuelas izquierdas obtenidas en el curso de la comisurotomía mitral.

2ª— En ninguno de los pacientes se encontró signos de actividad reumática en el momento de la operación, desde el punto de vista clínico y de laboratorio.

3ª— De los 52 casos, 8 procedían de varones y 44 de mujeres; las edades fluctuaban entre los 12 y 51 años y la edad promedio era de 31.5 para los dos sexos.

4ª— Los nódulos de Aschoff han sido encontrados en 44 casos, lo que equivale al 84.61%. Comparado con los resultados de otros autores es el porcentaje más alto que se ha obtenido. Se discute la probable explicación de esta diferencia.

5ª— Lesiones reumáticas específicas tanto activas como cicatrizales, están presentes en pacientes que habían sido considerados desde el punto de vista clínico y de laboratorio, como inactivos.

6ª— No se ha obtenido evidencia concluyente como para pensar que los nódulos de Aschoff se derivan de la injuria en las fibras musculares lisas y estriadas.

7ª— Se discute la posibilidad de que la imbibición basófila de la sustancia fundamental, el infiltrado inflamatorio inespecífico y la necrosis de las fibras musculares asociadas a la presencia de nódulos de Aschoff tengan significado en la explicación de la insuficiencia cardíaca.

8ª— En forma incidental, resultaron hallazgos asociados tres lesiones: un caso de pericarditis tuberculosa, un caso de miocarditis granulomatosa y un caso de pericarditis granulomatosa.

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

1. Altshuler, Ch., H. and Angevine, D. M.: Histochemical Studies on the Pathogenesis of Fibrinoid.
2. Anderson, W. A.: Pathology; Third Edition. Pág. 443, 1957.
3. Angrist, A. A.; Oka M.; Nakao, K. and Marquis, J.: Studies in experimental endocarditis I. Production of valvular lesions by mechanisms not involving infection or sensitivity factors. *Am. J. Path.* 36/2 (181-1199). 1960.
4. Appel, S. B. and Kossmann, C. E.: Rheumatic Heart Disease in patients over 60 years of age. *J. A. M. A.* 146: 1474-1478. 1951.
5. Arias Stella, J. y Molina Scippa: Incidencia de lesiones reumáticas en las orejuelas auriculares de pacientes operados por estenosis mitral en el Hospital Loayza de Lima. *Anales del Décimo Congreso Peruano de Cirugía.* Marzo, 1956.
6. Björk, G., Winblad, 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: 325-332; 1952.

7. Chávez, I.; Vaquero, M.; Mendoza F.: Estudio de 100 casos de enfermos de estenosis mitral sometidos a la comisurotomía y previamente cateterizados. Arch. Inst. Card. México. 25: 291-334, 1955.
8. Clark, R. M.; and Anderson, W.: Rheumatic activity in auricular appendages removed at mitral valvuloplasty. Am. J. Path.; 31: 809-819; 1955.
9. Chávez, I.: Vida y muerte de las cardiopatías reumáticas. Posibilidad de una campaña universal de prevención. Trabajo presentado en el V Congreso Panamericano de Cardiología celebrado en La Habana, en Noviembre de 1956.
10. Checareva, G. A. (Arkh. Patol. 1960, 22/5 (58-64) Illus. 6): Morfologic of the mitral valve commissures in rheumatic affections. Russian Text. Excerpta Médica General Path. and Path. Anat. Vol. 3. Nº 11. Sect. V. Pág. 862. Nov. 1960.
11. Costero, I.; Barroso, G.; Moguel, K.; Chevez, A.; Monroy, G. and Contreras, R.: Rheumatic Lesions in Patients Treated with Cortisone. I with special reference to endomyocarditis. Arch. Inst. Cardiol. México. 28/2; 155-173. 1958.
12. Dalldorf, F. G.; and Murphy, G. E.: Relationship of Aschoff Bodies in Cardiac Atrial appendages to the Natural History of Rheumatic Heart Disease. Am. J. Path. Vol. 37; Nº 5. 1960.
13. Decker, J. P.; Hawn, C. V. and Robbins, S. L.: Rheumatic "activity" as judge by the presence of Aschoff Bodies in auricular appendages of patients with mitral stenosis. I. Anatomic aspects. Circulation, 8; 161-169. 1953.
14. Ellis, L. B.; Bloomfield, R. A.; Graham, G. K.; Greenberg, D. C.; Hultgren, H. N.; Kraus, H.; and Taylor, J. A.: Studies in mitral stenosis. I. A correlation of physiologic and clinical findings. A. M. A. Arch. Inst. Med.; 88: 515-531, 1951.
15. Elster, S. K. and Wood, H. F.: Studies of C. reactive protein in patients with rheumatic heart disease. I. Lack of correlation between C-reactive protein and Aschoff bodies in left auricular biopsies. Am. Heart. J. 50, 706-714. 1955.
16. Ellis, L. B.; Harken, D. E. and Black, H. A.: A clinical study of 1000 consecutive cases of mitral stenosis two to nine years after mitral valvuloplasty. Circulation. 19: 803-820. 1959.
17. Enticknap, J. B.: Biopsy of the auricle in mitral stenosis. Brit. Heart. J. 15: 37-46. 1953.
18. Gitling, D.; Graig, J. M.; and Janeway, Ch. A.: Studies on the nature of fibrinoid in the collagen diseases. Am. J. Path. Vol. 33. Nº 1; 55-77; 1957.
19. Gitling, D. and Graig, J.: Variations in the staining characteristics of human fibrin. Am. J. Path. Vol. 33, Nº 6, 267. 1957.
20. Glenn, F.: The surgery of acquired heart disease. Bull. New York Acad. Med. 33: 523-551, 1957.
21. Gould, S. E.: Patología del Corazón. Texto. 658-714. Edición de 1956.
22. Graham, G. K.; Taylor, J. A.; Ellis, L. A.; Greenberg, D. J. and Robbins:

- A correlation of post-mortem findings with the clinical course of the disease in one hundred one cases. *A. M. A. Arch. of Int. Med.* 88: 532-547. 1951.
23. Gross, L. and Ehrlich, J. C.: Studies in the miocardial Aschoff bodies: I. Descriptive clasification of lesions. II. Life, cicle, sites of predilection and relation to clinical course of rheumatic fever. *Am. J. Path.* 10: 467; 10: 489. 1934 (Citado por Murphy).
 24. Hartleb, O.; Michel, D. and Herbst, M.: Zur Bedeutung der Aschoffschen Knötchendes Aktivitätskriterium bei Mitralstenosen. *Excerpta Médica. Gen Path an Bath Anat. Vol. 12. Sect. V* pag. 18; 1959.
 25. Janton, O. H.; Glover, R. P.; O'Neill, T. J. E., and Froi, G. F.: Results of the surgical treatment for mitral stenosis; analysis of one hundred consecutive cases. *Circulation.* 6: 321-333. 1952.
 26. Kaufmann, P. and Poliakoff, H.: Studies on aging heart. I. The pattern of rheumatic heart disease in old age. (*A Clinical Pathological Study*). *Ann. Int. Med.* 32: 889-904, 1950.
 27. Kirch, E.: Pathologie des Herzeus. *Ergebn. Allg. Path. u path. Anat.* 22: 1-206 (Citado por Saphir). 1927.
 28. Kirschner, L. and Howie, J. B.: Rheumatic like lesions in the heart of the rabbit experimentally induced by repeated inoculation with hemolitic streptococci *J. Path. and Bact.* 64, 367-377. 1952.
 29. Koletsky, S.: Microscopics lesions of the atrial endocardium in chronic rheumatic heart disease. *Am. Heart J.* 29: 739. 1945.
 30. Krymskii, L. D.: Pathological Anatomy of the complications and causes of Death after commissurotomy. (Russian Text). *Grund. Khir* 1959 (25-30). *Excerpta Médica. General Path and Path. Anat. Vol. 13, Nº 11. Sect. V. Nov. Pág. 862.* 1960.
 31. Kosma, C Jaffe, R. and Jaffe, W. G.: Estudios de auto-anticuerpos en miocarditis alérgica experimental. *Revista latinoamericana de Anatomía Patológica. Vol. II. Nº 2.* 1958.
 32. Kuschner, M.; Ferrer, M. I. Harvey, R. M. and Wylie, R. H.: Rheumatic carditis in surgically removed auricular appendages. *Am. Heart. J.* 43: 286-292. 1952.
 33. Lannigan, R.: The rheumatic process in the left auricular appendages. *J. Path and Bact.* 77: 49-62. 1959.
 34. Ling, J. Wang, L. and Kuo, S. Y. (*Chin. Med.*) 1959, 79/1 (4-18): Lesions of auricular appendages in Rheumatic Heart Disease. I. Normal histology of auricular appendages. II. Rheumatic Lesions of the left auricular appendages. *Excerpta Médica. Vol. 13. Nº 10 Sect. V. Oct.* 1960.
 35. Lewis, B. M.; Gorlin, R.; Houssay, H. E. J.; Haynes, F. W.; Dexter, L.: Clinical and Phisiological Correlations in Patients with mitral stenosis. *A. Heart. J.* 43. 2. 291-334. 1955.
 36. Long, D. A.: The pathogenesis of rheumatic fever. *Lancet, Lond.* 266: 6810. 6. March 54.

57. Luse, S. A.; Rusted, I. E.; and Edwards, J. E.: Aschoff bodies in surgically resected left auricular appendages and elsewhere in the heart in mitral stenosis. *Lab. Invest.*, 3, 483-494. 1954.
38. Manchester, B.; Scotti, T. M.; Reynolds, M. L. and Dawson, W. H.: Aschoff bodies in the left auricular appendages of patients with mitral stenosis Clinic pathologic study, including post-operative follow-up. *A. M. A. Arch. Int. Med.* 95, 231-240. 1955.
39. McKeown, F.: The auricular appendages in mitral stenosis. *Brit. Heart. J.* 15; 433-438. 1953.
40. McNeeley, W. F.; Ellis, I. B.; and Harken, D. E.: Rheumatic activity as judged by the presence of Aschoff bodies in auricular appendages of patients with mitral stenosis. II. Clinical aspects. *Circulation*, 8, 337-344. 1953.
41. Moore, R. A.: *Texto de Anatomía Patológica*. Primera Edición. Pág. 789. 1944.
42. Murphy, G. E.: Nature of rheumatic disease, with special reference to myocardial disease and heart failure. *Medicine*, 39, 289-384. 1960.
43. Orbegoso, C. Arias Stella, J. y Molina, M.: Hallazgos anatómopatológicos en orejuelas auriculares de pacientes con estenosis mitral sometidos a válvuloplastia. Trabajo presentado al Primer Congreso Peruano de Cardiología. Nov. 1958.
44. Pani, K. C.; Wagner, B. M. and Shapiro, S. H.: Serological, Electrophoretic and Histological Observations in Mitral commissurotomy patients. *Am. J. Med. Sc.* 1958 236/5 Excerpta Médica. Vol. 13. Nº Sect. V. Enero de 1960.
45. Ribbert, H. y Hamperl, H.: *Tratado de Patología General y Anatomía*. Sexta Edición. 273.
46. 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. Heart. J.*, 50, 912-920. 1955.
47. Rothschild, M. A.; Kugel, M. A.; and Gross, L.: Incidence and significance of active infection in cases of rheumatic cardiovalvular disease during the various age periods. *Am. Heart J.* 9, 586-595. 1933.
48. Sabiston, D. C. Jr.; and Follis, R. H. Jr.: Lesions in auricular appendages removed at operations for mitral stenosis of presumed rheumatic origin. *Bull. John Hopkins. Hosp.*; 91, 178-187. 1952.
49. Saphir, O.: The Aschoff nodule, editorial. *Am. J. Clin. Path.* 31: 534, 1959.
50. Saphir, O.: *A text on Systemic Pathology*. Vol. 1. 49, 1958.
51. Scire, F. and Actis-Dato, A.: Reperti istologici nelle auricole amputate in corso di valvulotomia mitralica (su 200 casi). *Minerva Cardioangiologica* (Torino) 1959. 7/2 (69-74). Excerpta Médica. Vol. 13; Nº 5, Sect. V. May. 1960.
52. Soloff, L. A.; Zatuchni, J.; Janton, O. H.; O'Neill, T. J. E. and Glover, R. P.: Reactivation of rheumatic fever following mitral commissurotomy. *Circulation*, 8, 481-493. 1953.

53. Tedeschi, C. G.; Wagner, B. M. and Pani K. C.: Studies in rheumatic fever. I. The clinical significance of the Aschoff Bodies based on morphologic observations. *A. M. A. Arch. Path.* 60, 408-422. 1955.
54. Thomas, W. A.; Averill, J. H.; Castleman, B.; and Bland, E. F.: The significance of Aschoff Bodies in the left atrial appendages. A comparison of 40 biopsies removed during mitral commissurotomy with autopsy material from 40 patients dying with fulminating rheumatic fever. *New England J. Med.*; 249. 761-765. 1953.
55. Toth, F.: Problem of the so-called myocytes. *Excerpta Médica*. 17. 1959.
56. Wachstein, M.; In Discussion: On muscle cells, Aschoff bodies and cardiac failure in rheumatic heart disease, by Murphy, G. E. *Bull. New York, Acad. Med.* 35-649 (Citado por Murphy) 1959.
57. Wachstein and Meisel, E.: Succinic dehydrogenase activity in myocardial infarction and induced myocardial necrosis. *Am. J. Path.* 353 1955.