

**Hace 50 años**  
Revista Clínica Española

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Depósito Legal M. 56 - 1958.

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO  
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXXVI

15 DE ENERO DE 1960

NUMERO 1

## REVISIONES DE CONJUNTO

### CONCEPTO DE LAS COLAGENOSIS (\*)

J. VILLAR CASO.

Profesor Adjunto de la I Clínica Médica Universitaria de Sevilla.

Catedrático: Prof. J. LEÓN CASTRO.

Cuando MULLER, en 1835, definía el tejido conjuntivo como "bindegewebe" adscribiéndole la modesta significación de un tejido de sostén, estaba muy lejos de imaginar la profunda transformación que en el conocimiento del mismo habría de operarse transcurrido un siglo al asignársele una alta categoría funcional y al abrirse como fruto de la misma un nuevo capítulo de la Patología inquietante y lleno de sugerencias. Fruto de tal avance en nuestros conocimientos nos permite saber actualmente que las células cebadas son el sitio de origen de la heparina, la histamina y con grandes probabilidades el ácido hialurónico. A las células cianófilas se les atribuye por muchos la elevada misión de producir gamma-globulinas y posiblemente anticuerpos. Hoy conocemos que el fibroblasto es una verdadera célula secretora y que las fibrillas de reticulina en determinadas circunstancias biológicas llegan a poseer actividad metabólica, permitiendo el paso de ciertas sustancias entre las células, los vasos y el epitelio, y cuando esta actividad metabólica se extingue se transforman en colágenas. Conocemos también cómo en la sustancia fundamental están produciéndose continuamente transformaciones químicas: los mucopolisacáridos intervienen en la elaboración, transporte y destrucción de numerosas sustancias químicas, que son necesarias para la vitalidad de los tejidos, transformaciones que llevan a la sustancia fundamental a adquirir una gran plasticidad, pudiendo ser influenciada por factores diversos, hormonas, enzimas, etc., y expresándose esta actividad por el juego de una función de polimerización y otra de depolimerización; por la primera pierde fluidez y se hace más o menos impermeable, y por la segun-

da, al producirse una destrucción de las sinapsas y una reducción de las cadenas glucoproteídicas, aumenta la permeabilidad, con lo que se facilita el paso de materiales nutritivos y el desarrollo de reacciones químicas diversas. Al bosquejar este breve cuadro del significado funcional, que en los últimos años ha adquirido el tejido conjuntivo, no puede desconocerse que ASCHOFF al establecer su concepto del "Sistema metabólico reticuloendotelial" coloca la primera piedra en este camino de revalorización del sistema conjuntivo.

Esta revalorización funcional del tejido conjuntivo ha dado origen a la iniciación de un nuevo capítulo de la Patología lleno de sugerencias, muy posiblemente de errores y ausente, hasta la actualidad, de un objetivo conocimiento de los factores patogénicos que en su determinismo intervienen. Nos referimos al grupo de procesos que KLEMPERER, POLLACK y BAEHR, en 1942, definieron como "colagenosis" o "enfermedades difusas del colágeno", en un principio limitado a los siguientes procesos: lupus eritematoso generalizado, esclerodermia generalizada y dermatomiositis, límites desbordados en los últimos años, al incluir bajo esta denominación un gran número de procesos, hasta ser designados por SIGUIER, con exquisita gracia francesa, "maladies vedettes". El propio KLEMPERER, creador de este concepto, y para él solo aplicable a aquellos procesos en los que existe una alteración de la sustancia intercelular del mesénquima, por lo que prefiere, en el año 1955, sustituir la expresión "enfermedades del colágeno" por "enfermedades del tejido conjuntivo" o "enfermedades del mesénquima" más apropiadamente, sale al paso de las exageraciones cometidas con la siguiente frase: "Sugiriendo el término de enfermedades del colágeno nos hemos hecho responsables del deplorable uso de este término como un diagnóstico colectivo para enfermedades oscuras... No es un término aplicable al diagnóstico y no define, ciertamente, los procesos morbosos de las enfermedades así reunidas. La integración por otros autores de la angéitis obliterante, la colitis ulcerosa, las incompatibilidades sanguíneas, la hipertensión arterial maligna, priva al término de enfermedades del colágeno la mayor parte de su significación". En efecto,

(\*) Conferencia pronunciada en la inauguración del Curso 1959-60 de la Sociedad Médica de Hospitales de Sevilla.

al considerarse la necrosis fibrinoide como la lesión del tejido conjuntivo que da carácter a estos procesos, se comenzaron a incluir en este grupo que estudiamos múltiples enfermedades: reumatismo articular agudo, periarteritis nudosa (COPEMAN); tromboangitis obliterante y colitis ulcerosa crónica (STEWART); púrpura de Schönlein, eritema nudoso, glomerulonefritis (BECKER); intolerancias medicamentosas y procesos por incompatibilidades sanguíneas (WYATT); arteritis temporal, arterioesclerosis, fibroelastosis subendocárdica (HILL y REILLY); microangiopatías trombosantes (SYMMERS), etc.; enfermedades de etiopatogenias diversas y en las que el sintoma anatómico de la necrosis fibrinoide no es único ni puede servir para prestarles unidad.

La imprecisión actual en que nos movemos cuando hablamos de colagenosis queda implícita en la definición que de ellas hace TALBOTT al expresarse de la manera siguiente: "Constituyen un grupo de procesos caracterizados por poseer una etiología desconocida, una patogenia hipotética, una patología difusa, una sintomatología polifacética, un curso progresivo, un pronóstico infausto y un tratamiento descabado", si bien hemos de aceptar que según este conjunto de negatividades y algunos hechos positivos que van conociéndose, la idea de KLEMPERER no ha sido del todo descabellada. El propio TALBOTT la acepta e incluye dentro de tal concepto los siguientes procesos: Fiebre reumática, poliartritis crónica progresiva, lupus eritematoso sistematizado, poliartritis, dermatomiositis, esclerodermia sistematizada y púrpura trombocitopénica.

Con anterioridad a KLEMPERER, TALALAJEW, en 1929, había descrito el edema mucinoso que se produce en el tejido conjuntivo del reumatismo poliarticular agudo, y KLINGE, por la misma época, habría de definir las alteraciones fibrinoides características del tejido conjuntivo y que aparecían en el reumatismo poliarticular agudo y en la poliartritis crónica progresiva, describiendo cómo estas lesiones eran susceptibles de ser provocadas experimentalmente en el conejo por la inyección de proteínas extrañas, lo que parecía poner en relación estos fenómenos con un proceso hiperérgico reaccional, capaz de ser provocado por antígenos. En este mismo orden de ideas caben situar las desarrolladas por ROSSLE con su concepto de la inflamación serosa, y las propias de EPPINGER cuando lanza al campo de la Patología su concepto sobre la permeabilidad. Esta degeneración fibrinoide se considera como el cimero anatómico de las colagenosis, admitiéndose que puede adoptar dos formas: una, reversible, en la que cabe hablar de turgescencia fibrinoide, y la auténtica degeneración fibrinoide; en la primera, una reacción edematosa es lo fundamental, apareciendo hinchadas las fibras colágenas y disociadas las fibrillas elementales; pero la fibra ya ha sufrido una disociación histoquímica, ya que con métodos colorantes adecuados puede ponerse de manifiesto la gran abundancia de mucopolisacáridos y la disminución de la argirofilia. Al avanzar este proceso se constituye ya la propia degeneración fibrinoide, en la que la fibra colágena se empobrece en fibrillas, se torna granulosa y se incrementa aún más su carga en mucopolisacáridos. Estas lesiones han de repercutir sobre los elementos celulares vecinos y sobre los vasos, provocando fenómenos de arteriolitis, pudiendo constituir el punto de partida de la difusión del proceso al que, a la larga, van a ir sumándose otros estigmas anatómicos, aspecto histiocitario de las células, anillos de fibrosis cicatricial, placas de esclerosis, etc.

Sin embargo, este hecho de la degeneración fibrinoide no puede definirse por sí solo a las colagenosis, ya que como GARIPUY acentuó en 1937, sólo se presenta con absoluta pureza y sin participación celular apreciable en la enfermedad del suero y en las anafilaxias experimentales. AEGERTER (1949) sustenta que más que de enfermedades del colágeno debe hablarse de enfermedades de todo el sistema mesenquimatoso, ya que al mismo tiempo que la degeneración fibrinoide puede asistirse a la proliferación del sistema reticuloendotelial, predominando uno u otro de estos dos fenómenos. Para YADURMIAN y KLEINERMAN (1949) la degeneración fibrinoide constituiría una reacción cicatricial en respuesta a varias agresiones locales; pero en ningún modo puede servir para definir una lesión; por otra parte, como ellos señalan, en todos estos procesos existe una importante participación de la pared de los vasos de mediano y pequeño calibre, así como de los vasos vasorum de los grandes vasos. Como resumen de sus ideas, ellos sustentan la hipótesis de que todas estas enfermedades cabría considerarlas producidas por un mecanismo de "vejez prematura", semejante al que aparece ante los sufrimientos y esfuerzos de la vida diaria. Mas por otra parte, se sabe hoy que fuera de estos procesos, en múltiples circunstancias podemos encontrar una reacción fibrinoide, y así ha podido demostrarse en la placenta, en lesiones del apéndice, en alteraciones del útero y de los ovarios, en el úlcus gastroduodenal, en los nódulos fibrosos de los silicóticos, etc., con lo que el carácter de especificidad que quiso concederse a la repetida reacción degenerativa pierde toda su fuerza. Como quiera que ya no se duda de que no sólo la fibra de colágeno se afecta, sino que también participan en el proceso anatomopatológico las fibras reticulares, las fibras elásticas y la capa muscular de los vasos, según el predominio de unas u otras alteraciones, han hecho surgir definiciones diversas con las que se pretenden explicar el mismo hecho: hialinosis, hiperglobulinosis, paraamiloidosis (TEILUM); degeneración fibrinoide (ALTSHULER y ANGEVINE); colagenosis (RAPAPORT); enfermedades parareumáticas (FOSTER y UEHLINGER). DELAUNAY y BAZIN (1957) sustentan que el punto de partida de una afección del conjuntivo debe buscarse en la trama conjuntiva y no en las células del mismo. Para ellos el colágeno, los mucopolisacáridos y las mucoproteínas no están simplemente, en contacto, sino ligados los unos a los otros de manera perfecta y en cantidades normales, y cuando estas uniones se desvían de la normalidad surge la alteración anatomopatológica, lo que podría ocurrir por tres caminos: por la presencia en cantidad anormal de un elemento normal (por ejemplo, mucopolisacáridos), por la presencia en cantidad anormal de una sal y por la aparición en el tejido conjuntivo de un nuevo elemento anormal para él: bien una proteína (anticuerpo o no), elementos bacterianos, etc. Este elemento nuevo rompería la armonía entre los elementos constituyentes de la materia fundamental conjuntiva, con lo que se iniciaría un estado patológico con todas sus consecuencias, sus lesiones locales y sus síntomas clínicos. Con estas ideas creemos puede situarse con más verosimilitud el concepto que hoy debemos tener de las llamadas colagenosis, estimándolas, más que como procesos del tejido conjuntivo, como verdaderas enfermedades plasmáticas. Es en el plasma donde ha de verificarse la primera agresión; las estructuras conjuntivas sufrirán las consecuencias de esta agresión, que marcará en ellas sus huellas, como en una



fase ulterior habrán de ser las estructuras parenquimatosas las que también sufran, pues como todos conocemos, un carácter de estos procesos, que ya señaló KAPOSI en 1872, concretamente para el lupus eritematoso (hasta entonces tenido como enfermedad dérmica), consiste en poseer un gran polimorfismo visceral.

Mirando al plasma se ha intentado buscar en él anomalías que pudieran constituir lazo de unión de todas las llamadas colagenosis y delimitación de las mismas. Así pudo comprobarse que la velocidad de sedimentación estaba anormalmente elevada en límites altos, vióse también que existía una disproteinemia con descenso de la albúmina y aumento de la gamma-globulina y de la alfa<sub>2</sub>-globulina en conexión este último con un aumento de los polisacáridos del plasma. Se encontró siempre positiva la proteína C-reactiva, la cual es una globulina alfa, o beta, que flocula en contacto con los polisacáridos extraídos de la cápsula del neumococo C y se había visto, por último, la frecuente positividad a las reacciones de la lúes, que se presentaban en algunos de estos procesos en conexión con la disproteinemia, pero ninguna de estas alteraciones, como es sabido, son exclusivas de las enfermedades de que ahora nos ocupamos, sino que se presentan en múltiples y variados procesos. Pero los avances logrados los últimos años, sobre todo en el terreno de los mecanismos inmunopatológicos, han permitido avanzar algo en el conocimiento íntimo de las colagenosis y derivar un tanto la atención a los posibles fenómenos plasmáticos, en los que tal vez asiente la causa primaria de los mismos; a esta evolución conceptual obedece que TZANK y DAUSSET, en 1952, hablen de enfermedades por autoagresión, y JIMÉNEZ DÍAZ, ampliando esta concepción, de "autoplasmonocividad".

Es aún bien poco lo que todavía sabemos sobre las alteraciones específicas que ocurren en el plasma de los pacientes de colagenosis; pero parece aclararse que algún tipo de alteración ha de producirse en la fracción gamma de las globulinas desde los primeros momentos de instaurarse la enfermedad, y esta hipótesis parece apoyarse en cuatro tests, que resumiremos a continuación: 1.°, Existencia de una paraglobulina específica de la enfermedad reumática; 2.°, factor de HASERICK; 3.°, anticuerpos estreptocócicos, y 4.°, amilosis.

"Paraglobulina específica de la enfermedad reumática": Parece ser que ya en los primeros meses de enfermedad aparece en el plasma una gamma-globulina anormal, que ya habrá de persistir a lo largo de la vida del sujeto, aun cuando su reumatismo se manifieste clínicamente de manera muy discreta. Esta globulina tiene la facultad de aglutinar los cuerpos de ciertos estreptococos, previamente sensibilizados por los anticuerpos estreptocócicos presentes en todos los sueros de adultos. Ella ha servido de fundamento a la reacción de WAALER y ROSE, que no sólo se presenta positiva en un gran porcentaje de pacientes con poliartritis crónica progresiva, sino que, como demostraron SVARTZ y SCHLOSSMANN, fue hallada siempre positiva en el lupus eritematoso diseminado y rara vez en la dermatomiositis. Estudios más profundos han permitido a BRAUNSTEINER y col. (1958), fraccionando el suero con electroforesis bidimensional, encontrar una fracción en el territorio beta-gamma que contiene este factor reumatoide aumentado 300 veces. Utilizando la ultracentrifuga, SWARTZ y col. y BRAUNSTEINER y col. han coincidido en considerarla como una

macroglobulina, cuya constante de sedimentación se encuentra alrededor de S<sub>19</sub>.

HELLER, en 1953, y posteriormente ZIFF han descrito a la gamma-globulina del plasma normal otra proteína, que ellos designan como "inhibidora de la paraproteína reumatoidea", ya que basta agregarla al suero de un paciente para que éste pierda la capacidad de aglutinar los hematies sensibilizados de carnero, lo cual también se ha conseguido "in vivo", si bien de una manera transitoria y sin afectar a la evolutividad clínica del proceso. Crean ZIFF, BROWN y MCEWENS y BADIN que lo que ocurre en el paciente es que antes de producirse la paraglobulina anormal ha perdido la capacidad de producir este inhibidor. Tal hecho estiman que ocurre en la poliartritis crónica progresiva, en el lupus eritematoso generalizado y en la dermatomiositis.

FELLINGER y BRAUNSTEINER, que recientemente aportan su experiencia clínica, observan una constante negatividad en el reumatismo poliarticular agudo, en los procesos infecciosos, en la enfermedad de Bechterew y en las poliartritis psoriásicas. En cambio, lo encuentran positivo, aparte de la poliartritis crónica progresiva, en el 10 al 20 por 100 de los casos de lupus eritematoso diseminado, y GSELL y MIESCHER también encuentran un 19 por 100 de positivities en esta última enfermedad.

"Factor de Haserick": HASERICK descubrió un autoanticuerpo localizado en la fracción gamma, que aparecía en las fases agudas del lupus eritematoso diseminado, que tiene la propiedad de atacar al núcleo de los leucocitos, degenerándolo y haciendo morir a la célula, que habrá de ser fagocitada por un polinuclear sano, y este conjunto que forman el polinuclear sano, incluyendo en su protoplasma al glóbulo blanco degenerado, constituye la "célula de Hargraves", que éste descubrió en 1948, que, por considerarse en un principio como específica de la enfermedad en que fue hallada, se la llamó célula L. E. Estudios histoquímicos de GODMAN y DEITSCH parecen llegar a la conclusión que tal factor ejecuta una acción intranuclear sobre las proteínas, por lo cual se desplaza la histona de su unión con el ácido desoxirribonucleico, haciendo así más fácil el ataque de éste. No se mantiene actualmente el rígido concepto de especificidad en el lupus eritematoso que se tuvo en un principio, ya que también ha podido identificarse en otros procesos, y así MARMONT lo confirma en algunos de sus casos de poliartritis crónica progresiva, especialmente en las formas con grave evolución, y entre nueve casos de esclerodermia, también ha podido identificarlo en seis de ellos, y en algunos de éstos ha conseguido aislar el factor reumatoide.

Estos dos grupos de alteraciones plasmáticas son las que tienen más interés en función de los procesos a que nos estamos refiriendo; los otros dos, los anticuerpos estreptocócicos y el fenómeno de amilosis ya no son específicos de los mismos; en cuanto a los primeros se funda en el aumento que de ciertos anticuerpos estreptocócicos, fundamentalmente de la antiestrepolisina O y de la antihialuronidasa, se suelen encontrar en el reumatismo poliarticular agudo, poniéndose en correlación con el incremento de la gamma-globulina, y por lo que se refiere a la amilosis, TELUM y LINDALL le conceden gran interés, por hallarla en el 61 por 100 de los reumatismos crónicos, y LUBARSCH ha descrito su asociación con la esclerodermia; pero dado, como es sabido, que ella puede presentarse en gran número de pro-



cesos, no creemos tenga interés especial en las llamadas colagenosis.

Con independencia del factor reumatoide y del de Haserick, que parecen dotar de cierto colorido bioquímico a algunos de los procesos que vienen incluyéndose en el ambiguo terreno de las colagenosis, el perfeccionamiento de las técnicas y la mayor profundización en los conocimientos bioquímicos, especialmente en cuanto se refiere a las reacciones inmunitarias, ha permitido, en los últimos años, ir conociendo otras alteraciones que fundamentalmente en el lupus eritematoso disseminado evidencia los hondos trastornos plasmáticos que presiden esta enfermedad, siendo ésta quizá la sola afección conocida en la que ha sido posible hallar con frecuencia anticuerpos que reaccionan con los hematíes, leucocitos y las plaquetas, pudiéndose lograr el aislamiento de diferentes variedades de anticuerpos leucocitarios con especificidad distinta, y siendo la única enfermedad en la que es posible identificar leucoaglutininas con independencia de toda transfusión y las que según MULLER y RADOJICIC poseen una especificidad distinta al L. E. SELIGMANN, que en los últimos años ha profundizado en estos estudios, distingue tres variedades de estos anticuerpos: Los isoanticuerpos posttransfusionales, los anticuerpos antiácido desoxirribonucleico y los que se hallan en el suero de pacientes no transfundidos y que reaccionan con constituyentes leucocitarios distintos al referido ácido. En la tabla I, tomada del trabajo de VORLAENDER al I Symposium Internacional sobre inmunopatología, celebrado el pasado año en Basilea, se resume la frecuencia con la que estas reacciones se presentan en tres procesos: reumatismo poliarticular agudo, poliartitis crónica primaria y lupus eritematoso visceral, pudiendo observarse cómo en la mayor parte de ellas la respuesta es semejante para los dos últimos procesos. El hallazgo, cada día más frecuente, del fenómeno L. E. en la artritis crónica progresiva, queda suficientemente explícito en la tabla II, tomada del trabajo de MARMONT en el mismo Symposium.

La más absoluta oscuridad reina cuando pretendemos desentrañar los mecanismos patogénicos capaces de poner en marcha las profundas alteraciones que acabamos de resumir. Cuanto hasta el día se ha expresado sobre este interesante punto carece de apoyo objetivo y entra de lleno en el terreno de lo puramente teórico. Aún ni siquiera podemos saber con certeza si estas enfermedades son auténticas del tejido conjuntivo o si, por el contrario, la alteración primaria radica en el plasma y la objetivación conjuntiva es lo secundario, juicio que nos parece más apropiado, conforme va conociéndose más profundamente la elevada categoría funcional del plasma. Ya como consecuencia de los estudios de KLEMPERER, se pensaba que las alteraciones plasmáticas no podrían ser secundarias a las anomalías del tejido conjuntivo, sino que en ellas radicaba la causa íntima de la degeneración de la sustancia fundamental del mismo y de la aparición del aspecto fibrinoide; es más, según el criterio de esta escuela, dicha sustancia existiría primariamente en el plasma, acumulándose en el tejido conjuntivo que sería capaz de retenerla químicamente de una forma electiva. Como un mecanismo etiológico probable, señala KLEMPERER el posible desarrollo de una hipersensibilidad, a cuyo criterio se suma AEGERTER, pensando que la referida hipersensibilidad sería la expresión de un metabolismo tisular alterado capaz de originar ciertas globulinas extrañas con actividad antigénica, y

siendo en el tejido conjuntivo alterado el lugar donde se produciría el choque antígeno-anticuerpo. RICH encuentra que hay una semejanza en las lesiones del tejido conjuntivo de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso disseminado, la periarteritis nudosa, la fiebre reumática, la enfermedad del suero, la púrpura anafilactoide y la glomerulonefritis aguda, inclinándose a explicar la causa de todos estos procesos como una hipersensibilidad de tipo anafiláctico frente a antígenos extraños y múltiples y pudiendo actuar como tales hasta los propios tejidos orgánicos. En tal sentido, y como expresa SIGUIER, el organismo extraño a sí mismo se convierte en su propio enemigo, ideas que llevan de la mano al concepto moderno de "enfermedades por autoagresión", y al que ya nos hemos referido anteriormente. En efecto, refiriéndonos de manera concreta al factor L. E. conocemos que éste se halla presente en el suero y fijado sobre la gamma-globulina, siendo su actuación la de un anticuerpo, más correctamente expresado, un autoanticuerpo antimesenquimatoso que destruye los núcleos celulares, y para algunos los mucopolisacáridos de la sustancia fundamental conjuntiva; las proteínas que se liberan en el curso de esta degeneración mesenquimatosa, y muy especialmente las nucleoproteínas, actuarían como autoantígenos con capacidad de originar autoanticuerpos, los que secundariamente ejercerían su acción lesional sobre el colágeno; en suma, todas estas enfermedades habrían de concebirse en su mecanismo genético como producidas por una autoagresión o una autoinmunización, evolucionando por un proceso de autoalergia. En la esclerodermia, también ha sido posible descubrir autoanticuerpos por BABCOCH (1952); en la periarteritis nudosa, por BENAMOU y col. (1954). La asociación que todos estos procesos pueden ofrecer en determinados momentos de su evolución con una anemia hemolítica adquirida o con una púrpura trombopénica, es apoyo que puede aducirse a favor de esta tesis.

Pensando en tal dirección, se ha creído encontrar en la existencia de un terreno alérgico explicación a todos estos fenómenos, fundándose en experiencias que difícilmente pueden trasladarse a la clínica. De tal manera, RICH y GREGORY han provocado periarteritis nudosas en conejos, previamente hipersensibilizados con suero de caballo. MAC GREGOR y WOOD consiguen inhibir estas lesiones experimentales usando salicilatos y ACTH. También experimentalmente se ha logrado obtener células L. E., tratando la sangre normal con suero citotóxico antirreticulocitario, experiencia comunicada por CAPELLI (1953), bien mezclando plasma de un grupo sanguíneo con leucocitos procedentes de grupos diversos, como logran DITTRICH y FRUHMANN (1953).

MIESCHER y STRASSLE (1958) piensan que en el sistema reticuloendotelial es probable exista una cierta disposición para formar anticuerpos aun frente a sustancias de débil antigenicidad, siendo lo más sorprendente la frecuencia con que se producen frente a sustancias propias del organismo, siendo lo más característico de estos anticuerpos los factores antinucleares; así han podido verse anticuerpos que reaccionan específicamente con las nucleoproteínas, otros con el ácido desoxirribonucleico, siendo ambos capaces de provocar el fenómeno L. E., y como quiera que ha podido comprobarse que el factor antiácido desoxirribonucleico reacciona tanto frente al de origen animal como al de origen bacteriano, cabe pensar que una infección pueda intervenir en la génesis de estos anticuerpos. Para los referidos investigadores es muy difícil valorar el papel patogénico



de estas diversas reacciones inmunológicas; piensan que si se acepta que los anticuerpos antinucleares son capaces de provocar las alteraciones tisulares, y conociendo que los cuerpos hematoxilínicos están compuestos de sustancia nuclear superponible a los cuerpos nucleares del fenómeno L. E., queda sin explicación el hecho de que los hijos de madres afectas de lupus eritematoso diseminado no adquieren la enfermedad, a pesar de que el factor L. E. se transmite por la placenta.

Para EHRICH (1952) estas enfermedades cabría considerarlas como una forma de disgammaglobulinemia, pensando en el aumento constante de la gamma-globulina anormal, la cual, a su vez, hay que pensar fuese producida por una célula plasmática también anormal.

Volviendo a las ideas de DELAUNAY y de BANZI, el punto inicial de la enfermedad hay que situarlo en la trama conjuntiva, cuyas uniones químicas se perturbarían y se convertirían en anormales ante la agresión de un elemento anormal desconocido: proteína extraña, bacteria, etc.

Cree ROF que el mecanismo íntimo hay que pensar se encuentre ligado a la función proteinogénica de los ácidos nucleicos: el desoxirribonucleico que interviene en las mitosis y división celular, localizándose en la cromatina, y el ribonucleico que interviene en la síntesis de las proteínas, localizándose en el nucleolo, siendo posible que la gamma-globulina anormal se fije directamente sobre el sistema proteínopoyético, actuando sobre el fibroblasto en sus dos mecanismos: el de reproducción ligado al ácido desoxirribonucleico y el de formación de sustancia colágena ligado al ácido ribonucleico.

Por último, SELYE incluye a estas enfermedades dentro de su concepto de síndrome de adaptación, por disarmonía en la función hipofisis-suprarrenal.

Si, como acabamos de ver, nada que sea objetivamente concluyente podemos admitir sobre los mecanismos íntimos que dan lugar a estos procesos, la misma oscuridad preside en el terreno de los factores etiológicos capaces de poner en movimiento los mecanismos patogénicos. Como no podría menos de suceder, los virus han sido colocados en el primer plano de estos factores. BERGAMASCO, LONGHI y RAPOSI (1948) los invocan como agentes causales del lupus eritematoso generalizado, comunicando haber obtenido extractos inyectando sangre en membrana corioalantoidea, con propiedades antigénicas transmisibles en serie y con desviación del complemento en presencia del suero de sujetos afectos; han preparado una vacuna con estos extractos, atribuyéndole propiedades terapéuticas que nadie ha podido confirmar. En las restantes colagenosis este camino experimental no les ha dado el menor fruto. MOULTEN y CLARK, pretenden haber aislado un virus en seis pacientes de lupus eritematoso generalizado y después de múltiples incubaciones en embriones de pollo, han podido reproducir el fenómeno L. E., mezclando el cultivo del virus con células sanguíneas normales.

Pertenece a la historia de estas enfermedades los intentos de explicar su etiología por la acción de las más diversas bacterias, sobre todo estreptococos, que en ningún momento pudo ser comprobada. Lo mismo cabe decir de los viejos intentos de atribuir dicho papel a la sífilis, basado en la frecuente positividad de las reacciones serológicas de esta enfermedad y cuya razón ha quedado ya expresada. Solo citar, por último, que el bacilo de Koch también en cierta época estuvo en juego.

La aparición de los primeros síntomas clínicos en algunos casos a continuación del suministro de ciertas drogas, ha dado pie a que algunos piensen que hay que buscar un factor tóxico que llene este papel etiológico. En tal sentido, han sido invocadas: las sulfamidas, por RICH y GREGORY; la tiourea, por GIBSON y QUINLAW, al estudiar un caso de enfermedad de Kusmaul, surgido a continuación del suministro de esta droga. MAC CORMICK señala a este efecto la acción del propiltiouracilo, MILLER la del arsénico, etc. En todos los casos se han tratado de observaciones aisladas y, por consiguiente, sin razón para su generalización.

A lo largo de nuestra exposición hemos ido viendo que existen una serie de procesos de etiología desconocida, de oscura patogenia, pero de ciertos rasgos plasmáticos que pueden hallarse en todos ellos y que posiblemente constituyen los síntomas primarios de los mismos y que pueden incluirse en este abigarrado grupo de las impropriadamente llamadas colagenosis, pero cuyo número, remitiéndonos a las ideas de KLEMPERER y a nuestro propio criterio, es muy inferior al que de manera desmesurada viene venteadose últimamente; estas enfermedades son a nuestro juicio: el lupus eritematoso diseminado, la poliartritis crónica progresiva; la esclerodermia difusa y la periarteritis nudosa, y para las cuales, a favor de esta tesis de su unicidad, aboga, además, el hecho clínico, cada día más conocido, de cómo unas pueden transformarse en las otras, y cómo en un determinado proceso pueden imbricarse manifestaciones clínicas de otro de ellos. Ya antes de instaurarse este nuevo capítulo de la Patología, en 1940, OETTEL, de la clínica de BERGMANN, había empleado el concepto de "sepsis reumatoidea" para incluir en él formas de reumatismo que cursaban con fiebre elevada y en las que se hallaban los estismas patológicos de la reacción mesenquimatosa de Klinge; estudió cuatro casos, en dos de los cuales apareció un lupus eritematoso y en otros dos una endocarditis; y WISSLER, posteriormente, en 1944, trabajando en la clínica de FANCONI, habla de una "subsepsis hiperérgica", con la que pretende explicar el cuadro clínico de cinco niños en los que, juntamente con sus síntomas reumáticos y sépticos, aparecieron en la evolución de los mismos un exantema y alteraciones viscerales, como las que hoy asignamos al lupus eritematoso diseminado; pero ya muy anteriormente, en 1872, KAPOSI señaló en su experiencia clínica la coincidencia que a veces se presentaba de alteraciones articulares y eritematoides, y ya en nuestros días, con un mejor conocimiento de estos procesos y un mayor interés por su estudio, menudean las observaciones de casos en que de un proceso se pasa a otro de los indicados durante su evolución, y de otros, en los que aparece injertado sobre un síndrome primitivo, otro cualquiera de los mencionados.

Por último, del lado terapéutico podemos encontrar un firme apoyo a esta concepción. Bien cierto es que, por desgracia, carecemos de toda terapéutica que sea capaz de curar estos procesos, que invenciblemente, con más violencia o con menos, van haciendo una marcha crónicamente progresiva. Todos los ensayos terapéuticos con las modernas drogas antiinfecciosas (sulfamidas, antibióticos) se han mostrado absolutamente ineficaces y su empleo carece de toda lógica, salvo en circunstancias en que hayamos de tratar alguna infección intercurrente. Con variado éxito han sido empleadas las drogas antiplásmodicas, existiendo múltiples publicaciones sobre los buenos efectos logrados en los brotes de agudi-

T A B L A I

Reacciones serológicas	Reumatismo agudo	Poliartritis crónica	Lupus eritematoso visceral
Antiestreptolisina-O	Muy elevada	Poco elevada (aumenta después de las infecciones).	No suele estar elevada.
Proteína C-reactiva	+	+	+
Test WAALER-ROSE	--	+	+
Test de gamma-globulina	--	(Títulos altos.)	(Títulos altos.)
Anticuerpos frente tejidos o células	+ frente al endomiocardio.	+	+
Factor L. E.	--	(Títulos altos.)	(Títulos altos.)
Electroforesis	En fase precoz: aumento de alfa.; después elevación de gamma.	+ ocasionalmente frente a las articulaciones.	+ en relación con la participación orgánica.
		+ en algunos casos.	+
		Gamma-globulina extremadamente elevada.	Gamma-globulina muy elevada.

zación; sin embargo, la intolerancia gástrica que suele aparecer con ella limita su empleo; más por otra parte, y como expresa la tabla III, ellas carecen de toda acción sobre los fenómenos bioquímicos característicos de estos procesos. Nos quedan, por último, como las drogas más eficaces, los corticoesteroides y el ACTH. Son precisamente sobre estos

procesos donde han mostrado una más brillante acción, derivándose de este hecho un firme apoyo en favor de la unicidad de los mismos. Bien cierto es que, por desgracia, no se logra la curación de ellos; pero es bien cierto también que la detención de los momentos de agudización, la mejoría del estado general con desaparición de los brotes febriles, son resultados que hasta el día no habían podido lograrse, con la inmediata consecuencia de una mayor evolutividad, modificándose, en tal sentido, el severo pronóstico, que hasta su empleo habíamos de hacer en la mayor parte de las circunstancias. La acción de estas hormonas llega a ser tan brillante, que yo he tenido ocasión de presenciar en una enferma de lupus eritematoso (tabla IV) un ataque de uremia ecláptica, del que hicimos un fatal pronóstico, que, por fortuna, no se cumplió; se emplearon grandes dosis de ACTH, y la paciente pudo vencer dicha situación; a los dos años de la misma sigue viviendo, sometida a un continuo tratamiento. Estudiando la acción de estos agentes terapéuticos, cree EHRICH, que tanto el ACTH como los corticoesteroides parecen actuar suprimiendo la formación de anticuerpos por destrucción de las células plasmáticas y linfoides; reforzando el catabolismo proteico y provocando de esta manera una rápida destrucción de los anticuerpos y otras proteínas patógenas; disminuyendo la permeabilidad de las membranas del tejido conjuntivo por su estrecha relación con el metabolismo de la vitamina C y mantenimiento y formación del tejido conjuntivo, y, por último, por parecer que inhiben la proliferación de fibroblastos y la producción de fibras colágenas (tabla V).

T A B L A I I

El fenómeno L. E. en la artritis reumatoide. Algunas observaciones.

Autores	Año	Casos	L.E. +	L.E. + %
HASERICK .....	1951	13	0	0
WALSH y EGAN .....	1952	5	0	0
CUBOIS .....	1953	18	0	0
HARVEY y otros .....	1954	116	0	0
HOUJI y MONTEIRO .....	1954	15	0	0
GOOD .....	1956	58	0	0
WILKINSON y SACKER .....	1957	132	0	0
NAVERSEN .....	1957	200	4	2
LENOCH .....	1957	150	3	2
COSTE .....	1957	224	5	2,1
ISHMAEL y otros .....	1955	455	15	3
OGRYZLO y SMYTHE .....	1957	200	17	8,5
WEISS y SWUIFT .....	1955	46	5	10
KIEVITS y otros .....	1956	488	81	17
ROSS y CLARDY .....	1956	91	18	20
MCCOY y otros .....	1955	80	20	25
FRIEDMAN y otros .....	1927	91	25	27
PARR y otros .....	1957	55	35	63
ALLISON y BETTLEY .....	1957	6	4	66

T A B L A I I I

Acción de los medicamentos.

Medicamentos	Infección	Acción frente a formación de anticuerpos	Reacción antígeno-anticuerpo	Inflamación
Antibióticos .....	+	--	--	--
Salicilato .....	--	--	(+)	±
Piramidón .....	--	--	--	+
Irgapirina .....	--	--	--	+
Butazolidina .....	--	--	Variable	+
ACTH cortisona, prednisona, prednisolona .....	--	Muy incierto	--	+
Resochin .....	--	Posible detención	?	+