

# *Concepto General de las Enfermedades del Colágeno o Colagenosis*

DR. HEKNAN CORRALES P.

Ya va para trece años que se viene prestando gran atención a procesos morbosos en los que el tejido conjuntivo es asiento de trastornos. Se les ha llamado enfermedades del colágeno, colagenosis, mesenquim-atosis sistémicas, enfermedades sistémicas del tejido conectivo y conectivosis. Se les llama enfermedades del colágeno, cuando nos estamos refiriendo al tejidos de este nombre y enfermedades de la colágena, cuando estamos refiriendo-1 nos a la sustancia colágena propiamente dicha. Se han incluido diversas entidades, tales como la artritis reumática y la fiebre reumática, lupus eritematoso diseminado agudo, llamado también lupus erilematoso sistematizado, poliarteritis o periarteritis nudosa, dermatomiositis, esclerodermia sistematizada llamada también escleroderma generalizada y púrpura trombótica! trombocitopenica.

Hay otras afecciones que se han querido ubicar dentro de este mismo grupo, en base a consideraciones que no son despreciables por cierto, así, por ejemplo el Síndrome de Weggener, caracterizado por fiebres, lesiones granulomatosas necrotizantes del tractus respiratorio, arteritis diseminada, giomenurulo nefritis, sinusitis y neumonitis difusa y nefritis terminal con síntomas cutáneos además en forma de nodulos que se ulceran- y hemorragias. Hay quienes creen que es una forma clínica de periarteritis nudosa. Lo propio puede decirse del síndrome conocido como "arteritis de los vasos temporales".

El cuadro llamado "Maladie Trisyntomatique" por Gougerot, "Arte\* riolitis cutánea alérgica" por Ruitier son manifestaciones muy parecidas a las colagenosis en su sintomatología y anatomía patológica.

Aquí conviene destacar la frase de Klemperer "...La impaciencia de los investigadores clínicos y una peculiar adoración a los términos diagnósticos, ha llevado a una popularidad exagerada el diagnóstico de "Enfermedad del Colágeno". Existe el peligro de que puede llegar a ser una designación para todas las enfermedades con características clínicas y anatómicas poco precisas".

Recordando esta frase, bien vale la pena tener un concepto claro sobre enfermedad del colágeno, pues nos hace caer la atención sobre un grupo de enfermedades que tienen ciertas características en común.

---

Profesor de Clínica Dermatológica, Facultad de Medicina,  
Tegucigalpa, Honduras, C. A.

Pautrier de Strasburgo, Francia, escribió en 1841: "Hay un cierto número de estados mórbidos que aparecen representados esencialmente, si no exclusivamente, por reacciones puras de la colágena o de la elastina o de ambas combinadas y en las que las reacciones celulares están reducidas al mínimo.

Las lesiones solo parecen afectar la trama intersticial, tocada más en su estructura físico-química que en su acompañamiento celular.

Elas representan el sustratum de lo que se puede llamar las enfermedades de la colágena y de la elastina y las atrolias cutáneas".

En 1942 Klemperer y Bauer ampliaron el concepto y añaden las enfermedades hasta entonces sin clasificación en las que la degeneración fibrinoide adquiere características de primordial. Es decir, los autores destacaban con el nombre de "Enfermedad difusa del Colágeno", las alteraciones morfológicas y sistematizadas del componente extracelular. Puntualizaban pues al tejido conjuntivo como asiento de varias enfermedades distintas.

La palabra colágeno viene de la raíz griega "Kolla" que significa gelatina, goma o sustancia de unión; el término pues, señala al tejido conectivo de origen mesenquimatoso. En este tejido se encuentran: a) La sustancia fundamental que es rica en albumosas y que tiene una materia viscosa y coloidal, da las reacciones propias de los mucoides o glucoproteínas. En esta sustancia se encuentra el plasma nutritivo que no tiene una composición propia definida, pues es un medio metabólico activo que contiene agua, electrolitos, proteínas, fermentos y otros productos de intercambio celular, b) Las fibras son de dos clases, elásticas y las colágenas, que se presentan agrupadas. Su nombre le viene de la transformación que sufren por la coacción. Además hay fibras reticulares, c) Las células del tejido son los fibrocitos, pero se encuentran también células endoteliales, histiocitos, linfocitos, granulocitos, monocitos, esteatocitos, células plasmáticas, mastocitos y cromocitos, que pueden tener un origen en el mismo tejido o ser llevados a él por la circulación. El tejido conectivo tiene funciones especiales, tales como de protección, de sostén, relleno, metabólicas y de defensa. No hay que olvidar que a veces se le encuentra con diferentes aspectos y es debido a que adquiere variantes cuando su disposición en el organismo lo requiere, para llevar a cabo funciones especiales, distinguiéndose así las variedades siguientes:

- Mucoso:* Casi no existe en el adulto;
- Laxo:* Situado en la hipodermis, espacios intersticiales, cápsulas de órganos, en las trabéculas de los parénquimas y alrededor de los vasos;
- Adiposo:* Subcutáneo y alrededor de las vísceras;
- Membranas serosas:* Pleura, serosas de las articulaciones, peritoneo, etc.

**PIGMENTARIO**

- Condensado:** En la dermis, corio y en las fascias. Por eso podemos decir con Asboe-Hansen que la piel es tejido conectivo con una cubierta actodérmica;
- Laminar:** Se encuentra con el tejido propio de la carena y en las vainas laminosas de los nervios;
- Fibroso:** Se encuentra en las membranas fibrosas, ligamentos y tendones aponeurosis, fascias;
- Reticular:** Se encuentra por ejemplo en algunos parénquimas, rodeando a las células epiteliales o mesoblásticas diferenciadas (Adventicias de los pequeños vasos);
- Elástico:** Se le encuentra en la túnica media de los vasos, en los ligamentos de la -columna vertebral, ligamentos articulares y ligamentos amarillos.

La reunión de enfermedades distintas tomando como base su constitución anátomo-patológica tiene sus puntos débiles, pues ya conocemos por ejemplo, que la tuberculosis, las micosis profundas, la sifuis, la lepra, etc., producen cambios muy similares en los tejidos y constituyen los granulomas infecciosos que se caracterizan por la presencia de reacciones foliculares y de la célula gigante y sin embargo tienen etiologías muy diferentes y por tanto una significación bien distinta cada una.

Sin embargo, a la altura actual es muy difícil oponerse a la reunión de estas afecciones llamadas colagenosis, aunque se invoquen criterios más o menos valiosos; pues tienen bastantes puntos comunes, tales como la degeneración fibrinoide de la colágena, fibrosis y atrofia terminal, cronicidad relativa y terminación casi siempre fatal después de un período largo de evolución, excepcionalmente aguda.

**PATOGENIA:**

Se ha informado la hipersensibilidad como causa probable, aunque no única de la degeneración fibrinoide.

Las alteraciones observadas en la hipersensibilidad tienen gran parecido con las observadas en las enfermedades del colágeno: aumento de la capilar, proliferación de los derivados del retículo, proliferación endotelial y acumulación de histiocitos, células plasmáticas y linfocitos durante los primeros periodos de la enfermedad y proliferación de neutrófilos y eosinófilos en los procesos más crónicos, y por fin, degeneración fibrinoide y necrosis. La hipersensibilidad es tenida pues como un factor patológico común aunque no se conozcan bien los factores etiológicos.

Patogénicamente tienen significación las alteraciones morfológicas del sistema conjuntivo así como los cambios químicos en la sangre. Las manifestaciones morfológicas son: degeneración mucoide por función fibroblástica alterada, lo cual va seguido de generación fibronoide y necrosis, debido a la precipitación de los mucopolisacáridos ácidos con fibrinógeno y otras proteínas posiblemente de origen local. Posteriormente se desarrollaría una proliferación de fibroblastos, de células plasmáticas y otros elementos mesenquimatosos. La esclerosis sería el estadio final. Asimismo los cambios quími

cos que ocurren en la sangre reflejan las alteraciones que hemos señalado en los tejidos. Están disminuidos las albúminas plasmáticas y el inhibidor de la colagenasa y están aumentados el fibrinógeno, la globulina alpha, la proteína reactiva C, mucopolisacáridos y el inhibidor inespecífico de la hialuronidasa. Se acepta que este aumento ocurre en las fases agudas y se normaliza durante las remisiones. Es un hecho comprobado también en las enfermedades del colágeno el aumento de las células plasmáticas en el tejido enfermo así como en la médula ósea y en la sangre, y es sabido que estas últimas son las fuentes celulares de anticuerpos y de gamma globulinas. La gamma globulinas anormales determinarían la lesión difusa del mesénquima.

Para Rof las disgamma globulinemias son procesos de hiperproducción en el sistema retículo-histiocitario y constituyen la respuesta a un proceso infeccioso, de manera que, el mecanismo íntimo corresponde a la fisiopatología endonuclear y está ligado íntimamente a la función proteínogénica de los ácidos nucleicos. El ácido dexosirribonucleico, que es un factor importante en la mitosis y división celular está contenido en la cromatina nuclear y el ácido ribonucleico que interviene en la síntesis de las proteínas, se encuentra en el nucléolo. En las enfermedades del tejido conectivo hay formación de granulomas y aumento de células plasmáticas con hiperglobulinemia; la sustancia colágena fundamental participa en la reacción de defensa del organismo, ya sea fijando las gamma globulinas anormales sobre el colágeno o produciendo al mismo tiempo un aumento de las gamma globulinas y alteraciones del tejido conectivo, ésto es por medio de una acción directa sobre el sistema proteinopoyético al actuar sobre el fibroblasto por dos mecanismos diferentes, uno de reproducción celular ligado al sistema dexosirribonucleico y otro por la formación de sustancia colágena dependiente del ácido ribonucleico.

Particularmente en lo que se refiere a L.E.S. es generalizada la opinión de que se trata de un estado inmunológico alterado. Se desarrolla autosensibilidad o auto-inmunidad. El paciente reacciona contra sus propias sustancias catabólicas. Se acepta que el organismo generalmente distingue entre sus propios tejidos y los extraños y suele ignorar los, productos de descomposición de su propio tejido, reaccionando únicamente contra los antígenos extraños. En el L.E.S. parece que se pierde esta facultad de discriminar y el organismo comienza a reaccionar contra sus propias sustancias catabólicas. Se establece pues una reacción auto-antígeno anticuerpo. Se refleja este "estado inmunológico perturbado" en: (a) Pruebas serológicas para sífilis, falsas positivas biológicas; (b) Anemia hemolítica; (c) Auto-aglutinación por hematíes (Cooms positiva); (d) Tromboeitopenia y púrpura; (e) Anormalidades de la fracción gamma-globulina del plasma con fenómeno L. E.

Los factores desencadenantes del mecanismo son diversos y van desde la irradiación solar hasta infecciones focales.

Si aceptamos que el paciente que va a desarrollar lupus eritematoso tiene un componente tisular con propiedades antogénicas, los anticuerpos que se forman no reaccionan contra los antígenos etiológicos como ocurre ordinariamente, sino que se dirigen hacia los tejidos auto-antigénicos. El anticuerpo que se encuentra en el suero sanguíneo es el factor L. E. de la

fracción gamma globulina. El antígeno puede estar representado por diversas células.

La reacción antígeno anticuerpo precede inmediatamente a la destrucción de las células orgánicas y se supone que es el factor L. E. quien produce la disolución de la membrana celular, penetrando luego la proteína sérica dentro de la célula para producir reacciones especiales con los constituyentes nucleares de la misma. Destruirá en primer lugar la acción inhibidora de la dexosirribonucleasa, lo cual da por resultado la lisis del núcleo al operarse la despolimeración del ácido dexosirribonucleico. El núcleo ya amorfo es fagocitado por los polimorfonucleares.

Falta saber si estos fenómenos son únicamente procesos sintomáticos y no factores que desempeñan papel importante en la patogenia.

#### ETIOLOGÍA:

Digamos brevemente, después de haber revisado la patogenia, que la causa responsable de esta respuesta de anticuerpos, o dicho de otra manera, de este estado de hipersensibilidad, puede ser: virus, bacterias, drogas, agentes físicos, proteínas orgánicas alteradas, etc.

Los factores endocrinos tienen su apoyo en hechos tales como los procesos exudativos que se han observado durante la menstruación, algunas exacerbaciones del L. E. durante el embarazo, la incidencia predominante de L. E. S. en mujeres jóvenes, etc.

Los trastornos del psiquismo, las perturbaciones psíquicas de nuestro intenso vivir y las preocupaciones del mundo actual inciden profundamente en la funcionalidad y en la vitalidad de nuestros tejidos, y es muy seguro que sea a través de nuestro sistema nervioso o las glándulas de secreción interna especialmente sobre la hipófisis y las suprarrenales que son fundamentales en la correlación de las otras glándulas, y en la nutrición de nuestros tejidos, así como en el control funcional de todos nuestros órganos. Hay pues, una íntima relación entre el sistema nervioso-sistema endocrino y nuestra vida misma a través de un mecanismo complejo de adaptaciones a las constantes variaciones de nuestra vida espiritual y física.

Si aceptamos que este es un mecanismo regulador muy sutil, es fácil comprender cómo, desviaciones de tan admirable correlación, pueden llegar a producir intensas o sutiles perturbaciones funcionales desde el punto de vista físico-químico, lo cual conduciría a la degeneración de nuestros tejidos fundamentales y especialmente del tejido conjuntivo, que es una especie de lecho de nuestros órganos, sostén de nuestras células y vasos sanguíneos y linfáticos y contenedor de nuestros líquidos más nobles.

Si hablamos específicamente de la influencia hormonal podríamos hacer una revisión rápida de la influencia de la cortisona y otras glucocorticoides en el tejido conectivo, para no alargarnos en muchos ejemplos. El mecanismo es el siguiente: 1º—Bloquean la síntesis hialurónica en las células. 2º—**Desintegración** hialurónica extracelular normal. 3º—Disminución del contenido hialurónico. 4º—Descenso del contenido hídrico en los tejidos

5º Inhibición de la regeneración regeneración o reparación del conectivo .

oponen a la permeabilidad capilar y formación del edema. 7°—Inhiben la formación de anticuerpos e interfieren la fagocitosis. 8°—Proliferación de grasa, reducción de la cantidad de tejido conectivo no **fibroso**, etc.

La hormona tirotrófica, en líneas generales, actúa a la inversa.

#### LABORATORIO:

A continuación damos esquemáticamente algunos datos generales sobre los hallazgos de laboratorio en las afecciones del **colégeno**.

#### HEMATOLOGICAS:

- a) Anemia hipocrómica.
- b) Leucocitosis moderada (excepto L. E.; en poliarteritis nudosa y dermatomiositis, hay eosinofilia).
- c) Velocidad de eritrosedimentación acelerada.
- d) Células L. E. en L. E. S. (excepcionalmente en alergia a la penicilina, anemias hemolíticas adquiridas y en intoxicación por apresolina). Algunas veces se han encontrado en esclerodermia (Arnold y Tilden, Volpé y Hauch).

#### SEROLOGI AS:

Falsas reacciones biológicas positivas para sífilis (Morre) en L.E.S.

#### BIOQUÍMICAS:

Ya descritas (Cuadro N° 7).

Retención nitrogenada en L.E.S.; en PN. además albuminuria, hematuria y cilindruria.

En Esclerodermia: Aumento en excreción de creatinina y disminución de la creatina.

En P. N.: Hiperproteinemia e hiperglobulinemia.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Las fibras colágenas y la sustancia fundamental no son visibles normalmente con las técnicas usuales de tinción. Los cambios fundamentales de la colágena son significativos tanto en las células como en la sustancia misma, y se han identificado con el nombre de "degeneración fibrinoide".

Los rasgos anatómo-patológicos fundamentales son los siguientes:

- a) Edema y acumulación de sustancia amorfa, gelatinosa, formada por mucopolisacáridos y agua. La estructura de las fibras colágenas y elásticas queda alterada. Degeneración mucoide;
- b) Degeneración fibrinoide que es el rasgo más característico;

- c) Infiltración celular, que se verifica tanto en forma difusa como alrededor del área lesionada y los pequeños vasos. El infiltrado comprende los linfocitos, polinucleares, monocitos, eosinófilos y células plasmáticas;
- d) Proliferación vascular con reducción de la luz de los vasos y necrosis de los mismos; y
- e) Proliferación fibroblástica.

Hay pues una vascularitis con edema de la sustancia fundamental y aumento del calibre de las fibras colágenas, seguida de infiltración celular con degeneración fibrinoide y necrosis. Unas veces la reacción proliferativa es fuerte y otras predominan las alteraciones degenerativas tornándose el colágeno granular y la sustancia fundamental visible. La coloración por hematoxilina y eosina produce reacción eosinófila y la coloración argéntica revela bucles fibrinoides.

Desde luego este es un panorama general y no nos detenernos en las manifestaciones características de cada una de las enfermedades, por ejemplo, en el L.E.S. hay proliferación endotelial y trombosis, necrosis y atrofia, hialinosis y engrosamiento de los capilares de los glomérulos renales, que dan lugar a una deformidad conocida, por su forma, como "asa de alambre" (Vire Loop) Hay cambios degenerativos en el tejido de sostén del corazón, riñones, etc.

La presencia de cuerpos hematoxilínicos en los cortes histológicos, tiene valor diagnóstico para algunos.

En las dermatomiositis las fibrosis predomina en los músculos, en la dermis y en el panículo adiposo así como en las fascias y en los tabiques conjuntivos de los músculos.

En la esclerodermia las lesiones inciden más bien en el tejido conjuntivo de la piel y el subcutáneo, así como en los intestinos musculares, y en algunos órganos como el esófago, etc.

En las periarteritis nudosa hay inflamación de las arteriolas con necrosis, eosinofilia, linfocitosis, plasmocitosis; hay asimismo proliferación de la íntima, lo cual determina infartos y formación de nodulos.

Jarrett A. (Bull. de la Soc. Franc. de Dermat. et Syph. Agosto-October. 1958. 376) opina que la piel "in vivo" es un gel en cuyo complejo se hallan orientadas las macromoléculas polipépticas. Estas representarían a las fibras colágenas en potencia y se transforman cabalmente en fibras bajo la acción de las técnicas de preparación de la piel indispensables para la observación al microscopio. Atribuye pues a la dermis la existencia en un estado dinámico y la capacidad de adaptarse a condiciones variables con rapidez. Jackson expone este concepto en su obra acerca de la fijación de la glicina radioactiva sobre la dermis.

Finalmente, aquí corresponde la frase de Asboe-Hansen que resume sabiamente todo un concepto "... El tejido conectivo es un sistema biológico con habilidades y reacciones de vital importancia para la vida del organismo humano y su desarrollo..."

## S U P L E M E N T O

Los investigadores japoneses de la Escuela Médica de Wakayama han señalado que la posible etiología de las colagenosis podría ser un trastorno bioquímico relacionado con el metabolismo intermediario de la fenilalanina y tirosina.

En efecto, se sabe que afecciones como el albinismo, la ocronosis alcaptonúrica, la feniluria, la tirosinosis e hidroxifeniluria, están vinculadas a bloqueos del metabolismo de la fenilalanina y la tirosina.

Así Nishimura y Colaboradores publicaron en 1958, el hallazgo en 95 pacientes con diversos tipos de colagenosis, consistente en que todos orinaban cantidades capaces de apreciarse, de ácido 2,5-dihidroxifenilpirúvico (2,5-DHFP) que es considerado un metabolito intermediario de aquellos aminoácidos. El hecho de no encontrar 2,5-DHFP en ningún paciente sano o afecto de enfermedades distintas a las del tejido colágeno, dio más fuerzas a aquel concepto.

A este respecto merece destacarse la importantísima observación de Horda, en la Argentina, consistente en que pacientes afectados de liquen escleroso y atrófico (que en algunos casos se ha considerado como una variante de escleroderm'a, que estaría determinado únicamente por el nivel en que se llevan a cabo los cambios histológicos. Este concepto no es festinado, pues estudios histológicos serios de los autores sudamericanos<sup>1</sup> (y algunas coincidencias clínicas, le dan valor) presentaban en sitios más "cercaños y aún relativamente alejados, placas típicas de vitiligo (no nos referimos solamente al aspecto blanquecino que adquiere la placa de liquen escleroso y atrófico algunas veces) trastorno de la pigmentación, por demás relacionado con el mecanismo de las transformaciones de la fenilalanina.

Se supone que el sitio del trastorno del metabolismo intermediario de la fenilalanina y tirosina se encontraría en la fase del paso de 2,5-DHFP a ácido homogentístico.

Conocemos ya algunos errores en la secuencia metabólica de los ácidos animados en referencia, y cabe añadir entonces, con relación a las colagenosis, este otro error metabólico, es decir, el que estaría localizado, como ya dijimos, en el paso de 2,5-DHFP a ácido homogentístico.

Tye y Colaboradores no pudieron encontrar cantidades detectables de 2,5-DHFP en la orina de diez pacientes con enfermedades del colágeno. El método que emplearon podría detectar cantidades tan bajas como un miligramo por orina de veinticuatro horas. Esto ensombrece los hallazgos de los autores japoneses.

## B I B L I O G R A F Í A

1. Miehelson, H.B.: Review and Appraisal of present Knowledge Concerning Lupus Erythematosus. Arch. Dermat. 69:694, 1954.
2. Klemperer, P.; Pollack, A.D. and Baehr, G.: Diffuse Collag-en Disease: Acute Disseminated Lupus Erythematosus and diffusj Scleroderma. J. A. M. A. 119:3331. 1942.
3. Andrews, G.C. y Kerdel Vegas, F.: Enfermedades de la Piel. Editorial Bibliográfica Argentina, Buenos Aires, 1959.
4. Talbot, J.H., Molerás Ferrandis, R.: Enfermedades del Colágeno. Editorial Científica Médica, Barcelona, 1957.



- 
5. Pardo Castillo, V. Fariñas P.: El Concepto Actual de las Enfermedades de la Colágena o Colagenosis. Boletín de la Sociedad Cubana de Dermatología y Sifilografía. Vol. XV: 29, 1958.
  6. Asboe-Hansen, G.: Dermatologic Aspects of Modern Mesenchymology. *Aren. Dermat.* 81:501, 1960.
  7. Arnold Jr., Harry and Tilden, J.L.: «Fatal Scleroderma with L.E. Phenomenus», *Arch. Dermat.* 76:427, 1957.
  8. Volpé R. and Hauch, J.T.: «A case of Scleroderma with L.E. cells and prolonged Remission on Cortisone Therapy» citado por Arnold y Tilden.
  9. Sutton, Richard L.: «Disease of the Skin», C.V. Mosby Co. 1956.
  10. Ormsby, Oliver S. and Montgomery, Hamilton: «Diseases of the Skin», Lea and Febiger, 1956.
  11. Prunieres, Michel and Montgomery, Hamilton: «Histopathology of Cutaneous Lesions in Systemic Lupus Erythematosus», *Arch. Dermat.* 74:177, 1956.
  12. Quiñón az, P.A.: «Metabolismo de la fenilalanina y tirosina en las Colagenosis». *Medicina Española*. Tomo XLIV:74, 1960.
  13. Tye, M.J. y Colaboradores: 2,5-Dihydroxyphenylpyruvic Acid and Collagen Diseases. *Arch. Dermat.* 81:447, 1960.