

ENFERMEDADES DEL COLÁGENO

Se aplica el término "enfermedades del colágeno" a un grupo de afecciones, agudas o crónicas, que se encuentran caracterizadas anatómopatológicamente por alteraciones generalizadas del tejido conjuntivo, sobre todo en sus componentes extracelulares, siendo, por otra parte, variadas sus manifestaciones clínicas.

Las distintas enfermedades que forman este grupo, unidas todas ellas por la alteración en el tejido conectivo, en cuyo mecanismo intervendría una reacción hiperérgica, son: el lupus eritematoso disseminado, periarteritis nudosa, esclerodermia, dermatomiositis, artritis reumatoidea y fiebre reumática. A este grupo se le ha agregado la tromboangeítis obliterante, el eritema nudoso, la neumonía de Löf-ler y la enfermedad del suero.

El estudio de estos problemas se inicia en 1933 con Klinge en trabajos experimentales, inyectando suero de caballo a conejos, con producción de lesiones en el tejido conectivo, hasta llegar a Klemperer, quien crea el término "enfermedades del colágeno".

Nos parece necesario antes de entrar en materia hacer una breve reseña de la constitución del tejido conjuntivo, sitio donde tienen lugar los cambios patológicos de estas enfermedades.

El tejido conectivo está constituido por células, entre las cuales tenemos los *histiocitos* o células reticulares, formando parte de este lado del sistema retículoendotelial, células que poseen propiedades fagocitarias; y los *fibroblastos*, que tienen la función fundamental de sostén.

En el tejido conectivo también hallamos fibras, que son las *colágenas*, las de *reticulina* y las *elásticas*.

La sustancia fundamental del tejido conjuntivo es un gel amorfo, insoluble en el agua y en el alcohol, formado por micelas. Cuando se la somete a ebullición origina una masa gelatinosa, siendo esta propiedad la que da el nombre de *tejido colágeno*, Klemperer, al sostener que la sustancia intercelular es la que da origen a esta gelatina, dice que debe mantenerse el nombre de colágeno solamente para las sustancias intercelulares.

Los trabajos experimentales de varios autores, entre los que sobresalen los de Bensley, Meyer, etc., han puesto de manifiesto que la sustancia fundamental está compuesta de glucoproteínas, es decir, de mucopolisacáridos ligados a proteínas.

Entre los mucopolisacáridos tenemos —conocidos desde hace tiempo— los ácidos condroitínicos y mucoitin sulfúrico, y últimamente el ácido hialurónico, polímero de larga cadena del ácido N acetilglucosamino y el ácido glucorónico.

Los ácidos reaccionan sobre las proteínas en el lado ácido de su punto isoelectrico, produciendo así un precipitado gelatiniforme. La sustancia fundamental polimerizada tiene su expresión histológica por la avidez tintórea del azul de toluidina, que da una coloración violácea, propiedad que disminuye o desaparece cada vez que la sustancia se depolimeriza, tanto "in vivo" como "in vitro", bajo la influencia de enzimas depolimerizantes de la clase de las mucinasas (hialurodinasa, collagenasa), de la saliva o de diversas diastasas de actividad proteolítica.

El mecanismo de la constitución de la sustancia fundamental, igualmente que su lugar de origen, es actualmente desconocido, suponiéndose que está vinculado a un número de factores enzimáticos, hormonales y vitamínicos.

Las enzimas con poder polimerizante son todavía bastante mal conocidas, suponiéndose que intervienen la captesina, quimosteínas, plasteínas, etc. Es interesante agregar que "in vitro" se ha podido demostrar que las enzimas depolimerizantes o mucolíticas, en presencia de proteínas a radical SH y en pH ácido, pueden tener una acción inversa y permitir la polimerización de las glucoproteínas. Con el uso de ciertas reacciones se ha puesto de manifiesto que en el citoplasma de los macrófagos, y especialmente en los fibroblastos, existen granos de glucoproteínas, que, según Gersh y Catchpole, representarían elementos que intervendrían en la constitución de la sustancia fundamental.

También se le ha dado cierta importancia al ácido ascórbico (vitamina C), en igual manera que a las hormonas.

En el gráfico parecen esquematizados los mecanismos probables de formación de la sustancia fundamental del colágeno (ver tabla I).

El mecanismo de degradación de la sustancia fundamental parecería ser mejor conocido, y así se sabe que, bajo la influencia de ciertos factores, la sustancia fundamental se depolimeriza, dando origen a diversas sustancias con nuevas características tintoriales.

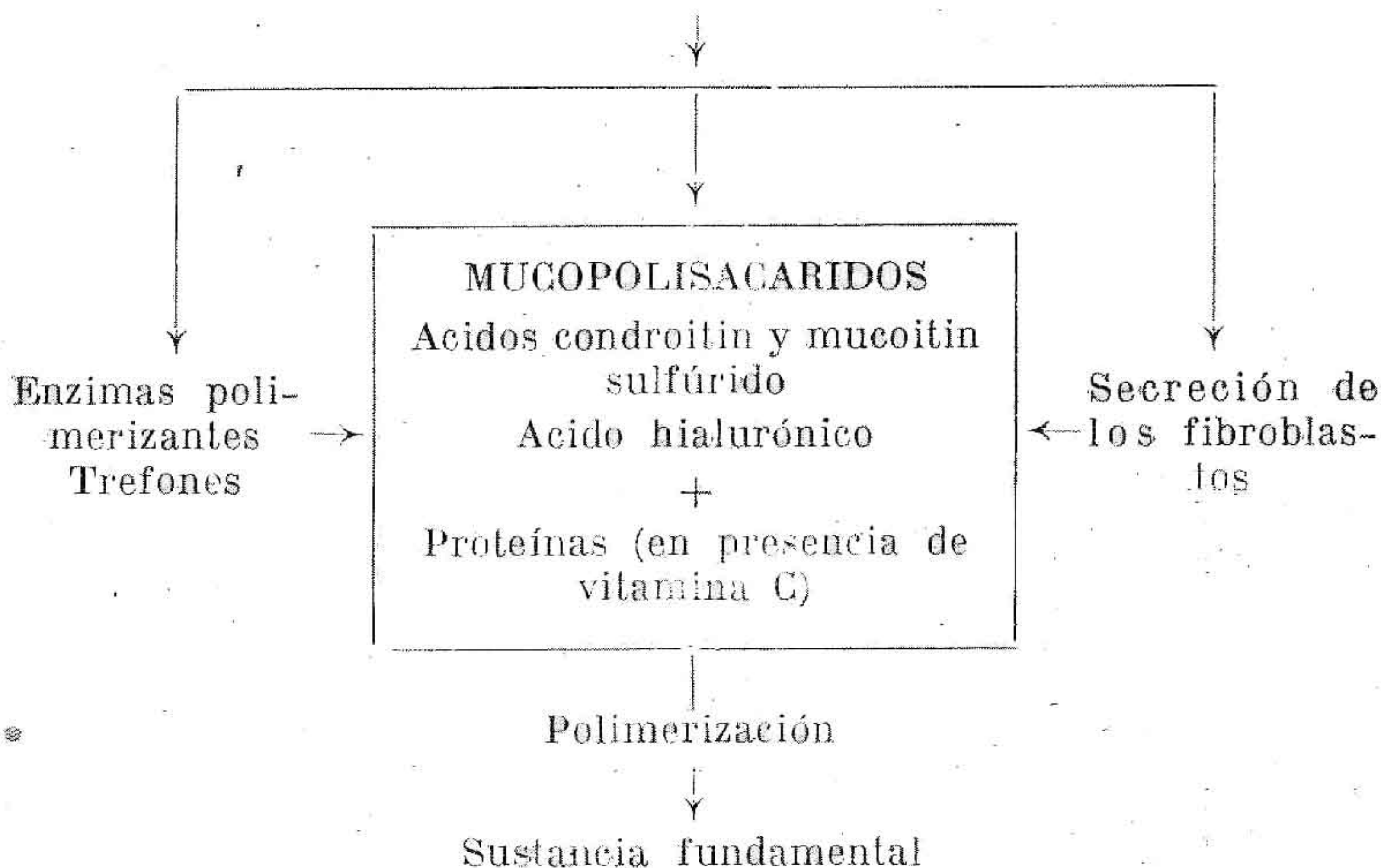
Las enzimas con propiedades depolimerizantes son la hialurodinasa, la collagenasa y mucolíticas, que hacen evidente su acción por la disminución de la viscosidad de la sustancia atacada.

También los elementos formes, como son los fibroblastos, juegan un papel en la depolimerización, hechos que han sido puestos en evidencia por Catchpole.

Y, por último, igualmente están en juego factores hormonales, que se pueden ver actuar en la glándula mamaria, en el endometrio antes de la menstruación y en el folículo ovárico; pero la mayor demostración es la practicada en la sínfisis púbica de cobayas a término. En efecto, Hall y Newton probaron en 1947 que, bajo la influencia de la acción combinada de la relaxina y foliculina, la sustancia fundamental se depolimeriza, se hace viscosa y soluble en agua.

TABLA I
Acción hormonal

(Hipófisis - Tiroides - Testículo)
(Córticosuprarrenal)



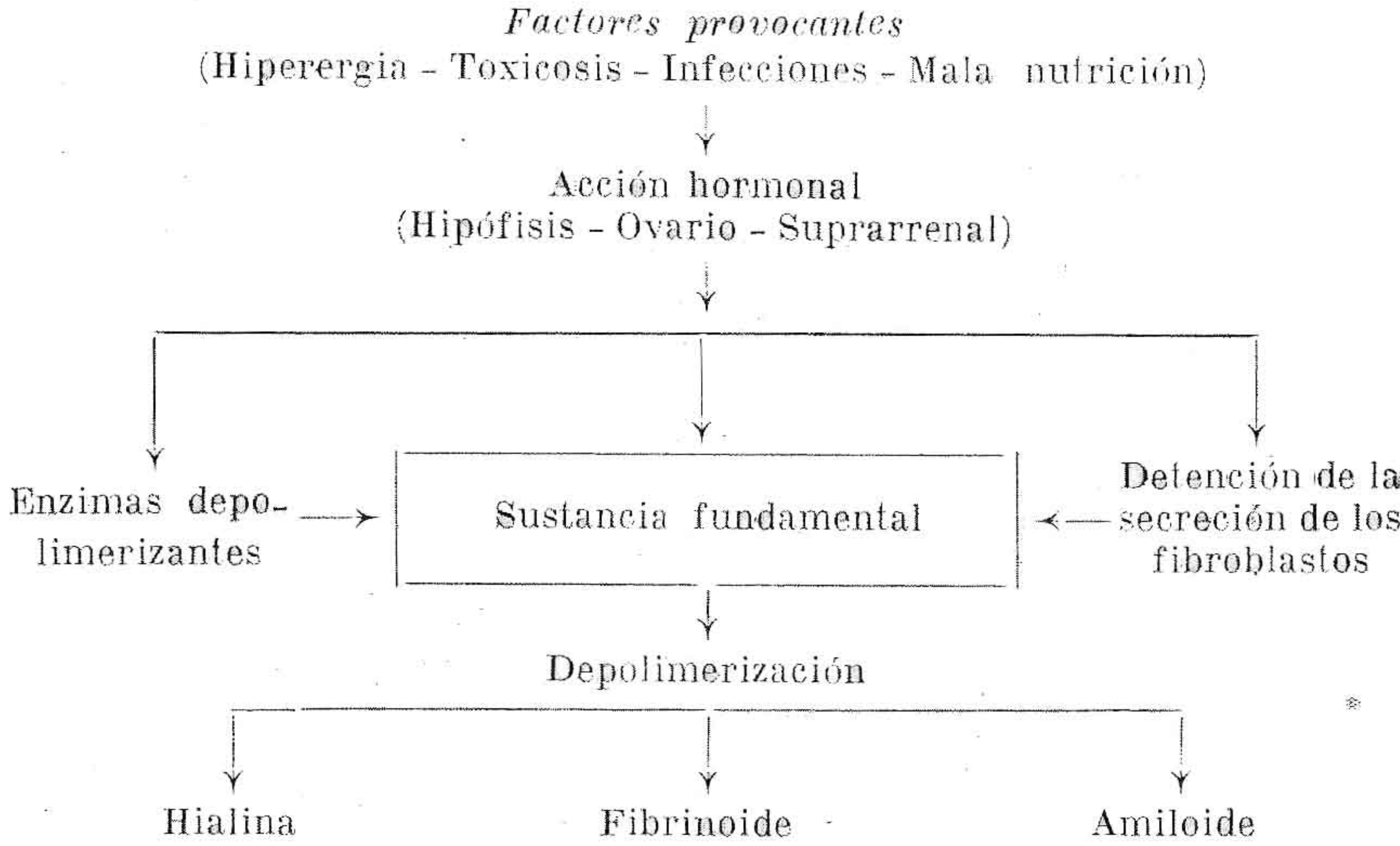
En la tabla siguiente se han esquematizado los factores de la depolimerización (ver tabla II).

Cuando se estudian las lesiones de las enfermedades del colágeno en consideración a la lesión inicial, de una parte, y a las lesiones secundarias, de la otra, se nota que son las segundas las que dan su fisonomía especial a la afección, y Duperrat nos da un esquema general de las modificaciones que sufre el colágeno, que comenzaría por una primera fase exudativa y necrótica y un siguiente estadio

sea a la restitución total o a la reacción granulomatosa. Del punto de vista histoquímico, es la reacción celular la que va a dar a la lesión anatómica y, por lo tanto, a la evolución clínica de la afección su carácter particular.

El común denominador de estas afecciones es la turgencia fibri-moide, modificación profunda que lesiona en diverso grado la sustan-cia fundamental, las fibras e incluso los elementos celulares, que pa-recen difuminarse, pierden sus contornos y se ven sus núcleos des-aparecer sin que pueda hablarse de necrosis. Esta nueva sustancia de consistencia homogénea, con propiedades tintoriales que la ase-mejan a la fibrina, con marcado índice de refracción, eosinófila, pa-rece ser la resultante de una profunda modificación del estado coloi-dal del tejido conectivo.

TABLA 2



El otro proceso común en estas enfermedades es la proliferación de los elementos celulares reticulares. En el comienzo proliferan las células endoteliales limitantes, con aumento e infiltración de histio-citos, plasmatzellen y linfocitos, para ser reemplazadas en lesiones ya más avanzadas por granulocitos neutrófilos y eosinófilos.

El mayor o menor predominio de uno de los dos estadios es lo que da fisonomía al cuadro histopatológico, y así, por ejemplo, en el caso de las enfermedades del suero, la turgencia fibrinoide es no-table, pero de poca importancia y fugaz, seguida de una reacción lin-

focítica, que es igualmente rápida y transitoria, con restitución total en la mayoría de los casos.

En el reumatismo articular agudo, la turgencia fibrinoide suele ser nodular y diseminada, su intensidad es más marcada, evoluciona por brotes, preferentemente en las zonas donde el tejido conjuntivo es más vulnerable, como suelen ser las sinoviales, las válvulas cardíacas y paredes de las pequeñas arterias. La reacción celular se produce posteriormente, es nodular, granulomatosa y característica, constituyendo el nódulo de Aschoff.

En el lupus eritematoso, la erupción cubre la nariz y mejillas, que es característico en esta enfermedad. La pleura, el pericardio y el peritoneo se suelen encontrar afectados. Las lesiones del tejido conjuntivo se caracterizan por la turgencia fibrinoide, asociada más o menos a la necrosis que afecta toda la economía. Hay lesiones vasculares en las arteriolas y capilares, en el riñón se encuentran las lesiones de necrosis llamadas en alambre retorcido del glomérulo. Hay esplenomegalia e infarto ganglionar, endocarditis verrugosa tomando las válvulas y el endocardio.

En la periarteritis nudosa se encuentran afectadas las pequeñas arterias y arteriolas del riñón, corazón, nervios periféricos, músculos, tracto gastrointestinal. Se caracteriza por una turgencia fibrinoide y una necrosis segmentaria de los pequeños vasos. Las lesiones se inician con edema de la pared, produciéndose luego la degeneración fibrinoidea de la capa media, con posterior destrucción de la elástica. Existe un infiltrado celular de neutrófilos, seguido de un predominio de eosinófilos y últimamente de células mononucleadas. Posteriormente tenemos la destrucción de las tres túnica arteriales, con proliferación del conectivo subendotelial, que produce un estrechamiento de la luz arterial, con frecuentes trombosis. La adventicia presenta una proliferación fibroblástica, que en ocasiones alcanza aspecto nodular. La pared arterial se ha ido debilitando y aparecen los aneurismas. La esclerodermia es una enfermedad que comienza por las extremidades y la cara, extendiéndose, finalmente, al cuerpo. La piel se atrofia y el tejido subcutáneo aparece espesado y fibroso. En los vasos hay degeneración fibrinoide de sus paredes con estrechamiento consecutivo de su luz. Se puede encontrar degeneración del miocardio a consecuencia del déficit coronario, algo parecido a lo que pasa en la arterioesclerosis. Hay degeneración hialina de los glomérulos renales. En cuadros con mucho tiempo de evolución po-

demostramos decir que no hay región donde el tejido conectivo no sufra el fenómeno de la esclerosis.

En la artritis reumatoidea, encontramos las modificaciones de la sustancia fundamental, dadas por su repetición e intensidad, afectando particularmente las sinoviales, los tendones, las cápsulas articulares y, más frecuentemente de lo que uno cree, el miocardio, endocardio, pericardio. Es frecuente la infiltración perivascular de células redondas, con espesamiento de las paredes de los vasos. En los riñones se encuentran distintos grados de lesiones glomerulares.

La dermatomiositis está caracterizada por la aparición de áreas de inflamación en los músculos y piel suprayacente. Aparece edema de la cara, tronco o extremidades. Además de los músculos esqueléticos, pueden estar afectados aquellos de la órbita, faringe, laringe y diafragma.

A este grupo de enfermedades pertenece también la tromboangiítis obliterante, que, como sabemos, toma las pequeñas arterias y venas de las extremidades. Las lesiones aparecen en forma salpicada, con vasos normales entre ellas. En algunos vasos se produce gangrena y puede presentarse trombosis de los vasos mesentéricos, renales, coronarios o cerebrales. Esta es una enfermedad eminentemente vascular, donde aparece comprometida toda la pared de los vasos, con consecuente espesamiento de la pared, y disminución de la luz. El proceso está en igual forma extendido a venas y arterias, con la particularidad —que en los últimos años ha sido debidamente comprobada por las necropsias— de que no solamente están afectadas las arterias periféricas, sino también vasos del cerebro, coronarios, oculares, mesentéricos y renales. Las arterias afectadas suelen ser las pequeñas de los órganos, y a la primitiva infiltración polinuclear o mononuclear sigue el reemplazo posterior por fibroblastos y tejido conectivo, que dan origen a las zonas de fibrosis; en los riñones aparece el cuadro de la nefritis intersticial. Si en los órganos afecta los pequeños vasos, en los miembros, por el contrario, lo hace sobre los grandes troncos arteriales y venosos.

El eritema nudoso también es colocado en este grupo de enfermedades del colágeno: hace su aparición, sobre todo, en las extremidades inferiores, pero lo puede hacer sobre cualquier otra parte del cuerpo. Las lesiones son redondas, coloradas, elevadas, espesas y exquisitamente dolorosas. Suelen desaparecer después de varios días,

pero en ciertas ocasiones pueden volver a recurrir. La artralgia, con mucha frecuencia, suele acompañar a esta afección.

El eritema multiforme o polimorfo es una afección en que, como su nombre lo deja entrever, las lesiones son muy variadas, pudiendo ser maculares, papulares, vesiculosas o ampollosas. La erupción se suele presentar con mucha más frecuencia en la superficie de extensión de las manos y pies, pero puede también tomar las palmas, plantas, extremidades y tronco; pueden aparecer lesiones en vulva, meato urinario en un tercio de los casos, dando origen al síndrome de Steven-Johnson.

La enfermedad del suero presenta un cuadro histopatológico, en realidad, poco conocido, desde que son muy pocos los casos de enfermos que mueren y hacen posible el estudio necróptico. Se encontró un infiltrado subendotelial preferentemente de histiocitos; focos perivasculares con infiltración linfocitaria en el corazón, hígado, riñones, hallando en cambio muy escasa degeneración fibrinoide de los tejidos mesenquimales. Ya sabemos que este cuadro morboso se suele presentar entre cinco y nueve días después de la administración de un suero heterólogo y se caracteriza por fiebre, urticaria, artralgia, adenopatía y edema.

La púrpura anafilactoide se presenta con eritema, urticaria, hemorragias y edema que puede aparecer en la piel, articulaciones, tracto gastrointestinal o riñones. Las lesiones muestran infiltración perivascular con polimorfos, neutrófilos y eosinófilos, hemorragias y edema del tejido colágeno.

Y, por último, se involucra entre estas enfermedades la neumonía de Löffler, que es una enfermedad aguda caracterizada por extensas infiltraciones eosinófilas de los pulmones, con una marcada eosinofilia.

En todos estos cuadros morbosos existe una serie de factores de carácter individual o predisposición especial del sujeto receptor, probablemente en relación a factores hereditarios o raciales. Estos factores, *terreno*, son los que contribuyen a dar fisonomía en cada caso.

Pueden también agregarse factores de alimentación, como sería el caso de la vitamina E y C; la importancia de esta última ampliamente conocida en su acción sobre la sustancia intercelular y segmento de unión de endotelios.

Otros factores importantísimos son las secreciones internas, sabiéndose que los estrógenos son capaces de aumentar la permeabili-

dad de la sustancia intercelular, que las hormonas tiroideas desempeñan papeles aun no bien conocidos, y que son de una influencia notable los esteroides de la corteza suprarrenal, entre los que sobresale la acción del compuesto E de Kendall o cortisona.

Estas últimas investigaciones han permitido encarar la terapéutica de las enfermedades del colágeno desde un punto de vista más racional, y así los autores han empezado a ensayar en estas enfermedades la cortisona y la hormona córticotropa hipofisaria (ACTH), esta última por su condición de estimuladora en la producción de cortisona.

El uso de la cortisona y del ACTH exigen una constante atención del enfermo sometido a tratamiento, debiendo recordarse, por otra parte, que no logran "curar" ninguna de estas afecciones, sino simplemente interfieren en su mecanismo patogenético en forma temporal y logran una regresión de la sintomatología; hacen, podríamos decir, que el organismo "ignore" la enfermedad, pero ésta sigue su curso, debiendo siempre orientarse la terapéutica en la búsqueda de las causas etiológicas de cada uno de los cuadros mórbidos.

(Per *Rev. Bagó*, 3, 1952.)

El valor antimicrobiano de la vitamina K₅.—("Rf. Drug. Cosm. Ind.", pág. 242, 1950.)

Como observaron R. Pratt y sus colaboradores ("J. A. Ph.", 39, 127, 1950), varios cuerpos análogos de la vitamina K han sido sintetizados, y respecto a uno de esos, vitamina K₅ (2-clorhidrato metil-4-amino-1-naftol), se ha encontrado que es no solamente un superior agente antihemorrágico, sino que demuestra una marcada actividad inhibidora hacia un número de microorganismos parásitos y saprófitos. Los estudios de Pratt y sus colegas han demostrado que un cierto número de bacterias patógenas y hongos, lo mismo que bacterias saprófitas, levaduras y hongos-atacantes de alimentos, bebidas y otros productos, son notoriamente inhibidos o muertos por concentraciones de K₅ desde 10 hasta 300 partes por un millón, según el organismo. La poca toxicidad de la vitamina K₅ sugiere su empleo no sólo para el tratamiento "in situ" de las infecciones dérmicas, sino también como medio de conservación de productos farmacéuticos, alimentos y bebidas. Al oxidarse el compuesto, se decolora, y, en soluciones acuosas, forma un precipitado flocculento, pero éste se puede evitar usando solventes apropiados. Es posible preparar la vitamina K₅ en estado purísimo con rendimiento casi cuantitativo, a partir de la vitamina K₃ (2-metil-4-naftoquinona), la cual, a su vez, se obtiene por oxidación directa del 2-metil-naftaleno. ("Cabo. Ion.", 114, XI.)

ENFERMEDADES DEL COLAGENO

En el sentido biológico *sistema* se define como un conjunto de estructuras orgánicas, compuestas de elementos similares y combinadas por funciones generales idénticas.

Así entendido, el tejido conjuntivo es un verdadero sistema: se compone a través de todo el organismo de una asociación de tres elementos estructurales, que son: la célula (fibroblasto), las fibrillas y la sustancia amorfa intercelular; además cumple una función general no sólo pasiva, de sostén, sino una función activa, dinámica en el metabolismo del agua y de las sales, en la regulación del equilibrio ácido-base.

Fué Klinge, en 1933, quien primero llamó la atención sobre alteración generalizada del tejido conjuntivo en enfermos con fiebre reumática y artritis reumatoidea, y observó los cambios predominantes en el componente extracelular.

Más tarde se hicieron análogas observaciones en el lupus eritematoso diseminado; se vió que esta enfermedad con localizaciones tan heterogéneas es también el resultado de la alteración del colágeno.

Iguales observaciones se hicieron en la dermatomiositis, en la periarteritis nudosa y en la esclerodermia difusa.

Fueron Pollack, Baher y Klemperer en 1942 quienes propusieron el término genérico de *Enfermedades del Colágeno*, para agrupar a estas enfermedades que presentan la característica común de tener alterado en forma sistemática el tejido conjuntivo y, sobre todo, su componente extracelular. Klemperer insiste, en diversas publicaciones, que este término de Enfermedades del Colágeno se dió solamente para indicar que un grupo de enfermedades hay un disturbio en la constitución física y química del componente extracelular del tejido conjuntivo, una alteración morfológica, pero niega a ese término un valor diagnóstico, no tiene significado etiológico ni patogénico, y no significa tampoco una identidad entre las mismas.

Los procesos mórbidos que las originan, la naturaleza de los mismos, el sitio donde actúan siguen siendo oscuros y seguirán ignorados hasta que no se revele la constitución, la biología y la patología de los componentes del tejido conjuntivo.

Son diversos los problemas planteados a los investigadores:

- 1) Para la sustancia amorfa intercelular: su naturaleza química, su origen, la influencia que en su constitución tienen las enzimas y las hormonas.

- 2) Para las fibras: su naturaleza química, su origen.
- 3) Su patología.

En lo que respecta a la *constitución química* de la sustancia amorfa intercelular, hace ya varios decenios que se conoce su naturaleza coloide. Más tarde se vió que estaba compuesta por derivados hidrocarbonados: polisacáridos, más un grupo amina, llamados Mucopolisacáridos. Meyer y colaboradores llegaron a individualizar dos componentes: el ácido hialurónico y el ácido condroitinsulfúrico.

Habría varios componentes aun no conocidos, como los del cemento intercelular de los capilares, del amiloide, etc. Además (por la reacción xantoproteica) se probó también la existencia de tiroxina en dicha sustancia.

El ácido hialurónico se une a una molécula proteica aun no individualizada, y origina así moléculas grandes, muy polimerizadas y que dan la característica de gel a la sustancia intercelular, contribuyendo de este modo a mantener la forma y la estructura de los tejidos. Además absorben fácilmente grandes cantidades de agua, como se ve en el humor vítreo y en el líquido sinovial.

Ogston comprobó en el líquido sinovial por métodos cromatográficos que el ácido hialurónico está unido a una molécula proteica y que ésta forma el 30 por 100 del compuesto.

Está casi probado que en la síntesis y en la despolimerización del ácido hialurónico interviene una enzima, la hialuronidasa, que la desdobla en sus dos componentes: el ácido glucurónico y la acetilglucosamina.

El ácido condroitinsulfúrico es más difícil de despolimerizar por enzimas, aunque parece poseer en su molécula una galactosamina.

La importancia del conocimiento de la naturaleza química de estos mucopolisacáridos y su aplicación a la clínica se evidencia por las investigaciones hechas sobre las hexosaminas del suero.

Las hexosaminas forman el 40 por 100 de cada uno de los mucopolisacáridos (para el ácido hialurónico sería una glucosamina; para el ácido condroitinsulfúrico, una galactosamina); en el suero sanguíneo se pueden dosar por métodos colorimétricos, y así Boas y Soffer dan valores de hexosamina normal en el suero entre 85 y 138 mgr. por 100. Sería un índice del contenido de mucoproteínas céricas. Es importante su estudio en el L. E. A., al que luego nos referiremos.

En cuanto al *origen* de la sustancia amorfa no está probado aún que provenga del fibroblasto; sin embargo, en estas células se han encontrado granulaciones que dan una coloración especial después de ser sometidas a oxidación con el ácido periódico, lo que indicaría la presencia de mucopolisacáridos en ella sin especificar cuáles.

La hialuronidasa, se cree que es una mezcla de enzimas, muchos de cuyos componentes no son conocidos aún. Se encuentra normalmente en la piel en pequeñas cantidades en forma libre; el resto estaría inactiva y sería liberada en determinadas condiciones. Glick demostró la existencia de inhibidores específicos (antihialuronidasas) en el organismo. La acción de la hialuronidasa sería despolimerizar, licuar, reducir la viscosidad del ácido hialurónico y aumentaría la capacidad de hidratarse de los tejidos.

La interacción entre el ácido hialurónico y la hialuronidasa está influenciada por factores hormonales: desoxicórticosterona inhibe la hialuronidasa; igual por déficit de piridoxina.

En cuanto al segundo problema de las fibras colágenas:

a) Su composición: la estructura de las fibras colágenas se estudia en el microscopio electrónico. Se aprecia por una característica periodicidad que se mide en $\text{\AA}$ (Armstrong); aun no muy exacto porque no se las ha podido aislar de otras sustancias que interfieren en su periodicidad.

b) Su origen: para resolver este interrogante se han hecho y se siguen haciendo numerosos estudios; los cultivos de tejidos son los más importantes, aunque han dado resultados contradictorios sobre el papel que juegan los fibroblastos en su formación. En general se acepta que intervendrían en parte las células y en parte el medio y los elementos aportados por el plasma sanguíneo. Se ve una relación directa entre los mucopolisacáridos de la sustancia amorfa y la aparición o formación de fibras colágenas. Así, en heridas en curación, se ve aparecer primero los mucopolisacáridos y luego las fibras. En animales con escorbuto, se ve disminución de mucopolisacáridos y de fibras; dándoles vitaminas C aparecen primero los mucopolisacáridos y después las fibras. El ácido ascórbico es un factor importante a tener en cuenta; además del estudio hecho en animales con escorbuto, se ha estudiado su efecto en cultivo de tejido, y así, agregando vitamina C al medio se obtenía mayor formación de colágeno. El mecanismo íntimo no se conoce, pero se sospecha que actúa sobre los mecanismos enzimáticos de los fibroblastos res-

ponsables de la síntesis de los mucopolisacáridos (la actividad fosfatásica está reducida).

El factor hormonal interviene también. Taubenhuss en sus investigaciones (Mancini igualmente en nuestro país) prueban que la D. O. C. A. estimula la formación de fibroblastos y aumenta los depósitos de colágeno alrededor de abscesos estériles el primero y en cultivo de tejidos el segundo.

La testosterona y los estrógenos inhiben los fibroblastos y la formación de colágeno. Con D. O. C. A., Pirani obtiene crecimiento exagerado en el tejido de granulación de heridas abdominales, pero no en el tejido conjuntivo restante. Deduce de esto que no es igual la respuesta del tejido en actividad y en reposo.

Con cortisona y A. C. T. H. se inhibe esa respuesta. Su modo de acción no se conoce; para unos actuaría sobre el fibroblasto; para otros, sobre la reactividad físicoquímica del componente extracelular o del medio interno.

En cuanto al problema de la patología del tejido conjuntivo, tenemos la alteración fibrinoide de las fibrillas y la alteración mucinosa de la sustancia amorfa.

La zona afectada por esa alteración muestra una intensa metacromasia azul a la toluidina (esta reacción es abolida por tratamiento previo con hialuronidasa de testículo de toro). Para investigar la naturaleza de esa sustancia metacromática se han hecho numerosos estudios, pero estamos aún en la etapa de las hipótesis.

El origen de la alteración mixomatosa de la sustancia amorfa, sería:

- 1) Por perturbación de la actividad enzimática celular "in situ".
- 2) Por alteración del plasma sanguíneo: en las enfermedades de grupo se ven alteraciones de las proteínas séricas: caída de la albúmina, elevación de las globulinas alfa-gamma, sin modificación significativa de las albúminas totales. (En la dermatomiositis ésta no se cumple, ya que la g. globulinas no varían mientras que caen las albúminas y las proteínas totales).

En el L. E. A. se ven muy aumentadas las hexosaminas séricas, que están vinculadas a las globulinas séricas. Sorenson ha demostrado que la concentración de hexosaminas en las globulinas es cuatro veces mayor en las albúminas.

En el L. E. A. con hexosaminas o gamma globulinas aumentadas, tratado con A. C. T. H. o cortisona, se observa que descienden

las hexosaminas y las gamma-globulinas en tanto ascienden las albúminas. Las alfas-globulinas siguen aumentadas; y por otra parte se ve que heridas hechas en animales de experimentación no cicatrizan por causa de la inhibición del depósito de mucopolisacáridos y defectos en la formación de la sustancia amorfa. Estos hechos indicarían *una relación entre los tejidos (sustancia extracelular) y el plasma sanguíneo* y la influencia que sobre ellos tiene el factor hormonal (corteza suprarrenal).

Sin embargo, hay contradicciones, a esta altura de los conocimientos, entre los hallazgos experimentales y la clínica. Haserick descubrió un elemento antigénico anormal en el plasma en el *L. E. A.* asociado a las gamma globulinas, responsable al parecer de las alteraciones en el metabolismo del ácido nucleico de las células mesenquimatosas: células de *L. E. D.* en médula, sangre periférica y en tejidos. Estas células tienen inclusiones que se tiñen fuertemente con hematoxilina, siendo su constituyente una desoxiribosa del ácido nucleico despolimerizado. La relación entre el factor RE. y la alteración de la sustancia fundamental se desconoce. Pero estos hechos ponen en evidencia que por lo menos en este miembro del grupo de las enfermedades del colágeno, hay cambios en el plasma sanguíneo que pueden ser de importancia en el mecanismo de la alteración del hiptóesis:

En cuanto a la *alteración fibrinoide* de las fibrillas también hay hipótesis.

a) Sería impregnación de las fibras con fibrina (intacta o degenerada).

b) Habría desintegración de la fibra colágena.

c) Habría precipitación de mucopolisacáridos de la sustancia fundamental con formación de fibras anormales. Los mucopolisacáridos precipitan por variaciones del pH, y si un agente patogénico libera proteínas alcalinas en tejidos necróticos, éstas harán precipitar los mucopolisacáridos.

Para algunos autores la aclaración es por hipersensibilidad ante proteínas heterólogas, pero se han visto alteraciones del colágeno por factores traumáticos.

En resumen, habría un cambio en la estructura física o en el metabolismo de los mucopolisacáridos, lo cual, secundariamente, originaría la alteración del colágeno.

Tal es, escuetamente reseñado, el estado actual de los conocimientos que se tienen sobre la biología y la patología del colágeno.