

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

INTRODUCCION

F. CHALEM

En esta sección consideraremos las enfermedades del tejido conectivo (ETC) prescindiendo de aquéllas de naturaleza hereditaria como el síndrome de Marfan o el de Ehlers-Danlos.

Para designar las ETC adquiridas se siguen utilizando los términos de enfermedades del tejido conjuntivo, colagenosis y enfermedades del colágeno. Aunque tejidos distintos al conjuntivo se encuentran también involucrados en estas enfermedades creemos que el término de enfermedades del tejido conectivo es más apropiado en vista de que el colágeno no está afectado primariamente excepto en la esclerodermia.

Sin entrar a discutir la clasificación, ni las razones por las cuales deban incluirse o no algunas entidades nos referiremos en esta sección al lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerosis sistémica progresiva (ESP), la polimiositis-dermatomiositis (PM-DM), la artritis reumatoidea (AR), el síndrome de Sjögren primario (SS) y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).

Estas enfermedades se caracterizan por la etiología desconocida, el trastorno inmunológico y el compromiso generalizado. Cada una tiene criterios diagnósticos establecidos, pero a veces las manifestaciones proteiformes, los cursos bizarros y la tendencia a la superposición hacen imposible llegar a un diagnóstico definido. Sin embargo, desde este punto de vista es importante tener en cuenta que, pese a la tendencia a ser generalizadas, cada una muestra predilección por determinados sistemas.

El LES, en su forma clásica, es fácil de diferenciar de las demás ETC por sus manifestaciones cutáneas, por su compromiso renal, por el depósito o formación *in situ* de complejos inmunes, por la presencia de múltiples autoanticuerpos especialmente cuando éstos están dirigidos contra el ADN-nativo o el antígeno Sm y por la hipocomplementemia.

En la ESP, el fenómeno de Raynaud es muy frecuente y puede ser la primera manifestación, precediendo al compromiso difuso y simétrico de la piel (esclerodermia). También se debe pensar en esta enfermedad en forma preferencial cuando existe disfagia. El síndrome CREST constituye una forma particular de ESP en la cual la esclerosis de la piel se limita a las manos y la cara y se acompaña de calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica y telangiectasias. En más del 60% de estos pacientes se encuentra el anticuerpo contra el centrómetro.

El diagnóstico diferencial de la PM-DM es fácil al encontrar las manifestaciones cutáneas y el compromiso muscular proximal; sin embargo, cuando la polimiositis es la única manifestación, deben descartarse otras enfermedades musculares. Las enzimas musculares, la electromiografía y la biopsia constituyen una gran ayuda para el diagnóstico. El anticuerpo contra el antígeno PM-1 se ha encontrado en el 60% de los pacientes con polimiositis, dermatomiositis y en más del 90% de los pacientes con superposición de ESP y PM-DM.

La sinovitis crónica simétrica que conduce a la destrucción articular progresiva es la característica de la AR. Su existencia acompañada de títulos altos de factor reumatoideo y nódulos reumatoideos no deja duda diagnóstica. Estudios seroepidemiológicos encontraron anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares modificados por el virus de Epstein-Barr en pacientes con AR; sin embargo, estudios más recientes no han podido demostrar un papel primario de este virus en la etiología de la AR.

El SS caracterizado por queratoconjuntivitis sicca y xerostomía se encuentra frecuentemente asociado a las demás ETC. En la forma primaria es frecuente encontrar una púrpura hiperglobulinémica, polimiotatía o neuropatía, enfermedad hepática o pulmonar

crónicas y la asociación con linfoma maligno o macroglobulinemia. Los anticuerpos contra los antígenos SS-A (Ro) y SS-B (La/Ha) son más frecuentes en el SS primario que en el LES solo o asociado a SS.

La EMTC tiene manifestaciones superpuestas de lupus eritematoso, esclerodermia y polimiositis acompañadas en el 100% de los casos de títulos altos del anticuerpo anti-nuclear circulante contra un antígeno nuclear de ribonucleoproteína.

Es bien conocida la asociación del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 con entidades que comprometen la columna vertebral como la espondilitis anquilosante y la enfermedad de Reiter; en los diversos estudios

de susceptibilidad genética a otras enfermedades reumáticas se encontró que en el LES esta asociación es más frecuente con HLA-DR3 mientras que en el lupus inducido por hidralazina es más frecuente el HLA-DR4, sugiriendo una patogenia diferente para estas condiciones. En la AR la asociación es mayor con el HLA-DR4 o el complejo DR4-7-10, mientras que en la forma juvenil de iniciación temprana se encuentra el DR5. El SS primario se asocia con mayor frecuencia al HLA-DR3 y el secundario a AR al DR4.

Dr. Fernando Chalem: Profesor Asociado de Medicina, Sección de Reumatología; Hospital San Juan de Dios, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D. E.

INTERACCIONES CELULARES Y MARCADORES ANTIGENICOS EN CELULAS LINFOIDES

R. M. NUÑEZ M. E. PATARROYO

La dicotomía del sistema inmunitario se determinó en los estudios de Glick (citado en 1) y Miller (2), quienes trabajando con dos especies diferentes, determinaron que la producción de anticuerpos era efectuada por una subpoblación de células linfoides y la respuesta inmunitaria celular era mediada por otra. También se infería que para la adquisición de estas funciones se requería la presencia de órganos que determinarían la función de estas células y en el caso de las respuestas mediadas por células se requería la perfecta integridad del timo.

Las distintas poblaciones linfoides no funcionaban independientemente sino que se encontraban íntimamente relacionadas entre sí como lo comprobaron los trabajos de Claman (3), quien mostró que existía una evidente colaboración entre los sistemas productores de anticuerpos y las células timodependientes. Miller (4), con diferente metodología, llegó a la misma conclusión. Finalmente, Mitchison demostró la presencia de una célula linfoide timodependiente encargada de ayudar en la producción de anticuerpos a las células dependientes de la bolsa de

Fabricio o de su análogo en los mamíferos, llamadas también células linfoides B (5); con la metodología para la demostración del efecto "carrier", Raff (6) concluyó, sin lugar a dudas, la existencia de esa estrecha colaboración en una de las funciones más importantes del sistema inmune como es la respuesta mediada por anticuerpos.

Paralelamente a las anteriores investigaciones sobre poblaciones linfoides, el grupo de Boyse se encargaba de experimentar sobre las propiedades antigénicas de las leucemias del ratón, mediante la producción de aloantisueros, logrando encontrar un sistema antigénico que denominó timo-leucemia (7). Estos descubrimientos permitieron desarrollar una metodología para la exploración de las características de membrana de las células linfoides; la primera prueba de ello provino de las investigaciones de Boyse sobre las leucemias inducidas con el virus de Gross, determinándose un nuevo sistema antigénico (8); sin embargo, en los aloantisueros d se detectaron reactividades que no estaban dirigidas contra el antígeno del virus de Gross. Realizadas las correspondientes absorciones, se

logró demostrar que el antígeno que las estaba produciendo se hallaba en la membrana de las células linfoides timodependientes (9) y así se definió el sistema genético GIX.

Estos descubrimientos permitieron desarrollar toda una metodología encaminada a detectar una serie de antígenos no solamente en la membrana de los linfocitos T sino también en los linfocitos B, razón por la cual se le denominó a este sistema LY (lymphocyte).

En la membrana de los linfocitos T se establecieron dos sistemas antigénicos llamados originalmente (LyA y LyB) que se comportaban como alelos alternativos; posteriormente se modificó esta nomenclatura y se denominaron Lyl y Ly2; éstos se encontraban determinados por los locus Lyl y Ly2. El Lyl presenta los alelos Lyl.1 y Lyl.2; el Ly2, los alelos Ly2.1 y Ly2.2 (10).

Posteriormente fue detectado un tercer locus denominado Ly3 que codificaba para los alelos antigénicos Ly3.1 y Ly3.2(11,12).

Las relaciones de estos antígenos con los tejidos linfoides periféricos permitían analizar la presencia de varias subpoblaciones linfoides pero, hasta 1968, no se habían podido definir funcionalmente dichas subpoblaciones (10).

Con base a los hallazgos de las tres especificidades Ly, se realizaron innumerables experimentos que permitieron determinar otros dos sistemas antigénicos Ly sobre células timodependientes a los cuales se les llamó Ly5 y Ly6(13 y 14).

Aparte de la función de ayuda en la producción de anticuerpos, no se había podido establecer otras interrelaciones entre las poblaciones linfoides B y T; sin embargo, en la primera mitad de la década del 70, se realizaron una serie de investigaciones que permitieron dilucidar la mayoría de las interrelaciones básicas de los linfocitos; pioneros en este campo fueron Gerson y Tada (15, 16). Ellos encontraron que existía una actividad supresora de la producción de anticuerpos y que dicha supresión se derivaba de células timodependientes.

Casi coincidentalmente con los hallazgos de la supresión, el grupo de Cerottini y Brunner, en 1974 (17), determinaron dos funciones celulares dependientes de células T. La célula T estaba capacitada para destruir células extrañas o propias que hubieran sido

modificadas experimentalmente, determinándose así la función citotóxica, pero esta actividad debía ser amplificada por otra célula timodependiente.

Además de las anteriores funciones de las células timodependientes, se determinó que existía una subpoblación celular encargada de la producción de linfoquina (18); algunas de estas sustancias al interactuar con los macrófagos inhiben su movilización o los activan para la destrucción del antígeno; también se logró establecer la producción de linfoquinas quimiotácticas para los granulocitos y los eosinófilos.

Subsecuentemente se logró apreciar la existencia de interacciones celulares en las diversas funciones del sistema inmunitario y entre los mecanismos específicos de inmunidad y los inespecíficos como los granulocitos y eosinófilos; pero el problema que se planteaba en ese momento consistía en que no se podía definir con certeza cuál célula timodependiente realizaba cada una de las funciones mencionadas. La respuesta a este interrogante apareció en 1975 con los trabajos de Cantor y Boyse (19), quienes relacionando los antígenos Ly con la función celular ayudadora y citotóxica de las células T, determinaron la existencia de marcadores Ly para una función específica. Inmediatamente, varios grupos de investigadores encontraron las relaciones entre las diversas funciones celulares y los antígenos Ly (20-24).

A las células encargadas de ayudar en la producción de anticuerpos se les encontró el antígeno Lyl y carecían de los Ly2.3. A las células responsables de la supresión en la producción de anticuerpos se les determinaron los antígenos Ly2.3 pero carecían del Lyl. Las células encargadas de la función citotóxica presentaban los mismos antígenos que las supresoras o sea Ly2.3 y Lyl negativo. Las células a las que se les demostró la actividad amplificadora de la proliferación celular en una reacción mixta de leucocitos, llevaban el marcador Lyl y carecían del Ly2.3. Las células encargadas de la respuesta de hipersensibilidad retardada y elaboración de linfoquinas presentaban el antígeno Lyl y no llevaban el Ly2.3.

Con los hechos citados se pudo definir no sólo desde el punto de vista funcional sino también con marcadores de membrana, la

existencia de diversas subpoblaciones linfoides timodependientes y sus interrelaciones con linfocitos B, macrófagos, otras subpoblaciones T, granulocitos y eosinófilos.

Cuando se realizaban estas investigaciones, se encontró que existían varias limitaciones para la producción de estos experimentos y al parecer dichas barreras estaban determinadas por características de histocompatibilidad.

Enfrentados los estudios a este problema, dos grupos trabajando independientemente, Tada y McDevitt (25, 26) determinaron la existencia de una proteína de membrana con características de la que se encontraba codificando por el locus (Ia-4), pero cuya presencia sólo ocurría en las células supresoras, razón por la cual a esta subregión de I se le denominó I. J.

Reevaluados los estudios, se demostró que teniendo en cuenta la característica de histocompatibilidad los resultados eran los siguientes: para una óptima respuesta de ayuda se requería la existencia de identidad en la subregión I-A; para una adecuada inducción de las células ayudadoras (helper) a través de los antígenos procesados por los macrófagos, se requería identidad en la región I-A de la célula ayudadora y del macrófago. La respuesta citotóxica requería la presencia de antígenos codificados por las regiones K y/o D, idénticos entre la célula estimuladora, la efectora y la célula blanco. La célula que producía la proliferación celular en la reacción del cultivo mixto de leucocitos requería identidad en la región I entre la célula estimuladora y la célula T (27). Las células comprometidas en la transferencia de hipersensibilidad retardada de acuerdo al estímulo antigénico, requería la identidad de la región I-A, en el caso de que el antígeno fuera proteico y/o polipeptídico y la célula tuviera el fenotipo Lyl; pero, cuando se estimulaba con sustancias químicas, como el dinitrofluorobenceno, se requería una identidad en I, K o D y la célula debía tener el fenotipo Lyl y Ly2.3 (28).

Las experiencias mencionadas venían a confirmar que las interrelaciones celulares eran mucho más complejas de lo que se creía inicialmente y requerían no solamente la existencia de identidad en las características de histocompatibilidad, sino la presencia de

varias y muy diversas subpoblaciones T, no bien definidas aún.

Los trabajos de Stanton (29) y Flaherty (30) detectaron una nueva región dentro del cromosoma 17 del ratón, la cual se encontraba "mapeada" entre los locus D y TLA y se componía de tres locus: Qa1, Qa2 y Qa3; los antígenos determinados por estos locus se semejaban al sistema Ly, asignándole actividad supresora a las células con el fenotipo Qa1.

El locus Qa2 está codificando para una serie de proteínas de membrana, las cuales se expresan en diferentes estadios de diferenciación de las células timodependientes (31-33).

En este momento se tenía una serie de hechos que permitían diseñar hipótesis acerca de las interrelaciones en el sistema inmune.

Las células B podían regular a otras células B y a las células T mediante la producción de anticuerpos. Las células T realizaban función supresora y ayudadora sobre las células B. También, las células T se interrelacionaban con otras T para desencadenar las respuestas inmunitarias mediadas por células.

Así mismo, existía comunicación entre las células T y los macrófagos, los granulocitos y los eosinófilos.

Inicialmente se creía que la relación era estrictamente a nivel celular, pero los trabajos de Tada y Taussig (34), demostraron la existencia de factores específicos del antígeno producidos por las células T, los cuales no presentaban características químicas de inmunoglobulinas, pero sí tenían determinantes antigénicos, codificados por la región I del complejo mayor de histocompatibilidad. A lo anterior se sumaba el que llevaban determinantes idiotípicos similares o idénticas a aquéllas de los anticuerpos dirigidos contra el antígeno.

Algunos de estos factores tienen funciones ayudadoras al actuar sobre células B preinmunizadas o no y, además, son capaces de superar las restricciones impuestas por el complejo mayor de histocompatibilidad. Otros factores tienen acción supresora sobre las células B y son producidas por células con marcadores Ly2.3 positivo, Ia (II) positivo. También, se han detectado factores supresores de la hipersensibilidad retardada (35)

que parecen actuar sobre los macrófagos y no sobre las células T. La inmunidad tumoral dependiente de células citotóxicas también es suprimida por factores antígeno específicos y producidos por células T, Ly2.3 positivo e I-J positivo (36).

Las situaciones mencionadas han permitido establecer que los mecanismos de ayuda y supresión no solamente se realizan a nivel de producción de anticuerpos sino en todas las funciones e interrelaciones del sistema inmune; es así como ya no se piensa en términos de una sola célula realizando una función sino en mecanismos mediados por células y factores solubles desempeñando dicha función.

En la actualidad, el sistema mejor estructurado es el que involucra la actividad supresora (37) en el cual se han descrito células supresoras a nivel de la respuesta efectora, pudiendo actuar por medio de factores solubles que estimulan a los macrófagos a realizar supresión de la respuesta de transferencia pasiva de sensibilidad por contacto; en otros casos es necesaria la presencia de células auxiliares para que la efectora pueda realizar su función.

En la vía aferente del sistema de procesamiento antigénico se han descrito diversas células supresoras que se encargan de deprimir la respuesta de producción secundaria de anticuerpos y de suprimir la reacción cutánea de sensibilidad por contacto. Así como deprimen la generación de células T citotóxicas, también suprimen la reacción cutánea de hipersensibilidad retardada. También se ha encontrado actividad supresora que deprime la síntesis de ADN en las células blanco y, finalmente, una célula supresora que limita la persistencia del "antígeno efectivo".

Es necesario aclarar que a pesar de los marcadores antigénicos conocidos, estos son aún insuficientes para poder determinar todas las características de las células linfoides del ratón.

Paralelamente a las investigaciones de los antígenos de membrana del ratón, en el humano se intentaban detectar sistemas antigénicos similares mediante la producción de heteroanticuerpos; el grupo de Schlossman y Chess (38, 39) logró determinar algunos marcadores de membrana en las células linfoides

timodependientes, pero que no se comportaban como sistemas aloantigénicos (40).

En busca de mayor precisión en la identificación de las subpoblaciones linfoides humanas y aprovechando las técnicas de hibridación desarrolladas por Kohler y Milstein (41), se produjeron anticuerpos monoclonales contra diversas células linfoides, algunos de los cuales permitieron a Reinherz (42) describir los antisueros OKT que detectan antígenos humanos asimilables a los Ly del ratón. A los anticuerpos monoclonales citados se suman los desarrollados por Haynes (43) cuyas reactividades no son iguales a las encontradas en los OKT.

El anticuerpo monoclonal OKT6 detectaba una proteína en todos los timocitos la cual se parecía estructuralmente al antígeno TL del ratón.

A nivel de células supresoras, se han descrito dos antisueros monoclonales, OKT5 y OKT8; además a nivel de función ayudadora, se ha descrito un anticuerpo monoclonal, OKT4.

El anticuerpo monoclonal OKT3 parece estar codificado para una proteína que se encuentra en todos los linfocitos T que llevan el receptor para formar rosetas con eritrocitos de carnero y que parece corresponder junto con el OKT1, al antígeno theta del ratón. Hay un anticuerpo monoclonal denominado 9.3 que parece estar codificando para una función inductora de células T; otro anticuerpo monoclonal, 3A1, está codificando para células inductoras T y células supresoras T estimuladas por Con A.

Con los anteriores hallazgos de los anticuerpos monoclonales y su aplicación para determinar diferentes subpoblaciones linfoides T y obviamente diferentes funciones, se han abierto innumerables puertas para el desarrollo de la investigación de diversas anomalías de regulación del sistema inmunitario del humano; anomalías que se expresan en enfermedades denominadas autoinmunes, malignas, linfomas, leucemias y enfermedades donde hay alteración de la regulación o inmunodeficiencias.

Lo anterior ha permitido conocer más de cerca la funcionalidad del sistema inmunitario del humano y especialmente las diversas interrelaciones de que se vale el sistema inmune para poder realizar adecuadamente su

función. Pero a pesar de ello, en el humano no existe, en la actualidad, demostración de alelismo antigénico como sí se ha demostrado en el ratón.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— COOPER MD, PETERSON RDA, SOUTH MA, GOOD RA. *J Exp Med* 1966; 123: 75.
- 2.— MILLER JFAR, MARSHALL AHE, WHITE RG. En: ZALIA FERRO WH, HUMPHREY JH, eds., *Advances in immunology*. Vol.2. 1960.
- 3.— CLAMAN HN, CHAPERON EA, ZRIPLETT RF. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 122:1167.
- 4.— NOSSAL GJV, CUNNINGHAM A, MITCHELL GF, MILLER JFAP. *J Exp Med* 1968; 128: 839.
- 5.— MITCHISON NA, RAJEWSKY K, ZAYLOR RB. En: STERZL J, RIHAL, eds. *Developmental aspects of antibody formation and structure*. Vol. II. New York: Academy Press Inc.; 1970: 547.
- 6.— RAFF MC. *Nature* 1970; 226: 1257.
- 7.— OLD U, BOYSE EA, STOCKERT EJ. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1963; 31:977.
- 8.— OLD LJ, BOYSE EA, STOCKERT E. *Cancer Res* 1965; 25: 813.
- 9.— OLD LJ, BOYSE EA, STOCKERT E. *Cancer Res* 1965; 25: 813.
- 10.— BOYSE EA, MIYAZAWA M, AOKIT OLD LI. *Proc R Soc London[Biol]*. 1965; 170: 175.
- 11.— BOYSE EA, ITAKURA K, STOCKERT E, IRITONI CA, MIURA M. *Transplantation* 1971; 11: 351.
- 12.— DURDA PJ, GOTTLIEB PD. *J Immunol* 1970; 121: 983.
- 13.— KOMURA K, ITAKURA K, BOYSE EA, JHON M. *Immunogenetics* 1975; 1: 452.
- 14.— WOODY JN, FELDMANN M, BEVERLY PCL, MCKENZIE IFC. *J Immunol* 1977; 118: 1739.
- 15.— GERSON RK. T cell control of antibody production. *Contemp Top Immunobiol*.
- 16.— TADA T, TAKEMORIT T. *J Exp Med* 1974; 140 239.
- 17.— CEROTTINI JC, BRUNNER KT. *Adv Immunol* 1974; 18: 67.
- 18.— DAVID JR, DAVID RA. *Adv. Immunol* 1972; 16: 300.
- 19.— CANTOR H, BOYSE EA. *J Exp Med* 1975; 141: 1376.
- 20.— CANTOR H, BOYSE EA. *J Exp Med* 1975; 141: 1390.
- 21.— JANDINSKY J, CANTOR H, TADA T, KUMURO, PEAVY DL, PIERCE CW. *J Exp Med* 1976:143: 1382.
- 22.— CANTOR H, SHEN FW, BOYSE EA. *J Exp Med* 1976; 143: 1534.
- 23.— HUNDER B, DEVINSKY O, GERSON RK, CANTOR H. *J Exp Med* 1976; 143:1354.
- 24.— PICKEL K, HAMMERLING U, HOFFMANN MK. *Nature* 1976; 264: 72.
- 25.— TADA T, TONIGUCHI M, DAVID CS. *J Exp Med* 1976; 144: 713.
- 26.— MURPHY DB, HERZENBERG LA, OKUMURA K, HERZENBERG LA, McDEVITT HO. *J Exp Med* 1976; Q44: 699.
- 27.— MILLER JFAP. 1978.
- 28.— MILLER JFAP, VADAS MA, WHITELAW A, GAMBLEJ. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 2486.
- 29.— STANTON TH, BOYSE EA. *Immunogenetics* 1976; 3: 525.
- 30.— FLAHERTY L. *Immunogenetics* 1976; 3: 533.
- 31.— MICHAELSON J, FLAHERTY L, VITETTA E, POULICK MD. *J Exp Med* 1976; 145: 1066.
- 32.— HUNTER F, MOLE JE, BENNETT JC. En: *Contemporary topics in molecular immunology*. Vol. 7. New York: Plenum Press 1978: 283-317.
- 33.— EARDLEY DD, HUCHENBERGER J, McVAY-DOUDREAU L et al. *J Exp Med* 1978; 147: 1106-1115.
- 34.— TADA T, OKOMURA K. *Adv Immunol* 1979; 28: 1.
- 35.— ASHERSON GL, TEMDALA M. *Eur J Immunol* 1976; 6: 699.
- 36.— FUJIMOTO S, MATSUZAWA T, KLAKAGAWA N, TADA T. *Cell Immunol* 1978; 38: 378.
- 37.— ASHERSON GL, TENDALA M, THOMAS RW, PERERA MACC. *Immunol Rev* 1980; 50:3.
- 38.— CHESS L, MACDERMOTTE RP, SCHOLSMANN SF. *J Immunol* 1974; 113: 1113.
- 39.— SCHOLSMANN SF, CHESS L, HUMPHREY RE, STROMINGER JL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 1288.
- 40.— CHESS L, SCHOLSMANN SF. *Adv Immunol* 1979; 28: 213.
- 41.— KOHLER G, MILSTEIN C. *Nature* 1975; 256: 495.
- 42.— REINHERZ EL, SHLOSSMANN SF. 1980; *Cell* 19: 821.
- 43.— HAYNES BF. *Immunol Rev* 1981; 51: 127.

Dr. Manuel Elkin Patarroyo C.: Jefe, Sección de Inmunología; Hospital San Juan de Dios. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.E.

Dr. Rafael L. M. Núñez: Médico Inmunólogo; Universidad de Caldas, Manizales.

LAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO COMO TRASTORNOS DE LA INMUNORREGULACION

D. ALARCON

Desde que Klemperer y sus colaboradores agruparon al lupus eritematoso generalizado y a la esclerodermia bajo el término de "enfermedades de la colágena", a las que posteriormente se le han agregado otras más, se considera que los mecanismos etiopatogénicos por los que éstas aparecen pueden estar también relacionados. Esto, sin embargo, no ha sido adecuadamente estudiado y solamente se basa en las observaciones clínicas de la ocurrencia simultánea de uno o más de estos padecimientos en un solo individuo. A partir

del descubrimiento de las células LE por Hargraves, Richmond y Morton se empezaron a identificar en estas enfermedades alteraciones del reconocimiento inmunológico que se abarcaron bajo el término genérico de "autoinmunidad".

Ha sido hipótesis de trabajo de nuestro grupo de investigadores en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" de la Ciudad de México, el que el trastorno fundamental en estas enfermedades es uno de inmunorregulación y que, si bien se sobreponen

en cuanto a las alteraciones que en los circuitos de inmunorregulación ocurren en ellas, cada una tiene una alteración peculiar de tales circuitos. En el curso de esta presentación me referiré a las siguientes enfermedades que considero entidades clínicas independientes pese a alguna sobreposición de manifestaciones entre ellas: lupus eritematoso generalizado, esclerosis generalizada progresiva (esclerodermia), enfermedad mixta del tejido conjuntivo, artritis reumatoide del adulto y síndrome de Sjögren primario.

De cada una de estas enfermedades me referiré a las proporciones en linfocitos y sus subpoblaciones, al comportamiento de estas células en análisis de función celular, a su respuesta en el cultivo mixto autólogo de linfocitos, en su producción y respuesta de y a la interleuquina-2, a los niveles de factores tímicos séricos que en estas enfermedades se encuentran y, por último, a los autoanticuerpos que son relativamente característicos de cada una de estas enfermedades. La mayor parte de los datos que les presentaré se centrarán en aportaciones originales de nuestro laboratorio. Sin embargo, mencionaré aquellos datos que contribuyen a redondear una noción con respecto a los circuitos de inmunorregulación tal y como se conforman en estas enfermedades hasta este momento.

Subpoblaciones de linfocitos. Los linfocitos totales se encuentran disminuidos en el lupus eritematoso, en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo y pueden estar normales o disminuidos en el síndrome de Sjögren primario. En cambio se encuentran habitualmente normales en la esclerodermia y en la artritis reumatoide. De las diversas subpoblaciones de linfocitos influidos por el timo (linfocitos T), hemos encontrado que aquéllos que portan receptores para el fragmento Fc de la inmunoglobulina G se encuentran disminuidos en el lupus eritematoso y en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo y normales en las otras tres enfermedades que venimos analizando. En cambio, aquellos linfocitos que portan receptores para el fragmento Fc de la inmunoglobulina M se encuentran normales en todas las enfermedades del tejido conjuntivo con excepción de la esclerodermia en la que se encuentran disminuidos. En el curso de nuestros estudios, descubrimos que

los linfocitos T capaces de formar rosetas autólogas con eritrocitos humanos (Tar) tienen muchas de las características de células precursoras postímicas. Estas células se encuentran disminuidas en el lupus eritematoso generalizado y en el síndrome de Sjögren primario y en cambio se encuentran aumentadas en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo y normales en la esclerodermia y artritis reumatoide. Podemos ver así que las subpoblaciones de linfocitos T varían en sus cambios en cada una de estas enfermedades con un esquema de alteración peculiar a cada una de ellas.

Si estudiamos las subpoblaciones de linfocitos por medio de anticuerpos monoclonales que detectan determinantes antigénicos en su superficie que parecen indicar peculiaridades de éstas, encontramos que los pacientes con lupus eritematoso activo, esclerodermia, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren primario tienen disminución de las células T circulantes detectadas por el anticuerpo OKT3. En cambio, solamente los pacientes con lupus eritematoso activo y los pacientes con síndrome de Sjögren primario tienen disminución de las células T con posible función de ayuda identificadas por el anticuerpo OKT4. El anticuerpo OKT8 identifica una subpoblación de linfocitos T con actividad supresora y citotóxica y estos se encuentran disminuidos en pacientes con lupus eritematoso activo, artritis reumatoide o síndrome de Sjögren primario mientras que se encuentran normales en pacientes con lupus eritematoso inactivo, esclerodermia o enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Las proporciones de estas subpoblaciones de linfocitos T identificados con anticuerpos monoclonales son extraordinariamente heterogéneas en sujetos normales y por ello parecen encontrarse datos menos claros en cuanto a las diferencias de estas subpoblaciones que se encuentran en las distintas enfermedades del tejido conjuntivo. Sin embargo, los datos con estos marcadores parecen indicar también ciertas diferencias en cuanto a los circuitos de inmunorregulación en estas enfermedades.

Funciones linfocitarias. Se ha considerado que uno de los mecanismos fundamentales por los que se desarrolla autoinmunidad

puede ser el de una pérdida de control por parte de las subpoblaciones de linfocitos que ejercen la función de supresión. Uno de los objetivos de esta función sería la de dictaminar la naturaleza propia o extraña de cualquier antígeno y, de considerarlo propio, suprimir a los clones de linfocitos que causarían reacciones celulares o humorales contra tal antígeno. Parece ser que tal función supresora se ejerce particularmente por linfocitos $T\gamma$ y/o por los linfocitos detectados con el anticuerpo monoclonal OKT8. También se pueden identificar variantes de tal función supresora dependientes de la manera como se genera ésta, ya sea espontáneamente en cultivo o mediante la adición del mitógeno concanavalina A.

La función supresora inducida por la concanavalina A se encuentra disminuida en pacientes con lupus eritematoso generalizado tanto con enfermedad activa como inactiva. Es de interés el que la célula Tar parece ser la principal célula respondedora a la concanavalina A y hemos visto que se encuentra disminuida en pacientes con lupus eritematoso. En cambio, la función supresora espontánea puede encontrarse normal o disminuida en pacientes con lupus eritematoso y, si bien la función supresora espontánea se encuentra primordialmente disminuida en pacientes con enfermedad activa, esto no es de ningún modo absoluto. Los pacientes con enfermedad mixta del tejido conjuntivo tienen mayor homogeneidad en cuanto a su disminución de función supresora, tanto la que se genera espontáneamente en cultivo como la inducida por concanavalina A. Estas funciones son ambas normales en pacientes con esclerodermia, artritis reumatoide o síndrome de Sjögren primario de tal modo que podemos establecer claras diferencias funcionales y de circuitos de inmunorregulación entre las diversas enfermedades del tejido conjuntivo por medio de esta función.

El otro brazo de la inmunorregulación consiste en la función de ayuda ejercida por otro grupo de células probablemente en particular las células $T\mu$ o las células que tienen antígeno de superficie detectados por el anticuerpo monoclonal OKT4. Esta función de ayuda es probablemente normal en pacientes con lupus eritematoso generalizado y enfermedad mixta del tejido conjuntivo; claramen-

te normal en pacientes con artritis reumatoide y con síndrome de Sjögren y en cambio se encuentra aumentada en pacientes con esclerosis generalizada progresiva como ha sido demostrado recientemente por tres grupos diferentes de investigadores incluyendo el nuestro. Es de interés el que esta función se encuentre aumentada ya que las células aparentemente responsables de ella, las células $T\mu$, se encuentran disminuidas y éstas son las dos alteraciones más características de la esclerosis generalizada progresiva a excepción de una alteración muy peculiar en respuesta al cultivo mixto autólogo de linfocitos como veremos más adelante.

Dado que las células Tar son células precursoras postímicas que carecen de receptores $Fc\gamma$ o $Fc\mu$, pero que los generan en cultivo, se pueden emplear en sistemas en los que se estudie la generación de función supresora y otro circuito de inmunorregulación conocido con el nombre de inhibición de retroalimentación.

Si estudiamos cómo se genera supresión por parte de una célula que no es en sí misma supresora (célula Tar), encontramos que esta función se encuentra disminuida tanto en el lupus eritematoso generalizado como en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo y normal en las otras tres enfermedades a las que nos hemos venido refiriendo. El circuito de inhibición de retroalimentación se estudia mediante un sistema promovido por el mitógeno de fitolaca americana (pokeweed) en el cual las células Tar causan supresión bajo la influencia de las células $T\mu$ y causan ayuda bajo la influencia de las células $T\gamma$. Esta función se encontró abatida en pacientes con lupus eritematoso y con enfermedad mixta y normal en pacientes con esclerodermia, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren primario.

Respuesta en cultivo mixto autólogo de linfocitos. Los linfocitos T humanos normales proliferan cuando se les cultiva *in vitro* con células no T inactivadas del mismo donador. A este fenómeno se le ha conocido como reacción mixta autóloga de linfocitos y se ha encontrado que esta reacción tiene tanto memoria inmunológica como especificidad, por lo que se considera que puede reflejar *in vitro* las complejas interacciones de los circuitos inmunorreguladores en el autorre-

conocimiento. La mayor respuesta ocurre a los siete días y se ha encontrado disminuida tanto en pacientes con lupus eritematoso, síndrome de Sjögren primario o enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Al estudiar la respuesta a los siete días en pacientes con esclerodermia, la encontramos también disminuida. Sin embargo, al estudiar la cinética de esta reacción mediante su estudio diario en el cultivo, encontramos que en estos pacientes tal respuesta ocurre en forma temprana en el cuarto o quinto día primordialmente y que la disminución aparente al séptimo día se debe solamente a que se encuentra ya en descenso después de esa respuesta proliferativa prematura. Esta respuesta temprana recuerda la respuesta anamnésica que ocurre en cultivo mixto autólogo cuando se vuelve a retar con las mismas células. De hecho, en estudios de cinética mantenidos durante doce días se encontró una segunda respuesta en los días 9 o 10 que no ocurre en controles normales. Esta cinética anormal encontrada en el cultivo mixto autólogo de linfocitos en pacientes con esclerodermia no se encontró cuando se estudió la respuesta al cultivo mixto alogénico, lo que sugiere el que efectivamente la alteración dependa de la memoria y especificidad que esta reacción tiene. También sugiere el que ha ocurrido *in vivo* una respuesta peculiar al yo que se puede reconocer por la respuesta proliferativa temprana en este cultivo.

Producción de interleuquina 2. El factor de crecimiento de linfocitos T llamado interleuquina 2 es un factor soluble antígeno inespecífico producido por los linfocitos T al ser activados.

Los propios linfocitos T activados son las células respondedoras a la interleuquina-2 y se vuelven sensibles a este factor conforme entran a la fase G₁ del ciclo celular. Estudios recientes indican que la interleuquina-2 es importante en el apoyo de las funciones inmunorreguladoras de los linfocitos T. La producción de interleuquina-2 y la respuesta a este mismo factor se han encontrado disminuidos en los ratones NZB/NZW F₁ y MRL/lPr, modelos animales de lupus eritematoso generalizado. Recientemente, hemos encontrado que los pacientes con lupus eritematoso tienen disminución en la producción y la respuesta a la interleuquina-2 por

parte de sus linfocitos activados en comparación con lo que se encuentra en sujetos normales de la misma edad. Esta disminución fue más notoria en pacientes con enfermedad activa que en pacientes con enfermedad inactiva pero estaba presente en ambos. En estudios todavía más recientes hemos encontrado que los pacientes con esclerodermia tienen tanto la producción de, como la respuesta a la interleuquina-2, normales.

Factores tímicos. Los diversos factores tímicos participan en la activación y maduración de linfocitos T y la célula Tar es la principal célula que responde al llamado factor tímico del suero descrito por Bach y colaboradores. Los niveles de factor tímico del suero se han encontrado disminuidos en pacientes con lupus eritematoso generalizado y los datos encontrados en el estudio de circuitos de inmunorregulación y de células Tar en pacientes con síndrome de Sjögren también indican una disminución de este factor tímico en ellos. En cambio, parece encontrarse normal en enfermedad mixta del tejido conjuntivo, en esclerosis generalizada progresiva y en artritis reumatoide. Las funciones de inhibición de retroalimentación y generación de supresión pueden ser parcialmente corregidas mediante la adición de factor tímico sérico a los sistemas de cultivo, lo que apoya la noción de que la disminución de este factor puede ser importante para determinar las alteraciones de inmunorregulación que suceden en estos pacientes.

Autoanticuerpos. Los pacientes con lupus eritematoso generalizado parecen producir una variedad muy amplia de autoanticuerpos ninguno de los cuales es propiamente específico de esta enfermedad aunque se pueden considerar como relativamente característicos los dirigidos contra antígeno -Sm y los dirigidos contra ADN- nativo. Los pacientes con esclerodermia tienen varios autoanticuerpos que se han descrito como bastante característicos: el anticuerpo anti-ARN específico contra uracilo que describimos nosotros, el anticuerpo llamado anti-Scl-70 dirigido contra un antígeno nuclear extraíble y el anticuerpo contra centrómero que parece encontrarse particularmente en pacientes con síndrome de Crest. Característicamente los

pacientes con enfermedad mixta del tejido conjuntivo tienen títulos muy altos de anticuerpos antirribonucleoproteína aunque también pueden tener anticuerpos contra ADN-nativo y factor reumatoideo. Los pacientes con artritis reumatoide tienen anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares modificados por el virus de Epstein-Barr; pero ni estos, ni los anticuerpos contra el antígeno llamado SS-B que se encuentra en el síndrome de Sjögren primario son realmente característicos de estas enfermedades. Las relaciones que puedan tener estos autoanticuerpos como resultado o causa de los trastornos de inmunorregulación son interesantes, particularmente en lo que se refiere al papel que puede desempeñar el anticuerpo antirribonucleoproteína en la patogenia de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

Recientemente se ha descrito la presencia de anticuerpos contra el idiotipo de los anticuerpos anti-ADN en el suero de pacientes con lupus eritematoso generalizado en fase de remisión. Es posible que estos anticuerpos desempeñen algún papel en la inducción de la remisión en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

Conclusiones. Las enfermedades del tejido conjuntivo parecen tener alteraciones en los circuitos de inmunorregulación peculiares a cada una de ellas. Estas alteraciones pueden ser determinantes de su patogenia y de las diferencias inmunológicas que entre ellas ocurren y tal vez de algunas de sus manifestaciones clínicas. Las interacciones entre autoanticuerpos, células y otros factores pueden explicar algunas de las alteraciones.

Del conocimiento de las alteraciones de inmunorregulación en enfermedades del

tejido conjuntivo se puede derivar su mejor comprensión y manejo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— ALARCON-SEGOVIA D, RUIZ-ARGUELLES A. Suppressor cell loss and dysfunction in mixed connective tissue. *Arthritis Rheum* 1980; 23:314-318.
- 2.— ALARCON-SEGOVIA D, RUIZ-ARGUELLES A. Decreased circulating thymus-derived cells with receptors for the Fc portion of immunoglobulin G in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1978; 62: 1390-1395.
- 3.— RUIZ-ARGUELLES A, ALARCON-SEGOVIA D, LLORENTE L, DEL GIUDICE-KNIPPING JA. Heterogeneity of the spontaneously expanded and mitogen-induced generation of suppressor cell function of T cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1004-1009.
- 4.— PALACIOS R, ALARCON-SEGOVIA D, LLORENTE L, RUIZ-ARGUELLES A, DIAZ-JOUANEN E. Human postthymic precursor cells in health and disease. I. Characterization of the autologous rosette-forming T cells as postthymic precursors. *Immunology* 1981; 42: 127-135.
- 5.— PALACIOS R, ALARCON-SEGOVIA D, LLORENTE L, RUIZ-ARGUELLES A, FISHBEIN E. Human postthymic precursor cells in health and disease. II. Their loss and dysfunction in systemic lupus erythematosus and their partial correction with serum thymic factor. *J Clin Lab Immunol* 1981;5:71-80.
- 6.— ALARCON-SEGOVIA D, RUIZ-ARGUELLES A, LLORENTE L. Antibody penetration into living cells. II. Anti-ribonucleoprotein IgG penetrates into T and lymphocytes causing their deletion and the abrogation of suppressor function. *J Immunol* 1979; 122:1855-1863.
- 7.— PALACIOS R, LLORENTE L, ALARCON-SEGOVIA D, RUIZ-ARGUELLES A, DIAZ-JOUANEN E. Autologous rosette-forming T cells as the responding cells in human autologous mixed-lymphocyte reaction. *J Clin Invest* 1980; 65:1527-1530.
- 8.— BACH MA, CHARRIERE J. Role of circulating thymic factor in self-recognition and self-tolerance. *Ann NY Acad Sci* 1979; 332: 55-63.
- 9.— REINHERZ EL, MORETTA L, ROPER M, BREAD JM, MINGARI MC, COOPER MDL, SCHLOSSMAN SF. Human T lymphocyte subpopulations defined by Fc receptors and monoclonal antibodies: A comparison. *J Exp Med* 1980; 151: 969-974.
- 10.— ALARCON-SEGOVIA D, RUIZ-ARGUELLES A, FISHBEIN E. Antibody penetration into living cells. I. Intranuclear immunoglobulin in peripheral blood mononuclear cells in mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1979; 35: 364-375.
- 11.— CANTOR H, GERSHON RK. Immunological circuits: cellular composition. *Fed Proc* 1979; 38: 2058-2064.
- 12.— ALARCON-SEGOVIA D, PALACIOS R. Human postthymic precursor cells in health and disease. IV. Abnormalities of immunoregulatory T cell circuits in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1486-1494.

Dr. Donato Alarcón-Segovia: Jefe, Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F., México.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

O. URIBE

En el año de 1972, Gordon Sharp y col describieron un síndrome en el cual se sobreponían características clínicas de por lo menos tres entidades: lupus eritematoso sis-

témico (LES), esclerosis sistémica progresiva o esclerodermia (ESP) y dermatopolimiositis (DM-PM), y le dieron el nombre de enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)

por considerarla como una entidad diferente a una simple sobreposición. Poco después se observó que muchos de estos pacientes tenían manifestaciones clínicas y radiológicas propias de la artritis reumatoidea (AR) (Figura 1).

Existe un factor de unión o marcador de la entidad que se tiene como pilar fundamental para el diagnóstico, es la presencia en el suero de los pacientes de un anticuerpo dirigido contra un antígeno celular extraíble del núcleo (ENA) y sensible a la acción enzimática de la ribonucleasa (ARN-asa) (Figura 2). Este antígeno, según los trabajos de Reichlin y Mattioli, corresponde a la ribonucleoproteína soluble (RNP).

Los ENA son macromoléculas ácidas, no histonas, extraíbles del núcleo celular (tímo) en suero salino; actualmente se han aislado 20 diferentes antígenos; la RNP es sólo uno de ellos, de aquí que es errónea la frecuente asociación de sinonimia que se tiene entre ENA y RNP. No obstante, es de gran importancia la separación de los ENA con respecto a su sensibilidad frente a la ARN-asa en dos grandes grupos (Figura 3) ENA sensible y ENA resistente; el primero corresponde muy probablemente a la RNP y el segundo al Sm, un antígeno considerado hasta hace poco como marcador del LES.

Los anti-ENA se pueden detectar en el laboratorio por varios procedimientos; el más

frecuentemente usado y constituye una prueba tamiz es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) para anticuerpos antinucleares (ANA) cuya positividad se manifiesta con un patrón granular (moteado) variable; este método es muy sensible pero poco específico. Frente a un suero positivo con este patrón y con títulos altos, se debe continuar tratando de averiguar si en realidad el antígeno corresponde a la RNP y se debe tratar el sustrato con ARN-asa o utilizar una prueba más específica como hemaglutinación, inmunodifusión, contraelectroforesis o fi-

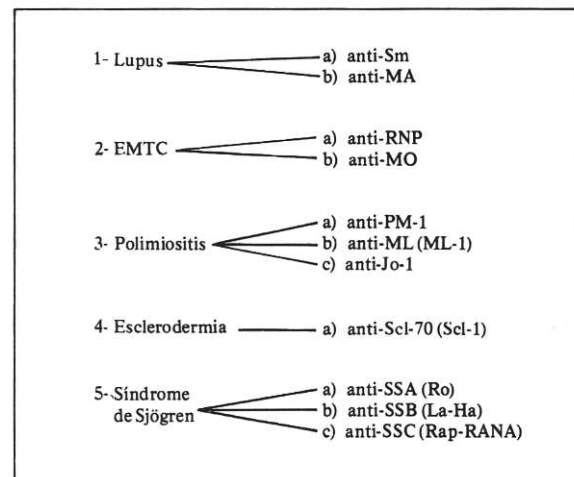


Figura 2. Anticuerpos anti-ENA

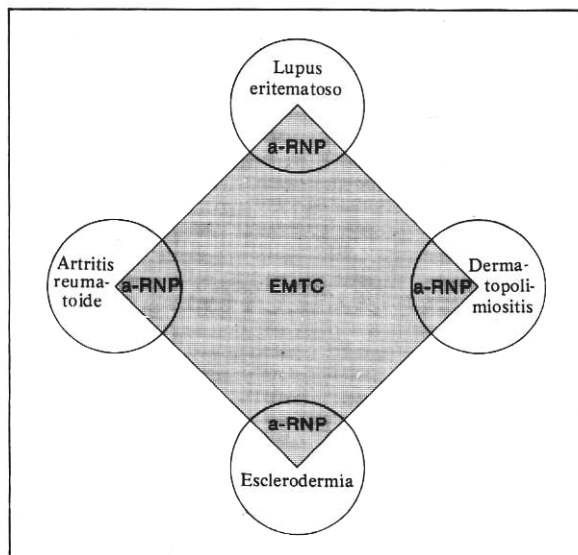


Figura 1. Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).

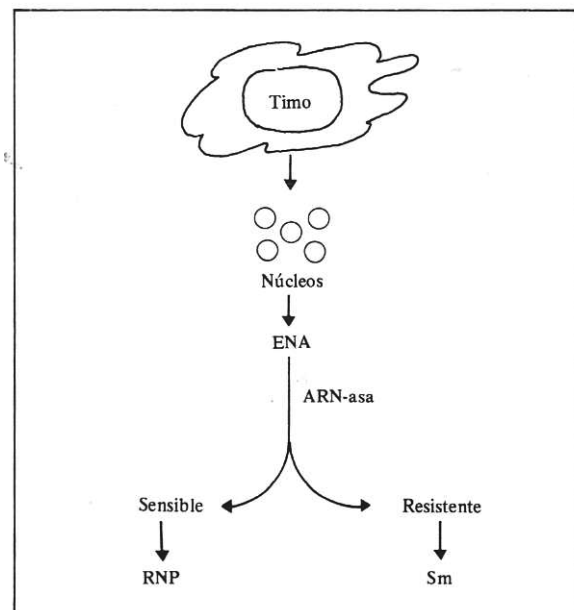


Figura 3. Antígeno nuclear extraíble (ENA)

jación de complemento; las dos primeras son las más frecuentemente utilizadas en la clínica y generalmente son complementarias.

La presencia de los anti-RNP son *sine qua non* para el diagnóstico de la EMTC aunque no son específicos ya que se pueden encontrar en un porcentaje pequeño de pacientes con ESP, LES, DM-PM o AR, pero, usualmente los títulos son bajos y se acompañan de otros anticuerpos.

La EMTC no ha sido aceptada unánimemente como una entidad clínica diferente y ha encontrado en Morris Reichlin un serio

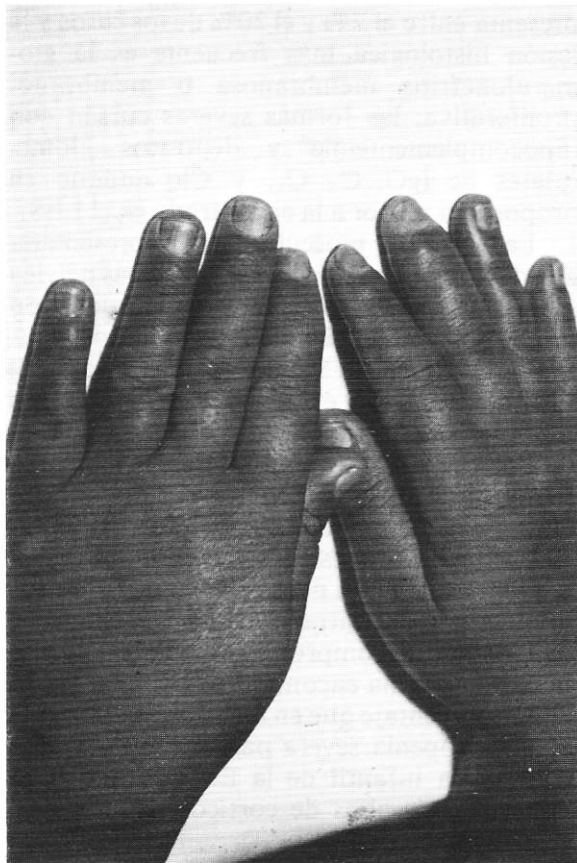


Figura 4.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de EMTC.

- | |
|--|
| <p>1-Enfermedad sistémica
 2-Tres o más manifestaciones de
 a) Fenómeno de Raynaud
 b) Acrosclerosis
 c) Edema de manos
 d) Sinovitis
 e) Miositis
 3-Anti-ENA >1:2.500 sensible a ARN-asa (negativo
 o <1:250).</p> |
|--|

defensor de la teoría de que la EMTC no es más que un subgrupo del LES, modificado favorablemente por la presencia de los anti-RNP.

Sin embargo, los trabajos realizados por los grupos de Bennett y O'Connell desde el punto de vista clínico y los muy importantes del grupo de Alarcón-Segovia tanto clínicos como inmunológicos, conducen a aceptar la EMTC como entidad diferente, e incluso postulan criterios diagnósticos definidos (Tabla 1).

Manifestaciones clínicas. La EMTC se presenta predominantemente en mujeres (90%), en la cuarta década de la vida; el rango de edad de comienzo es amplio y va de los 4 a los 80 años de edad. No existen diferencias etnológicas ni geográficas que determinen su incidencia o prevalencia.

El cuadro clínico típico se caracteriza por la presencia de fenómeno de Raynaud y edema difuso de las manos (en ocasiones de la cara), con aparición de los "dedos en salchicha" (Figura 4), poliartalgias y/o artritis, hipomotilidad esofágica, y miopatía inflamatoria. En las descripciones iniciales se hablaba del cuadro anterior más la ausencia conspicua de enfermedad renal, compromiso del sistema nervioso central (SNC) y alteraciones en piel y mucosas. En la actualidad se sabe de la ocurrencia de enfermedad severa en estos sistemas en EMTC.

Las manifestaciones cutáneas de la EMTC comparten con el LES: la alopecia difusa, las lesiones discoides, el eritema periungueal y algunos brotes inflamatorios agudos; con la ESP: el fenómeno de Raynaud, el cual tiende a ocurrir tempranamente o incluso preceder por meses o años a las otras manifestaciones y es, en general, de gran intensidad ocasionando a veces lesiones necrotizantes de dedos; el edema duro de los dedos con esclerodactilia y úlceras en los pulpejos; las telangiectasias y las lesiones hiper e hipopigmentadas. En algunos pacientes se presenta el complejo sig-nológico de Gottron, propio de la dermatomiositis: pápulas eritemato-violáceas, descamantes sobre superficies extensoras y en la V del cuello.

A nivel del tracto gastrointestinal, los pacientes con EMTC tienen manifestaciones similares a las encontradas en pacientes con ESP. El esófago presenta disfunción e hi-

omotilidad del tercio distal en el 70% de los casos, detectada por cineesofagograma, y/o esofagomanometría; esta alteración se detecta mucho antes de que ocasione algún síntoma. Se presenta también, en menor porcentaje, dilatación e hipomotilidad de la segunda y tercera porción del duodeno y dilatación distal del intestino delgado. A nivel del colon, se pueden presentar grandes divertículos de amplia boca en el borde antimesentérico de las porciones transversa y descendente. Se ha encontrado ocasionalmente neumatosis quística intestinal. La hipomotilidad y la dilatación son factores propicios para el sobrecrecimiento bacteriano lo cual se manifiesta con diarrea, síndrome de asa ciega y/o malabsorción intestinal.

El compromiso articular en la EMTC es prominente y puede conducir a deformidades similares a las ocasionadas por la AR e incluso los síntomas iniciales pueden conducir al diagnóstico de AR. La mayoría de los pacientes reúnen los criterios propuestos por la Asociación Americana de Reumatología (ARA) para el diagnóstico de AR clásica o definida. La artropatía es frecuentemente erosiva y severa e incluso puede llevar a una forma mutilante u osteolítica severa. Desde el punto de vista radiológico existen ciertos hechos que la diferencian de la AR y que pueden considerarse peculiares de la EMTC: es frecuente la presencia de calcificaciones lineales yuxtaarticulares, la reabsorción de los penachos de las falanges distales y el edema de tejidos blandos con deformidad de dedos en salchicha.

Los trastornos neuropsiquiátricos se presentan con frecuencia similar a la encontrada en el LES y varía según los autores entre el 10% y el 55%, siendo la neuropatía sensitiva del trigémino más o menos característica aunque la meningitis aséptica, sobre todo cuando los pacientes están recibiendo ibuprofen resulta ser casi exclusiva de la EMTC. El 15% de los pacientes presenta alguna forma de sicosis. La mielitis transversa, una complicación medular muy seria, por fortuna se presenta esporádicamente. Otras complicaciones, como son convulsiones, neuropatía periférica y ataxia cerebelosa, se presentan tan sólo ocasionalmente.

En cerca del 50% de los casos de EMTC se presentan alteraciones pulmonares de tipo

restrictivo y se ha detectado reducción en la capacidad de difusión del CO hasta en 70%. No obstante, sólo unos pocos pacientes presentan alteraciones radiológicas de tipo fibrosis intersticial con o sin hipertensión pulmonar sintomática.

El compromiso cardiaco tiene mucha menor incidencia; la forma más frecuente de compromiso es la pericarditis con derrame, al menos en los adultos ya que los niños con EMTC pueden presentar miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardiaca e insuficiencia aórtica hasta en 64% de los casos.

El compromiso renal en la EMTC en general ha sido de moderada intensidad; se presenta entre el 7% y el 20% de los casos y la lesión histológica más frecuente es la glomerulonefritis membranosa o membrano-proliferativa; las formas severas cursan con hipocomplementemia y depósitos glomerulares de IgG, C₃-C₄, y Clq aunque en proporción menor a la encontrada en el LES.

La afección muscular está representada por debilidad proximal de las cinturas pélvica y escapular y de los flexores de la nuca, con cambios histológicos típicos de polimiositis.

El síndrome de Sjögren se presenta en el 50% de los casos y en varios pacientes ha sido la primera manifestación de la EMTC.

Parecen existir claras diferencias entre la forma infantil de la EMTC y la del adulto. Entre estas diferencias contamos: el compromiso cardiaco es más frecuente (64%) y más severo en los niños; en el 50% de los niños se han encontrado evidencias clínicas e histológicas de compromiso renal; lesión pulmonar sólo se ha encontrado en 43% o sea en menor porcentaje que en los adultos (10%); la trombocitopenia severa parece limitarse sólo a la forma infantil de la EMTC, pudiendo requerir dosis altas de corticosteroides e incluso esplenectomía.

Hallazgos de laboratorio. La mayoría de los pacientes con EMTC cursan con anemia moderada, eritrosedimentación elevada y leucopenia en los estados de mucha actividad.

Los niveles séricos de enzima de origen muscular, principalmente la creatinfosfoquinasa (CPK), la transaminasa glutámico-cooxaloacética (TGOA) y la aldolasa, se encuentran elevados en las formas de mucho compromiso muscular proximal. Con mucha

menor frecuencia que la encontrada en el LES, se presenta anemia hemolítica, Coombs positivo en menos del 5%. Todos los pacientes presentan hipergamaglobulinemia policlonal la cual es más intensa en los pacientes que tienen además síndrome de Sjögren. La trombocitopenia se presenta casi exclusivamente en niños con EMTC. El 50% de los niños con EMTC tienen factor reumatoideo (FR) positivo a títulos altos, los cuales no son constantes sino variables.

Muchas de las manifestaciones clínicas de la EMTC son compatibles con lesiones inmunopatológicas por complejos inmunes; este hecho nos explicaría: 1) la presencia de depósitos granulares de inmunoglobulinas (Igs) y complemento (C') a nivel renal en los pacientes que cursan con nefropatía. 2) El hallazgo de RNP libre circulante, aun con títulos altos, de anti-RNP posiblemente por un exceso antigénico. Y, 3) los depósitos granulares de Igs y C' en la unión dermoepidérmica, fenómeno conocido como prueba de "la banda lúpica", en porcentajes variables que pueden llegar hasta un 50% aunque para muchos ésta debe ser negativa en la EMTC. A pesar de esta discusión, se ha considerado de mucha importancia diagnóstica la presencia de un patrón moteado nuclear de las células epidérmicas en la IF directa de piel sana de estos pacientes.

Casi todos los pacientes presentan ANA positivos con patrón moteado exclusivamente y a títulos altos detectados por inmunofluorescencia indirecta.

Los anti-ENA, ARN-asa sensibles, se presentan en títulos muy altos que van desde una dilución de 1:1.000 a 1:10'000.000 y generalmente permanecen elevados independientemente de la actividad del padecimiento; algunos anti-ENA, inicialmente negativos, se positivizan al iniciar un tratamiento con corticosteroides y en otros desaparecen cuando se tiene gran actividad. Estos dos últimos hechos podrían explicarse por el mecanismo de penetración de anticuerpos a células vivas a través del receptor Fc descrito por Alarcón-Segovia.

Aunque algunos han argumentado que la presencia de anti-ADN nativo excluye la EMTC, este anticuerpo puede ocurrir en 50-60% de los casos. El anti-Sm se encuentra ocasionalmente en la EMTC.

Los niveles de C' sérico usualmente son normales excepto en los cuadros de nefropatía grave los cuales cursan con hipocomplementemia.

Se han detectado anticuerpos linfocitotóxicos hasta en 58% de los pacientes sobretudo en los períodos de gran actividad y leucopenia.

Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. La EMTC en muchos pacientes se presenta al tiempo con manifestaciones de lupus, esclerodermia y polimiositis, pero puede iniciarse como una sola entidad a la cual se van sumando características de las otras entidades en meses o en años. En algún momento de la evolución, la mayoría de los pacientes reúnen los criterios propuestos por la Asociación Americana de Reumatología para el diagnóstico definido de dos, tres o cuatro enfermedades del tejido conectivo (LES, ESP, PM, AR).

Aunque se ha informado la presencia del genotipo HLA-11, 12/2, 12, en hermanos con EMTC, no existe un marcador genético útil para determinar susceptibilidad a desarrollar la entidad, pero se ha informado agregación familiar para la EMTC.

En general el diagnóstico se hace con base en: 1) evidencia de una enfermedad sistémica; 2) la presencia de tres o más de las siguientes manifestaciones: sinovitis, miositis, fenómeno de Raynaud, acrosclerosis; edema de las manos; 3) anti-ENA positivo a títulos iguales o mayores de 1:2.500 y los cuales se negativizan o descienden diez veces este valor (1:250).

Exceptuando los casos de nefropatía grave por complejos inmunes, el pronóstico en general es bueno en los pacientes con EMTC. Este mejor pronóstico probablemente está relacionado con la presencia de los anti-ENA. En los ratones NZB/NZW la inyección de ENA redujo la severidad de la nefropatía. *In vitro*, los ENA pero no los anti-ENA interfieren con la formación de complejos ADN-anti-ADN, posiblemente por la alta afinidad que tienen los ENA por el ADN.

En un porcentaje de los casos de periodo final de la EMTC, sigue un patrón clínico indistinguible de la esclerodermia.

En general el tratamiento de la EMTC está sometido a las mismas consideraciones que el

tratamiento del LES. La mayoría de los pacientes responden a los corticosteroides para los cuales existen indicaciones absolutas y relativas; la nefropatía, los trastornos neuropsiquiátricos graves, el compromiso cardiopulmonar severo, las hemocitopenias intensas, requieren dosis de 1 a 2 mg/kg/d de prednisona o su equivalente, hasta alcanzar una respuesta satisfactoria y luego se inicia un descenso gradual. La artritis, la serositis, la fiebre, la anemia (no hemolítica), el compromiso muscular, la leucopenia y las linfadenopatías, responden a dosis bajas de corticosteroides (0,5 mg/kg/d) o incluso a los antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes que presentan intenso fenómeno de Raynaud deben protegerse del frío y utilizar vasodilatadores periféricos.

Las manifestaciones de esclerodermia en general responden mal al tratamiento.

Ocasionalmente, en las situaciones severas particularmente de compromiso renal y/o neurológico se han utilizado drogas citotóxicas tipo ciclo fosfamida con o sin corticosteroides con buenos resultados.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— SHARP GC, IRVINWS, TAN EM et al. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148-159.
- 2.— FULLER TJ, RICHMAN AV, AUERBECH D et al: Immune-complex glomerulonephritis in a patient with mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1977; 62: 761-764.
- 3.— BENNETT RM, SPARGO BH. Immune complex nephropathy in mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1977; 63: 534-541.
- 4.— BENNETT RM, BONG DM, SPARGO BH. Neuropsychiatric problems in mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1978; 65: 955-962.
- 5.— DIAZ JOUANEN E, LLORENTE L, RAMOS - NIEMBRO F et al. Cold-reactive lymphocytotoxic antibodies in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1977; 4: 4-10.
- 6.— ALARCON-SEGOVIA D. Symptomatic Sjögren's syndrome in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1976; 3: 191-195.
- 7.— RAMOS-NIEMBRO F, ALARCON-SEGOVIA D. Familial aspects of mixed connective tissue disease (MCTD). *J Rheumatol* 1978; 5: 433-440.
- 8.— ALARCON-SEGOVIA D, RUIZ-ARGUELLES A, FISHBEIN E. Antibody to nuclear ribonucleoprotein penetrates live human mononuclear cells through their Fc-receptor. *Nature* 1978; 271: 67-69.
- 9.— NIMELSTEIN SH, BRODY S, McSHANE D et al. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 239-248.
- 10.— FISHBEIN E, RAMOS-NIEMBRO F, ALARCON-SEGOVIA D. Free serum ribonucleoprotein in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1978; 5: 384-390.
- 11.— PARKER MD, MARION T. Circulating complement-fixing immune complexes in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 130.
- 12.— ALARCON-SEGOVIA D. Mixed connective tissue disease. A decade of growing pains. *J Rheumatol* 1981; 8: 535-540.
- 13.— BENNETT RM, O'CONNELL. Mixed connective tissue disease: a clinicopathologic study of 20 cases. *Sem Arthr Rheum* 1980; 10: 25-51.
- 14.— MOORE TL, WEISS TD, NEUCKI SH et al. Extractable nuclear antigens. *Sem Arthr Rheum* 1981; 10: 309-318.
- 15.— GILLIAM JN, PRYSTOWSKY SD. Mixed connective tissue disease syndrome. Cutaneous manifestations of patients with epidermal nuclear staining and high titer serum antibody to ribonuclease - sensitive extractable nuclear antigen. *Arch Dermatol* 1977; 113: 583-587.
- 16.— NORMAN DA, FLEISCHMANN RM. Gastrointestinal systemic sclerosis in serologic mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 811, 819.
- 17.— WEISS TD, NELSON JS, WOOLSCY RM et al. Case report: transverse myelitis in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 982-986.
- 18.— RAMOS-NIEMBRO F, ALARCON-SEGOVIA D, HERNANDEZ J. Articular manifestation of mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 43-51.
- 19.— Clinicopathologic Conference: mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1978; 65: 833-842.
- 20.— ALARCON-SEGOVIA D, URIBE-URIBE O. Mutilans like arthropathy in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 1013-1018.
- 21.— SINGSEN BH, BERNSTEIN BH, KORNREICH HK et al. Mixed connective tissue disease in childhood. *Pediatrics* 1977; 90: 893-900.
- 22.— COHEN ML, DAWKINS B, DAWKINS RL et al. Clinical significance of antibodies to ribonucleoprotein. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 74-78.
- 23.— GILLIAM JN, PRYSTOWSKY SD. Conversion of discoid lupus erythematosus to mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1977; 4: 165-169.
- 24.— PRYSTOWSKY SD, TUFFANELLI DL. Epidermal nuclear IgG deposition: correlation of clinical features and laboratory findings in 47 patients. *Clin Res* 1977; 25: 100 (abstract).

Dr. Oscar Uribe U.: Profesor de Medicina Interna (Reumatología); Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.