

Colagenosis

Introducción a su estudio. Generalidades

Por la Dra:

María Guerra Gonzales

En el vasto escenario del tejido conectivo, debutarían al conocimiento general, en 1942, siete afecciones a quienes Klemperer, Pollack y Baer en aras de la brevedad denominarían clásicamente como "Colágenas" y serían ellas: la fiebre reumática, la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso diseminado, la esclerodermia, la dermatomiositis, la periarteritis nodosa y la púrpura trombótica trombocitopénica.

Más tarde Talbot, incapaz de definir las, trataría de perfilar su concepto, señalándolas como un grupo de procesos caracterizados por poseer una etiología desconocida, una patología difusa, una patogenia hipotética, una sintomatología polifacética, un curso progresivo, un pronóstico infausto y un tratamiento descabado; permitiéndonos añadir nosotros "y una cierta capacidad de intertransformación (casos de dermatomiositis que han terminado en esclerodermia con células L.E. propias del lupus, etc.)

En breve recuento anatomofisiológico, señalaremos que derivado del mesénquima fundamental, el tejido conectivo, interviene de modo principal en los fenómenos metabólicos

íntimos del organismo y constituye no solo la trama de los diversos órganos (estroma) sino el material de relleno interórganico, la sustancia que une, limita y separa las distintas visceras entre sí, concediéndole esta ubicuidad la característica esencial a las colagenosis: su insólita constelación sintomatológica, dada la relación de los órganos afectados. La estructura del tejido conectivo consiste en una red entrelazada de haces colágenos, reticulina y fibras elásticas que descansan en una matriz no fibrilar de la sustancia base; a través del tejido se encuentran diseminadas una variedad de células aisladas.

Estará, pues, la patología de estas afecciones forzosamente relacionada con la alteración de cualquiera de los elementos que forman el colágeno.

La Química Biológica nos apunta que existen diferencias de constitución entre las fibras colágenas formadas esencialmente a base de proteínas y la sustancia fundamental o base (20% del peso corporal) tejido fluido, que deriva en gran medida del plasma sanguíneo y que tiene en adición un alto contenido en mucopolisacáridos; integrados éstos a su vez, por ácido glucurónico y una hexosamina; hexosamina y ácido

Características anatomoclínicas de las colagenopatías

a) <i>Manifestaciones generales</i>			
			Postración, fiebre, palidez, taquicardia, anorexia, pérdida de peso.
b) <i>Manifestaciones articulares</i>			Poliartritis aguda migratiz Poliartritis crónica progresiva
c) <i>Manifestaciones musculares</i>			Dolores, rigidez atrofias y contracturas (sobre todo en dermatomiositis)
d) <i>Manifestaciones cutáneas</i>			<i>Específicas</i> (Lupus y dermatomiositis, nodulos reumáticos) <i>Inespecíficas</i> (Erupciones escarlatini-formes, ampollas, edema, urticarias)
e) <i>Manifestaciones vasculares</i>			Fragilidad vascular, hemorragias, - Hipertensión arterial — Síndrome de Raynaud
f) <i>Manifestaciones cardíacas</i>			Fiebre reumática cardiopatías del lupus, periarteritis no- dosa
g) <i>Manifestaciones de las serosas</i>			Artritis reumatoidea y de la dermatomiositis
h) <i>Manifestaciones pulmonares</i>			Pleura, pericardio Tos seca
i) <i>Manifestaciones renales</i>	Albuminuria Hematuria Cilindruria	Disnea, hemoptisis Supurados pulmonares	Wire loop Mucoidosis de la íntima
j) <i>Manifestaciones digestivas</i>			
k) <i>Manifestaciones nerviosas</i>			
			Lesiones anatomo- patológicas
			^ Náuseas, diarreas, vómitos
			Polineuritis, encefalitis,

glucurónico que forman el ácido hialurónico. Sencillamente expuesto la sustancia fundamental es el líquido sinovial, el humor vitreo y a nivel de los huesos se encuentra en el cartilago variando la constitución química del tejido fundamental si lo estudiamos a nivel del vitreo y la sinovial o si lo hacemos en el cartilago, dependiendo tal diferenciación de si se le añade o no, un radical sulfatado (un azufre). Es así que los mucopolisacáridos pueden dividirse en dos grupos en atención a la presencia o ausencia de sulfato. En el vitreo, al igual que en la sinovial, solo se encuentran los polisacáridos no sulfatados, a diferencia del cartilago, en que, al añadirse un radical sulfatado, se transforma el ácido hialurónico en el condroitinsulfúrico. El ácido hialurónico grandemente hidratado y libre de sulfatos es el sustratum en el cual actúan los factores diseminadores, tales como la hialuronidasa y otras enzimas mucolíticas. (Fig. 1 y Cuadro 4.)

Como las alteraciones metabólicas unas veces se localizan de preferencia

en las fibras colágenas, para demostrar sus perturbaciones, tenemos que ir a las reacciones propias de los aminoácidos que forman las proteínas del referido tejido; por el contrario cuando queramos precisar los cambios anatómicos de la sustancia fundamental tendremos que buscar en los carbohidratos las reacciones propias de su alteración química. Valor extraordinario tiene este conocimiento, ya que la patogenia moderna se ha orientado al estudio químico de estas afecciones y por eso se habla de factores enzimáticos e inhibidores como génesis del proceso alterativo de los componentes del colágeno.

Imbricados de manera perfecta y en cantidades normales, los mucopolisacáridos y las mucoproteínas del colágeno, rompen su armonía arquitectónica con la presencia de una cantidad anormal de sal o por la aparición en el tejido conjuntivo de un elemento nuevo como podría ser una proteína extraña, un bacilo, un virus; una enfermedad como la lúes, un tóxico como las sulfamidas, el propil-tiuracilo, el arsénico, todos ca



Fig. 1.—El tejido colágeno muestra birrefringencia al cruzar los filtros polarizantes.

paces de despertar la producción de proteínas endógenas que a su vez originarían la lucha antígeno-anticuerpo. (Fig. 2).

En realidad, parece que en estas entidades, existe una hipersensibilidad en el individuo, expresión de un metabolismo tisular alterado, capaz de originar algunas globulinas extrañas, que a su vez actuarían como antígenos, y en el tejido conjuntivo esos antígenos determinarían la producción de anticuerpos que

precipitan las lesiones anatomopatológicas de las colagenosis.

La más reciente idea en discusiones sobre etiopatogenia de estas afecciones es hoy "Autoinmunidad", y aunque el término se acusa como algo anticipado ya algunos autores han introducido la denominación de "Enfermedades colágenas autoinmunes". Una teoría esencialmente biológica, la teoría clonal de Burnet ha dado una explicación lógica

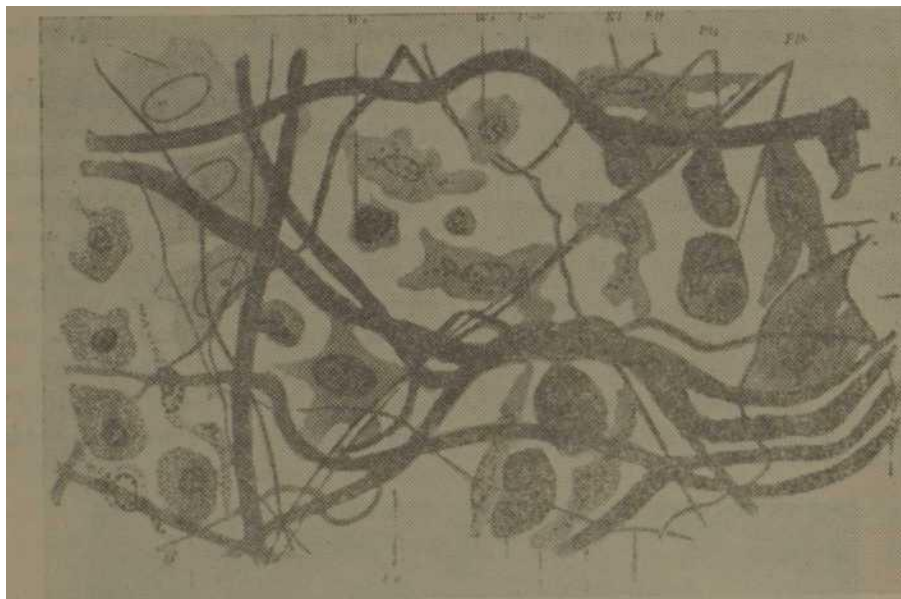


Fig. 2.—Las formas celulares del tejido conjuntivo laxo (según Maximow). Colo. roción con azul de metileno. Aumentadas unas 1,000 veces.

Es decir que una proteína formada en el propio soma del individuo es capaz de actuar en él, como lo haría una proteína extraña, mecanismo etiológico por hipersensibilidad que transforma esa proteína en enemiga del propio sujeto. De aquí la designación de auto-plasmonocividad aceptado por muchos autores como concepto patogénico de las colagenosis.

El individuo es capaz de formar en su plasma los elementos nocivos que ge- a estos

fenómenos a la par que impulsos a las investigaciones experimentales.

El pensamiento central que guió a Burnet es la forma en que el organismo es capaz de distinguir sus propios tejidos y los tejidos de otros, es decir, entre el yo y el no yo. La teoría clonal postula la aparición de mutantes celulares en la vida embrionaria que constituirían clones "prohibidos" y que serían destruidos por los anticuerpos correspondientes. Sin embargo, algunos de

estos clones celulares por razones anatómicas u otras, quedan aislados de los anticuerpos circulantes.

En la edad adulta, una infección o una alteración de los tejidos hace que estas células se pongan en contacto con el medio circulante y estimulen la aparición de anticuerpos. En este período la función de los anticuerpos no será como en el período embrionario de destrucción de esas células, sino la excitación de su producción.

Se establece así un círculo vicioso: la reproducción del clon celular “prohibido” estimula la producción de anticuerpos y este a su vez las del tejido. En esta forma se puede explicar la existencia de anticuerpos circulantes contra tejidos del mismo individuo origen de las llamadas “enfermedades autoinmunes”.

La reacción antígeno-anticuerpo determina perturbaciones séricas junto a trastornos generales neurovegetativos,

Colagenopatías

Características humorales

a) Anemia

b) Eritrosedimentación acelerada

Hemopenia

Lupus

c) Modificaciones en glóbulos blancos

Leucocitosis

Restante con neutrofilia y a veces eosinofilia.

d) Trombocitopenia

Hipoalbuminosis

Aumento de las globulinas y globulinas microproteínas —Proteína C Reactiva y

e) En las proteínas -

positividad de las pruebas de floculación

A veces globulinas anormales.

Macroglobulinas
Crioglobulinas

f) Fenómeno L. E.

Características terapéuticas

Respuesta favorable a ACTH, Cortisona y derivados

CUADRO NRO 2

de los que resultan, desde el punto de vista histológico una serie de manifestaciones :

- a) Trastornos vasomotores que modifican la permeabilidad vascular-
- b) Precipitación en la sangre de una sustancia glucoprotídica plasmática por conversión del fibrinógeno en sustancia próxima a la fibrina bajo la influencia de tromboplastina liberada. En esta conversión se observa caída de fibrinógeno, caída de las plaquetas y de los leucocitos, descenso del tiempo de pro- trombina y descenso del poder fibrinolítico del suero.
- c) Esta sustancia neoformada se deposita

en la luz vascular.

d) Así, pues, las pretendidas enfermedades del colágeno no están ligadas a una necrosis de las paredes vasculares del tejido conjuntivo periférico, sino a la presencia de exudados fibrinosos vasculares y a la formación de trombosis intravasculares. Concluyentemente, para los patólogos el nexo de unión común a todas las enfermedades del colágeno, no es otro, que en un momento de su evolución o al final de la misma demuestren procesos de degeneración fibrinoide, es decir un tipo peculiar de necrosis vitrificante.

Colagenopatías

1) Características patológicas

	<i>Conectivo intersticial</i>	Lupus Fiebre reumática Artritis reumatoidea
	<i>Degeneración fibroide</i>	<i>Paredes vasculares</i> Periarteritis nodosa
a) <i>Alteraciones distróficas y degenerativas</i>	<i>Dermis</i>	Dermis y músculo.. .Dermatomiositis Dermis, pulmón y miocardio.. .Lupus Arterias
I Esclerodermia	interlobulillares..	.Escleroder-
I Dermatomiositis	<i>Mucoidosis i</i>	nua

Fibrohiyalinosis

	(Serosas	
	<i>Exudativo agudo</i> •{ Endocardio	
	Articulaciones	f
b) <i>Alteraciones inflamatorias</i>	<i>Proliferativo crónico</i>	I Nodulos de J Aschoff Tejido de granulación (Allison_Growly

CUADRO NRO. 3

CUADRO No. 4

<p><i>Elementos Celulares</i></p>	<p><i>Células Fijas</i></p>	<p><i>Reticulocitos</i> (células fundamentales de la trama de los tejidos linfoides).</p> <p><i>Fibrociitos</i> (elementos propios y más característicos del tejido conjuntivo).</p> <p><i>Células Adiposas</i> (o adipocitos) elementos característicos del tejido conjuntivo graso.</p> <p><i>Células pigmentarias</i> (frecuentes en el tejido conjuntivo denso de la piel).</p>
	<p><i>Tejido Conjuntivo</i></p>	<p><i>Elementos Libres, Móviles o Migratorios</i> <i>Histiocitos de Aschoff o poliblastos de Maximow</i> (constituyen el S/R/E. del tejido conectivo. Juegan papel fundamental en la producción de mucoproteínas y globulinas. <i>Mastocitos, Mastzellen o células</i></p>
<p><i>Elementos Intercelulares</i></p>	<p><i>Elementos Fibrilares</i></p>	<p><i>Haces Colágenos.</i> <i>Fibras Elásticas.</i> <i>, Fibras reticulares de reticulina.</i></p>
	<p><i>Sustancia Fundamental</i></p>	<p>Representa un 20% del peso corporal y constituye el verdadero medio interno.</p>

Brux establece la siguiente clasificación para estas afecciones: *Agudas*.—A menudo transitorias, con trombosis y sobre todo exudación albuminosa que más tardíamente presenta aumento de las alfa y beta globulinas, acompañándose entonces de una reacción celular tardía (enfermedad del suero, intolerancia a productos químicos). *Subagudas y crónicas*

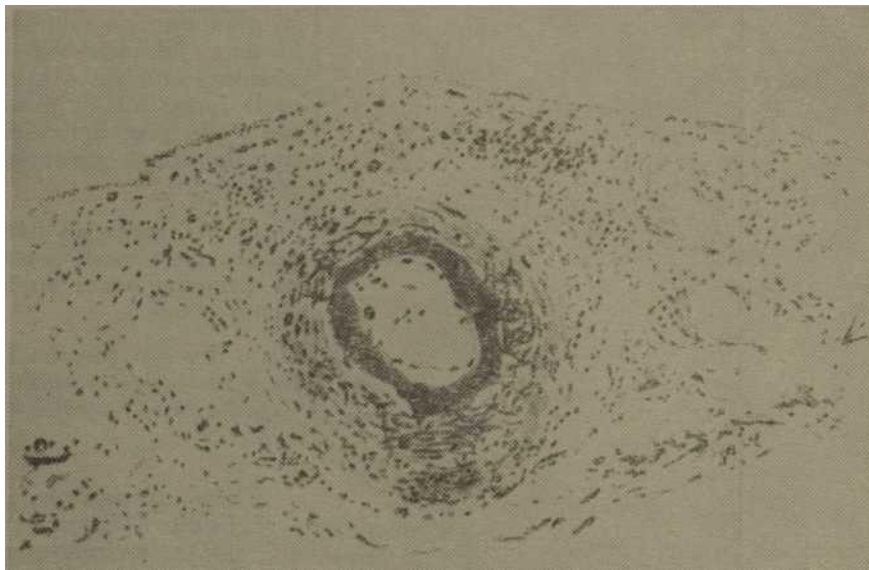
a) Con necrosis y reacción celular secundaria. Aumento muy marcado de las alfa 2 y migración lenta hacia las gammas: reumatismo articular agudo, dermatomiositis, arteritis temporal, angeítis granulomatosa alérgica.

b) Necrosis brutales seguidas de leucotaxia y posteriormente de una reacción linfoplasmocitaria con aumento muy marcado de las gamma 2 y de unas globulinas especiales con poder citonecrosante más o menos grande (lupus eritematoso diseminado, púrpura trombótica trombocitopénica, nefroangioesclerosis

maligna, esclerodermia generalizada con afectación renal, y ciertas amiloidosis). (Fig. 3).

Respecto a la reacción celular también adopta formas diversas: *granulomatosa* con vasos alterados o no en la poliartritis; *esclerosante* *hiperplasia de haces colágenos*, en la esclerodermia; *proliferaciones celulares histiocitarias nodulares* en el conocido nódulo de Aschoff del reumatismo articular agudo. (Fig. 4, 5.)

Para Ehrlich estas enfermedades son una forma de disgammaglobulinemia, pensando en el aumento constante de la gamma globulina anormal producida por una célula plasmática también anormal; globulina anormal que persiste después durante la vida del sujeto y que lo acompaña siempre teniendo la facultad de aglutinar los cuerpos de ciertos estreptococos previamente sensibilizados, fundamento este, de la reacción denominada de Waaler y Rose.



(-)

Fig. 3. *Periaiteritis nodosa. Coroides (x 100). Endotelio interno intacto aunque parcialmente retraído. La pared cubierta de una capa circular de fibrina. Foco de necrosis encima y debajo del vaso. Alrededor edema e infiltración de células*

redondas.



Fig. 4.—Lupus eritematoso, mostrando la distribución de mariposa o alas de murciélago de las lesiones.



Fig. 5.—Esclerodermia, mostrando contractura de un rostro como cera indurada.

Desde el punto de vista de las características patológicas, debemos decir que hay en el tejido conectivo dos tipos de alteraciones: *distróficas* y *degenerativas* unas, e *inflamatorias* las otras.

En las primeras o sea, las alteraciones distróficas y degenerativas, se incluyen cambios mucoides, fibrinoideos, amiloideos y paramiloideos- (Figs. 6

y 7).

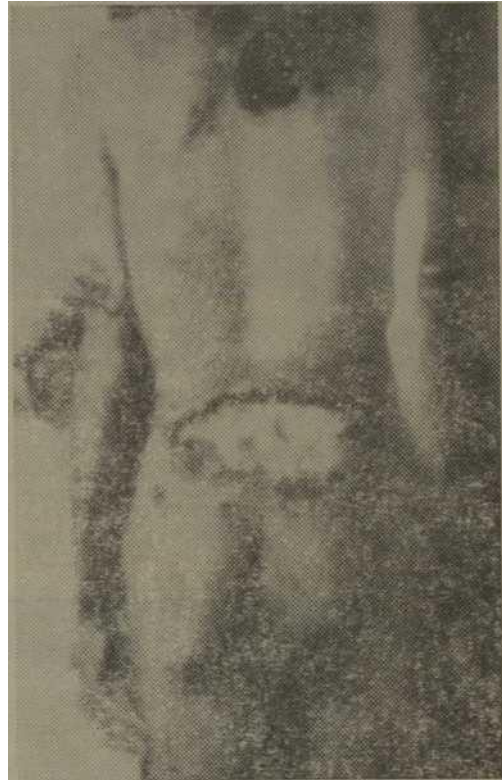


FIG. 6.—Periarteritis nodosa. En región lumbo- sacra presenta extensas ulceraciones de bordes bien delimitados inmaduros, profundos.

Los fibroblastos sufren diversos grados de proliferación, degeneración y necrosis. Pero el cambio más característico, aunque no específicamente histológico, es la degeneración fibrinoidea, siendo este criterio básico el que circunscribe la definición morfológica del grupo. No solo el colágeno, sino que todos los elementos del tejido conectivo fibroso están incluidos. La primera

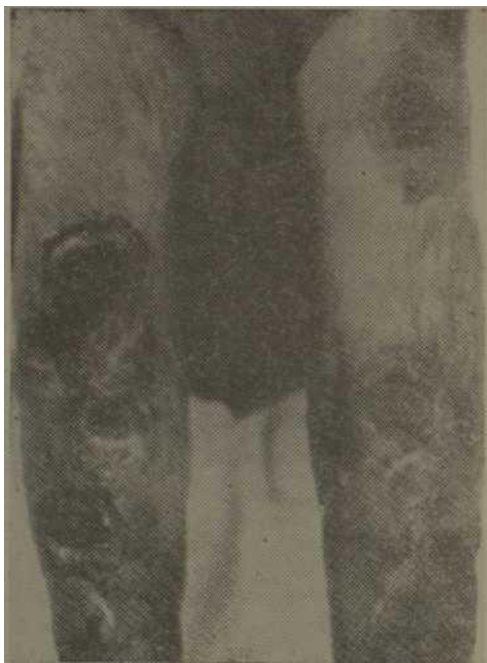


Fig. 7.—En ambas piernas se observan úlceras, y elementos cicatrizales, pigmentados y deprimidos.

alteración tiene lugar en la sustancia base que aumenta en cantidad de modo que se hace rápidamente visible. Al propio tiempo, las fibras colágenas de la región engrosan y sus

fibrillas individuales son separadas por cantidades mayores de sustancia base. Las fibras adoptan una apariencia granular o se rompen en pequeños fragmentos. Las fibras que están degenerando y sus detritos pueden estar tan impregnadas de la sustancia base, que se pierden todos los detalles, quedando solo una placa engrosada e informe en el medio del tejido conectivo. (Fig. 8).

Cualesquiera que sean los fibroblastos o las células inflamatorias contenidas en la zona, las mismas son destruidas y se fusionan con el resto de los detritos necróticos. Las fibras elásticas se resquebrajan y fragmentan y pueden desaparecer completamente. Casi desde el comienzo del proceso, el tejido que está degenerando se hace eosinófilo en gran medida y adquiere las reacciones de la fibrina ante los colorantes.

Es de dudar que la fibrina, como tal, se encuentre presente en realidad. Alrededor de la región de degeneración fibrinoidea encontramos edema y cierto grado de actividad proliferadora.



Fig. 8.—Típicos nódulos subcutáneos reumatoideos, uno ulcerado con subluxación y deformidad de las falanges terminales. Este paciente presentaba lesiones avanzadas de esclerodermia.

La degeneración fibrinoide predominará en las distintas estructuras según sean las distintas enfermedades; *en el tejido conectivo intersticial* en el caso del lupus, de la fiebre reumática y de la artritis reumatoidea; tomará *las paredes vasculares*, en la poliarteritis nodosa; siendo afectado el dermis, en la esclerodermia y la dermatomiositis. La mucoidosis, puede predominar en el dermis, en el pulmón y en el miocardio, como en el lupus; o en las arterias renales como en la esclerodermia. La fibrihialinosis podrá verse como fenómeno primitivo o secundario en varios de estos procesos.

Las alteraciones inflamatorias si bien no específicas de los procesos colágeno paticos, se ven muy a menudo y pueden consistir en un proceso exudativo agudo como se ven en las serosas, en el endocardio o las articulaciones; o en un proceso proliferativo crónico como se observa en el tejido de granulación de los nodulos de Aschoff o de Allison.

Los vasos, específicamente, las arterias, que circulan por este tejido conjuntivo, ofrecen alteraciones que pueden afectar conjunta o separadamente a sus tres capas o túnicas; engrosamiento de la íntima, infiltrados inflamatorios en la media y rotura a veces de la elástica, infiltrados linfo-plasmocitarios, formaciones granulomatosas y depósitos de sustancia fibrinoide en la adventicia.

La diversa importancia de las lesiones de las fibras musculares, tejido conjuntivo y vasos sanguíneos orienta y distingue unas enfermedades de otras. Por ejemplo, en la esclerodermia, las lesiones predominantes se bailan en las fibras colágenas; en el lupus eritematoso y periarteritis nodosa se afectan principalmente los vasos y en la dermatomiositis las fibras musculares.

No obstante si nos servimos del enfoque lesionar vascular, bailaremos alteraciones vasculares similares dentro de amplias variaciones en el asma malignizado, en las formas malignas del Kala- Azar, en el Hamma-Rich y en otros muchos cuadros, parecidas a las halladas en la periarteritis nodosa y que ha conducido a la creación por la Dra. Zick de su grupo de "angeítis necrotizantes" en las que incluye las de hipersensibilidad. Son pues, si se permite el término "casi colagenosis", concluyentemente si bien el tema de las colagenosis plantea una serie ingente de problemas que esperan solución y que su definición es punto menos que imposible de establecer, en un intento de aproximación al problema arduo de su etiopatogenia podemos afirmar que la sensibilidad, la hipergammaglobulinemia con que cursan, nos llevan a enfocar estas afecciones, como una disreacción inespecífica o específica (antígeno-anticuerpo) la cual podría estar en relación con la aparición de ciertas sustancias (factor de Haserick, antiestreptolisina, cuyo origen desconocemos). Es así por lo que observamos en estos síndromes enclenquizantes o desmedrosis por auto- agresión, casos como el del lupus, en el que el intrincado equilibrio fermentativo de las estructuras nucleares se ve roto por el factor de Haserick, anticuerpo localizado en la fracción gamma que actúa como inhibidor del inhibidor de la ribonucleasa, con lo que ésta quedaría en libertad para atacar el núcleo de los leucocitos, rompiéndolos, degenerándolos y haciéndolos morir, células que después habrán de ser fagocitadas por polinucleares sanos y este conjunto, incluyendo en su protoplasma el glóbulo blanco degenerado, constituye la célula de Hargraves descubierta en 1948, y que se ha hecho específica del lupus erite-

matoso denominándole células L.E. (fenómeno que solo ocurre in vitro, no hay células L.E. circulantes y se observa en el 80% de los casos).

En cuanto a sus características clínicas, quedan resumidas en los cuadros, evidenciando su universalidad lesional, su prodigioso polifacetismo). El capítulo del diagnóstico, no cuenta con ningún test de cuya positividad pueda deducirse que estamos ante una colagenosis de modo categórico, aunque bien es cierto que una serie de pruebas de laboratorio evidencian de una manera específica 2 hechos fundamentales: uno la disproteinemia y el otro el sufrimiento bioquímico del tejido conjuntivo. Observamos así el gran aumento de la velocidad de sedimentación testimonio del conflicto proteico, la constante hipergammaglobulinemia, la positividad de las pruebas de floculación: cadmio positiva dependiendo del aumento de las alfa; reacción del timol de la cual hay que responsabilizar a las betas globulinas y las reacciones del oro coloidal a la cefaliña colesterol; la determinación de la proteína de Winzler, y la proteína C Reactiva, cuyo conjunto nos brinda un "ambiente de Colagenosis", que a pesar de su falta de especificidad no conviene despreciar, aunque el sufrimiento del conjuntivo y las alteraciones del espectro proteico sean circunstancias que se den en múltiples enfermedades.

Es así que la mucoproteína de Winzler que existe normalmente en el suero y, por tanto cuyo valor diagnóstico reside solo en su determinación cuantitativa, está aumentada en el cáncer, la tuberculosis, etc.

Otro tanto ocurre con la proteína C reactiva, que pertenece al grupo de las pruebas genéricas, proteína que nunca existe normalmente en el suero y que cuando se halla es índice de la destrucción y desnaturalización de las proteí

nas normales del conjuntivo, es decir, una respuesta orgánica no específica ante la infección, inflamación o necrosis aumentando por tanto en el infarto del miocardio, pleuritis, etc.

Estas pruebas en su conjunto no llevan jamás en sí mismas, cuando positivas, el diagnóstico de colagenosis, aunque a su negatividad se le conceda extraordinario valor en contra para derrumbar la posibilidad de una de estas afecciones. La biopsia ocupa lugar preferente para sentar el diagnóstico específico en la dermatomiositis, la esclerodermia y la periarteritis nodosa.

Presidiendo la terapéutica de estas afecciones nos encontramos los medicamentos antirreaccionales (ACTH, cortisona, prednisona, etc) con los que pueden observarse desde remisiones teatrales aunque fugaces, a fracasos absolutos sin que ello pueda ponerse en relación con ningún dato clínico o analítico. Autores hay, que opinan que estos agentes terapéuticos actúan suprimiendo la formación de anticuerpos causa fundamental de estas enfermedades, frenando la proliferación de células plasmáticas y linfocitos, reforzando el catabolismo proteico y provocando así una rápida destrucción de las proteínas y de los anticuerpos, disminuyendo la permeabilidad de las membranas del tejido conjuntivo, por su estrecha vinculación con el metabolismo de la vitamina C, inhibiendo la proliferación de fibroblastos y la producción de fibras colágenas.

Pero sea cual fuera el mecanismo de acción de estos agentes terapéuticos lo cierto es que son los únicos elementos con que contamos en los momentos de agudización para mejorar el estado general, haciendo desaparecer en muchos casos los brotes febriles, siendo estos resultados los que antes no podían lograrse con medicación alguna. Aparte de los beneficios obtenidos con Vit. E en esclerodermia y

dermatomiositis, solo queda aplicar en estos casos tratamientos sintomáticos (anemia, dolor, insuficiencia cardíaca o renal, etc.) y resumir que en general la faceta terapéutica en estas afecciones es* poco halagüeño.

Empeñados en plasmar todo lo expuesto en forma conceptual definiremos las colagenosis como “un grupo no muy frecuente de enfermedades de gran poliformismo clínico, cuyo sustratum morfológico común es la degeneración fibrinoide, que no le pertenece en exclusiva, y que alcanza un cierto grado de generalización, siendo influibles en cierto grado y no siempre por la terapéutica córticoesteroide”.

RESUMEN

Realiza la autora un estudio nosográfico de las colagenosis exponiendo los últimos criterios sobre etiopatogenia de estas afecciones.

Se analizan por separado las características anatomoclínicas patológicas, humorales y terapéuticas de las mismas.

Se les titula concluyentemente “Enfermedades colágenas autoinmunes.”

SUMMARY

The author makes a nosographic study of the collagenoses, stating the latest criteria on the etiopathogeny of these diseases.

Their anatomoclinical, pathologic, humoral and therapeutic characteristics are separately analyzed.

They are conclusively given the name of “autoimmune collagenous diseases”.

RESUMÉ

L'auteur fait une étude nosographique des colagénoses, et expose les dernières opinions sur l'etiopathogénie de ces affections-

On en analyse séparément les caractéristiques anatomo-cliniques, pathologiques, humorales et thérapeutiques.

On les intitule d'une manière concluante, “maladies colagènes auto-inmunes”.