

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Depósito Legal M. 56 - 1958.

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

TOMO LXXII

31 DE ENERO DE 1959

NUMERO 2

REVISIONES DE CONJUNTO

LA ENFERMEDAD DEL COLAGENO (*)

C. JIMÉNEZ DÍAZ

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Clínica de la Concepción. Madrid.

Como él ha declarado posteriormente, cuando KLEMPERER propuso en 1942 el término de la "enfermedad del colágeno" no sospechó que iba a tener tal aceptación, difundiéndose rápidamente entre los médicos, ni tampoco su punto de vista coincidía con el significado que, más adelante, se le ha dado. El y sus colaboradores fijaron la atención sobre las alteraciones del conjuntivo y los vasos en ciertas enfermedades tenidas como poco frecuentes, lupus eritematoso (L. E.), panarteritis nudosa (PAN), esclerodermia (ED) y dermatomiositis (DM), encontrando al lado de caracteres propios, algunos en la lesión angioconectiva, fundamentalmente la degeneración fibrinoide, consistente en el depósito en la sustancia fundamental de un material tingible en forma parecida a la fibrina por los colorantes, cuyo depósito era también observable en la pared vascular. Lesiones similares habían sido señaladas por TALALAJEW en la enfermedad reumática y obtenidas experimentalmente, por la inyección de sueros extraños en los animales, por KLINGE, quien creó el término de "degeneración fibrinoide". En las lesiones experimentales como en las humanas la alteración del conjuntivo abarca a sus elementos constitucionales; en la sustancia fundamental se produce inicialmente un edema con laxificación de la estructura y basofilia en forma nodular, donde ulteriormente hace su aparición la sustancia fibrinoide. Las fibras colágenas se imbiben a trozos, pierden argirofilia, aparecen con un aspecto arrosariado y aun pueden disociarse. Simultáneamente pueden aparecer infiltrados de células redondas y una activación de los fibroblastos, que actualmente se piensa, aunque no unánimemente, que son los elementos secretores de las fibras colágenas; con el microscopio electrónico pueden, en efecto, verse en el protoplasma de esas células formaciones que son las fibras preparadas para ser segregadas. Núme-

rosos autores han obtenido, más adelante, similares alteraciones en conejos o ratas inyectados con sueros extraños o gamma-globulina heteróloga (RICH y colaboradores, MORE y cols., JANEWAY, EHREICH y colaboradores, nosotros, HEPTINSTALL y GERMUTH, etcétera, etc.). ROESSLE hizo notar la fijación del antígeno en la zona de reacción, que permitió ya considerar la formación de granulomas no como una reacción secundaria, anespecífica, sino como resultante de la reacción local antígeno-anticuerpo.

El detalle de las lesiones obtenidas puede variar con arreglo a la técnica experimental empleada, dosis, fraccionamiento, frecuencia de reiteración, suero o globulina, etc.; pero lo común es la reacción en la sustancia fundamental y la formación de granulomas, la lesión vascular, en ocasiones con destrucción de la capa muscular, la degeneración fibrinoide en la íntima y, a veces, en los pequeños vasos, con trombos de un material PAS positivo, y una reacción adventicial, perivasicular, con infiltrados que asimilan las lesiones a las de la PAN. Estas lesiones son más o menos generalizadas, pero afectando difusamente a los vasos y al mesénquima de órganos se realizan cuadros de arteritis, endocarditis y nefritis, principalmente.

¿Cuál es la razón de que el concepto de "enfermedades del colágeno" haya despertado un interés tan general? Recientemente, un autor francés, SIGNIER, ha incluido estos procesos entre las "maladies vététtes". Sin duda hay motivos de orden práctico y de orden conceptual. En el primer sentido, esas enfermedades que enumeré al principio y constituyen el nódulo principal de las enfermedades del colágeno (E. C.), en el sentido más estricto habían parecido bastante raras, pero actualmente se ven con una creciente frecuencia. No solamente que sabemos diagnosticarlas, sino que, sin duda, su aumento es muy seguro; el L. E. diseminado, por ejemplo, hasta el año 1945 había sido visto por mí en tres casos; este invierno ha habido un momento en que entre todos mis servicios teníamos ocho casos simultáneamente. CRIEP, que ha hecho la misma experiencia, sugiere una relación etiológica con los nuevos fármacos, principalmente los antibióticos. Hasta hace poco conocíamos solamente las formas completas bien establecidas, pero actualmente sabemos distinguir sus aspectos iniciales, tan variados como un cuadro reu-

(*) Conferencia pronunciada en el curso de Ciencias Biológicas de la Universidad de Verano. Santander. Agosto 1958.

matoide, una polineuritis o una epilepsia idiopática (TALBOTT), y hay razones para pensar que un diagnóstico precoz pueda inhibir el desarrollo ulterior de la enfermedad, que se hace irreversible cuando las lesiones viscerales han alcanzado cierta intensidad. Un aspecto práctico del mayor interés es la "transformación" en collagenosis de una enfermedad, que previamente nos parecía corriente y de menos trascendencia. Una urticaria crónica de repetición, un asma persistente y una artritis reumatoide pueden evolucionar ulteriormente a PAN, LE, ED o DM. La cuestión es saber si se trata de una transformación o si la enfermedad inicial sobre la que EC se inscribe era ya una auténtica EC de síntomas menores y cuadro más simple. La asociación con enfermedades de la sangre es otro aspecto muy importante; la púrpura trombohemolítica-trombocitopénica, actualmente incluida entre las EC, es un ejemplo de ello; pero también, en el LE, sobre todo, se ven sumarse cuadros de pancitopenia esplenomegálica, púrpuras, anemia hemolítica autoinmune, etc. Recientemente, DAMESHEK ha presentado una serie de casos de esta asociación. Por otra parte, diversas enfermedades corrientes, como la enfermedad reumática y la artritis reumatoide, presentan caracteres bioquímicos en el plasma y lesiones en el conectivo y los vasos del mismo orden que los de la EC. Habría que aceptar la inclusión en ésta de enfermedades muy diversas, que serían collagenosis en un sentido laxo; precisamente el pensamiento de KLEMPERER no fué segregar unas enfermedades especiales del colágeno con unidad etiológica, sino llamar la atención, como antes habían hecho SCHADE, VABEL, KLINGE y otros, sobre las lesiones que en esas estructuras pueden presentarse en circunstancias diversas. La oscuridad etiopatogénica de estas enfermedades, su asociación (sintropias) y aparente transformabilidad, su evolución progresiva, aunque parcialmente reversibles, con remisiones a veces impresionantes por fármacos o circunstancias espontáneas, constituyen los aspectos que ofrecen el mayor interés conceptual. En esta exposición pienso referirme a algunas de estas cuestiones y no a la descripción clínica de estos procesos, para lo que no tendríamos tiempo, y, además, no es inicialmente mi objetivo.

El problema etiopatogénico tiene que ser tratado intentando conocer qué es la degeneración fibrinoide; cuál es la naturaleza de la sustancia fibrinoide. Es un carácter tan constante, que BURTON y DAVIS han propuesto sustituir el nombre de EC por el de "enfermedad fibrinoide generalizada". ALTSHULER y ANGEVINE opinaron que se trataba de la precipitación de un mucopolisacárido ácido con una proteína resultante de la destrucción de los tejidos; MONTGOMERY y MUIRHEAD piensan qué sustancias derivadas de la lisis de la capa muscular constituirían el fibrinoide en la pared arterial. Este punto de vista no puede, a mi juicio, aceptarse como norma general, porque nosotros hemos observado no haber relación entre el depósito fibrinoide y la destrucción de tejidos. Es verosímil que exista más de una sustancia que pueda ofrecer caracteres histoquímicos similares, según sugiere KLEMPERER, pero los intentos hechos para caracterizar su naturaleza por vía química no han arrojado resultados firmes. WOLMAN y LAUFER aceptan un punto de vista similar; en el caso del LE podría ser un producto de desdoblamiento de nucleoproteínas; en otros casos sería alguna proteína insudada del plasma. Estudios con antifibrina y antigammaglobulina fluorescente (CRAIG y

GITLIN; VÁZQUEZ y DIXON) demuestran que en las lesiones se produce una precipitación de estas proteínas, y que el fibrinoide es fibrina (THOMAS y cols.) o una sustancia muy próxima, acaso una forma insoluble del fibrinógeno o fibrina parcialmente transformada. No puede olvidarse cuando se discute la naturaleza del fibrinoide la rapidez con que puede producirse. En nuestras experiencias sobre el fenómeno de SHWARTZMAN hemos podido confirmar su depósito al cabo de una hora.

Los modos de obtener experimentalmente el depósito fibrinoide han sido múltiples, pero ofrece un interés especial el estudio del grupo de Minneapolis (THOMAS, BRUNSON, GAMBLE, DAVIS), que, por la inyección de endotoxina en conejos infectados por el estreptococo hemolítico, producen, aparte de otras alteraciones, depósito de fibrinoide en las coronarias y válvulas cardíacas y oclusión de capilares glomerulares por el material fibrinoide; con la inyección de la endotoxina meningocócica asociada al PVAS Roche o Liquoid, han obtenido lesiones similares a las de las collagenosis humanas. Es también notable que si se disponen dos ratas en circulación cruzada, con la inyección en una de ellas, que fué inyectada previamente dos veces con endotoxina, a las dos o cuatro horas de una inyección puede transferirse al animal intacto el depósito de fibrinoide, indicando esto la formación de algo (¿una fibrina alterada para la que la pared vascular es permeable? o ¿una activación de determinados sistemas enzimáticos?) que pasa del animal preparado al otro.

Otra serie de métodos de producción se basan en la reacción antígeno anticuerpo o, por lo menos, en la inyección de una proteína extraña (sueros alúminas, gamma globulina heteróloga). Estos métodos de producir la EC experimental, no he de analizarlos ahora, habiéndonos ocupado en publicaciones anteriores. Su principal interés reside en el parecido cercano de las lesiones obtenidas con las espontáneas de la clínica humana; degeneración de fibrinoide, formación de infiltrados y granulomas y, sobre todo, hecho que es necesario subrayar, la asociación constante de las lesiones del conectivo y de los vasos; bajo este aspecto, estos procesos, tanto experimentales como espontáneos, son auténticamente angiomesenquimosis.

Utilizando diferentes tóxicos se han producido también lesiones similares; por ejemplo, HARKAVY, por la inyección de extractos de tabaco; sulfas, apresolina (COMENS) y otros tóxicos han sido probados con resultados positivos. Con DOC y sodio, metilflorocortisona, etc. (SKELTON, SELYE, PAGE, y cols.), se originaron también lesiones similares. Asimismo se han obtenido con dieta de grasa en animales con insuficiencia renal (HOHLMAN y JONES) o por perinefritis celofánica de un lado y extirpación del otro riñón (ZEEKE y cols.), histamina (HELMLEIN), etc. Estos diversos modos experimentales encauzan el pensamiento hacia un posible origen múltiple de las collagenosis humanas; datos clínicos orientan ya al supuesto del papel que puede jugar la alergia, la infección, intoxicaciones o alteraciones metabólicas derivadas de la afección primitiva de órganos, sobre todo, del riñón. Se repiten las mismas circunstancias que en la experimentación. Ahora bien, ¿esta diversidad de factores etiológicos hasta qué punto supone diferentes mecanismos?; ¿no cabe que diversas etiologías acarreen reacciones equivalentes, es decir, similares mecanismos patogénicos?

Como las investigaciones iniciales de KLINGE se realizaron con sueros heterólogos, la degeneración

fibrinoide y restantes alteraciones del conectivo fueron filiadas como alérgicas. KLEMPERER y otros (nosotros mismos) han negado este origen sistemáticamente alérgico de la EC espontánea y experimental. No obstante, hay pruebas de que una relación existe entre alergia y EC. Desde el punto de vista clínico, fenómenos alérgicos, sobre todo urticaria, edema angioneurótico, infiltrado eosinófilo y asma inician o acompañan a estas enfermedades, principalmente a la PAN y también al L. E. En la averiguación etiológica en los casos clínicos aparecen sensibilizaciones específicas con cierta frecuencia; entre las drogas se han señalado las sulfas (RICH, BLABK-SCHAFFER; LICHTENSTEIN y FOX, MORE y cols., FRESH, GOODMAN, GELFANT y ARMONOFF, etcétera); el iodo (RIVJ, MULLER, RASSMUSSEN); los antibióticos (WAUGH, SURDAKOWSKY, EDGER y cols., nosotros); derivados del piramidón, fenilbutazona (O'BRIEN y STROY); dilatina (v. WYCK y HOFFMANN, ROTTER MUCH); arsenicales orgánicos (MILLER y NELSON) thiouracil y derivados (GIBSON y QUINLAND, DALGLEISH, McCORMICK); el tabaco (HARKAVY), etc. En muchos de estos casos se han podido demostrar los anticuerpos, generalmente citosesiles, como lo son en la alergia por drogas. Alergia del tipo tardío infecciosa puede jugar también un papel etiológico; en la fiebre reumática parece evidente que las lesiones derivan no de una acción directa del estreptococo, sino de sus productos o de los anticuerpos de reacción. Aparte de esto hay que señalar la relación posible con la infección focal, principalmente de las vías respiratorias superiores; la infección sinusal se registra en la PAN con frecuencia, y es un carácter de la granulomatosis patérgica de Klinger-Wegener.

Al referirnos a la alergia puede hacerse en un sentido estricto de reacción antígeno-anticuerpo, en cuyo caso debe hacerse para aceptar este mecanismo la demostración del alergeno y del anticuerpo; o bien puede hablarse en un sentido más amplio, conforme nosotros hemos sostenido como disreacción en la que otros factores pueden poner en marcha mecanismos similares; recientemente, LETTERER asume puntos de vista similares a los nuestros, aceptando una alergia "disregulatoria". La acción de ACTH, cortisona y otros esteroides, y N-mostaza, sobre la enfermedad experimental sérica, las enfermedades alérgicas y las del grupo de la EC, indican también una comunidad de mecanismo de realización, aunque las etiologías puedan ser diversas. Actualmente se abre camino la idea de la alergia como una situación disenzimática. El choque antígeno-anticuerpo ligando el complemento origina un aumento de actividad proteolítica del plasma, directamente demostrado en la experimentación (UNGAR), y en la enfermedad humana, por ejemplo, durante el choque provocado en enfermos de polinosis (LOWELL). Es indudable que el plasminógeno del plasma se activa en los choques a plasmina aumentando el poder fibrinolítico. Podrá ser esta activación un fenómeno de importancia radical o limitada; en la enfermedad experimental del colágeno puede pensarse que la fibrinolisis activada, pero incompletamente realizada, facilita la penetración del fibrinolito en los tejidos, y acaso la liberación de otros cuerpos (cuerpos X) de lisis completa, de acción nociva. DAUSSET ha demostrado que durante la fibrinolisis se producen cuerpos que actúan como anticuerpos antiplaquetas. Un horizonte nuevo se abre últimamente con el descubrimiento de la naturaleza enzimática de la fracción C¹ del complemento (LEPOW

y colaboradores, BECKER). Todo demuestra que esta pieza 1 es una proesterasa que se activa a esterasa y tiene acción proteolítica al ligarse con el conjunto antígeno-anticuerpo. Si esta activación determina la aparición de la anafilatoxina y, a su vez, tiene una acción sobre las células, descargando de ellas las sustancias activas (histamina, serotonina, heparina, etc.), el proceso anafiláctico quedaría explicado por un mecanismo a la vez humorar y celular (BURDON). La experiencia de KULKA produciendo el fenómeno de Schultz-Dale sobre útero de cobaya no tratado, al añadir al baño un antígeno, su anticuerpo y complemento, ofrece a este respecto un notable interés. La reactividad es influenciable por factores estimulantes e inhibidores independientemente de la presencia del complejo antígeno-anticuerpo. Así sabemos cómo el tiroides estimula la vivacidad de respuesta experimental, cómo puede inhibir su supresión el reumatismo o el asma; es evidente, en el sentido opuesto, la acción de ACTH y corticoides, o N₃H. La extirpación de las suprarrenales aumenta mucho la sensibilidad del animal para los choques, y aquellos fármacos inhiben, aun en presencia del antígeno, la respuesta alérgica. PERRY ha producido PAN por la hormona hipofisaria FSH en animales con los testículos dañados por estrógenos. ¿No puede pensarse que el mismo estado disenzimático (estimulación de ciertos sistemas e inhibición de otros normales) se realiza por otras vías que el choque antígeno-anticuerpo?

El antígeno podría no ser exógeno y, como tal, no demostrable, sino endógeno, es decir, proceder del propio individuo. Nosotros describimos hace varios años (1950) el mecanismo de "autonocividad", en virtud del cual el propio plasma se ha hecho nocivo para el individuo. Más tarde DAUSSET estableció el título de "enfermedades por autoagresión", aplicables a ciertas enfermedades de la sangre, de las que hoy se consideran incluidas en el grupo que, con dudosa propiedad, se llaman de "autoinmunidad". La idea nuestra es que la razón etiológica, infección o alergia, origina un trastorno bioquímico del plasma, en el cual va algún producto de reacción nocivo para los tejidos propios. Los autores, que posteriormente se han ocupado de la autoagresión o autoinmunidad, piensan que se trata de anticuerpos; pero, si esto es posible, su demostración se ha limitado a casos concretos como en la tiroditis de Hashimoto (WITEBSKY) y en ciertas anemias hemolíticas. En otras enfermedades lo que puede es demostrarse a veces, sugerirse otras, que algo nocivo circula por la sangre; en las EC, por ejemplo, debe señalarse el factor L. E., productor del fenómeno de Hasserich, o el factor aglutinante en la artritis reumatoide. El primero va con la γ-globulina y sería un inhibidor del inhibidor de la desoxirribonucleasa (KURNICK y cols.). Los últimos estudios (ZIFF y cols.) demuestran que el factor aglutinante está, cuando se trabaja con fracciones purificadas, en la gamma globulina también; algunos le consideran como un anticuerpo frente a la propia γ-globulina, pero parece que reacciona con fracciones distintas de la misma; en el suero normal, por otra parte, existe un factor inhibidor del aglutinante que desaparece precozmente del suero de los enfermos, incluso, según parece, antes de incrementarse el aglutinante. En todo caso, como vemos en estos ejemplos, no hay razón para pensar que todo deriva de la aparición de un autoanticuerpo que explique la nocividad, sino más bien de un desequilibrio entre inhibidores normales y estimulantes

neoproducidos. La demostración de autoanticuerpos en enfermedades del colágeno y en otras que evocan una similaridad de mecanismo por las lesiones de órganos, el carácter progresivo y la sensibilidad para los corticoides, ha sido insegura a pesar de los anticuerpos no precipitantes. Es éste un amplio problema del que no podemos tratar aquí y que nos ocupa intensamente en la actualidad. Aunque nosotros mismos hemos encontrado anticuerpos anti-*rriñón* en nefritis de acuerdo con otros autores, no tenemos evidencia de hasta qué punto son verdaderos anticuerpos, o simplemente reactantes. El valor antigenico de una sustancia se tiene actualmente como ligado, no al tamaño de la molécula ni a su naturaleza, sino a la posibilidad de ser digerida; sustancias que el organismo no ataca, no son antígenos, así como tampoco lo son las que el organismo puede digerir totalmente después de captadas por la células, como ocurre con las proteínas propias. Una sustancia extraña provoca la formación de anticuerpos después de sufrir una escisión parcial que no pasa de cierto grado. LAPRESLE ha probado cómo la penetración de una albúmina extraña depara por escisión inicial tres derivados que actúan como antígenos provocando la formación de sendos anticuerpos. En ingeniosas experiencias, CAMPBELL ha demostrado cómo fracciones inatacadas de antígenos pueden persistir prolongadamente en los tejidos (por ejemplo, hasta tres años en el hígado del conejo), suscitando desde ahí la producción de anticuerpos; acaso estas fracciones actúan como "templados" que se incrustan en la síntesis proteica organizada por el RN de los protoplasmas. Precisamente esas proteínas anormales, que pueden funcionar como anticuerpos, se hallan en la fracción gamma, cuyo origen sabemos que es extrahepático (MILLER y cols.) y, principalmente, de las células plasmáticas.

En las EC. cabe plantear un mecanismo disórico, o disenzimático. En el primer sentido, el término fué arrojado por SHURMAN y McMAHON hace varios años; podría pensarse que la penetración de sustancias propias o ajena del individuo, pero extrañas al tejido conjuntivo, originara una reacción enzimática local sobre el mismo tejido que adquiriera entonces valor antigenico. El interstitium constituiría así como un medio íntimo, más allá del medio interno, cuya penetración originaría todo el proceso reactivo que ulteriormente autoinduce la progresión de la enfermedad. Actualmente empieza a conocerse el valor antigenico de la sustancia fundamental del colágeno. El punto de vista de "disenzymia" supondría que, alterado el equilibrio de los sistemas enzimáticos, sea a través del choque antígeno-anticuerpo, de acciones tóxicas, o de regulación hormonal, sustancias propias que deben ser totalmente lisadas y, como tal, no actuar de antígenos, se destruyan de modo incompleto y dejen en los tejidos fracciones antigenicas. La fibrina, si la fibrinolisis se lleva hasta el último grado de aminoácidos, no es antigenica, pero si su lisis es incompleta y permanece como fibrinoide en los tejidos, puede suscitar la producción de disproteínas (disglobulinas gamma) de acción de anticuerpos (antiplaquetas, antieritrocitos) y, en todo caso, electivamente nocivas, como una proteína extraña, la gamma globulina de buey. Verosímilmente, ambas posibilidades no constituyen una disyuntiva, sino que pueden combinarse; en el fenómeno de Shwartzman lo fundamental sería la permeabilización con paso de fibrina al conectivo, que sería incompletamente digerida en el

mismo, y podría entonces actuar como antígeno. En el choque alérgico cabe pensar que la activación de sistemas como el del plasminógeno, o la esterasa, que es la fracción 1 del complemento, origine neantígenos a expensas de proteínas propias quizás del propio colágeno; o bien el depósito de antígeno se haría por precipitación en la misma zona de formación de los anticuerpos, como TEILUM ha sugerido para explicar la paraamiloide.

En resumen, el estudio de las enfermedades humanas incluibles dentro de la EC., así como el de los procesos experimentales de derivación histológica similar, revela la existencia de mecanismos patogénicos que pueden ponerse en marcha por etiologías variables, con una comunidad íntima de mecanismos reaccionales. La asociación de EC con enfermedades alérgicas o de autonocividad, las intertransformaciones de estos procesos, su reversibilidad por acciones farmacológicas, siempre las mismas para enfermedades distintas, la comunidad en algunas alteraciones básicas bioquímicas e histológicas podrán así ser explicadas. De la intimidad de ese mecanismo sabemos solamente algunas cosas, y no hay duda que su estudio ulterior abrirá nuevos horizontes en la patología. Sabemos que hay una cadena entre cuyos eslabones están la disproteína (disgamma-globulina), la disenzymia (activación de ciertos sistemas, de modo directo o por desaparición de los inhibidores) y la acción autonociva (anticuerpos?) del propio plasma que autoinduce el círculo vicioso de persistencia y progresividad. Ignoramos, en cambio, otros eslabones de la misma cadena y ni siquiera podemos pretender conocer en qué orden deben situarse los sabidos.

El término de enfermedades del colágeno no me parece, entre tanto, que deba persistir; hay varias razones para ello; las enfermedades incluidas no tienen una unidad etiológica ni tampoco es precisamente la colágena lo principalmente afecto; también es necesario evitar que el término se considere como un posible diagnóstico, que no dice nada. Pero, sobre todo, los mismos rasgos bioquímicos e histológicos, en mas o menos, están en enfermedades muy diversas, frecuentes, cuya inclusión en este grupo haría de él el más voluminoso de la patología. Si hablamos de collagenosis debe ser solamente para señalar la profundidad e importancia de las lesiones angioconectivas y su carácter progresivo; en este mismo sentido podría hablarse de collagenización para indicar la transformación de una enfermedad cuya evolución podría haber sido otra. Con ello haríamos una referencia, impropia en el nombre, a ese proceso patogenético común, en el comienzo de cuyo conocimiento nos encontramos todavía. Yo he hablado de "disreacción" como término más amplio que el de alergia y que no prejuzga; podrá parecer vago, pero por eso es seguramente menos conducente a error. Un día, cuando el mecanismo íntimo común de que hablamos sea mejor conocido podrá recibir un nombre más definitivo. Por ahora creo que deben hacerse diagnósticos de PAN, LED, etc., lo mismo que se hacen de artritis reumatoide o enfermedad reumática, como enfermedades distintas para el clínico, y nunca de enfermedad del colágeno. Esto no supone despreciar lo mucho que la concepción de una patología del colágeno ha contribuido a conocer mejor qué es el tejido conectivo, su estructura y sus funciones, y el estímulo notable que ha supuesto para el estudio desde nuevos ángulos de visión de los procesos patogénicos de las enfermedades crónicas y progresivas.