

Avances recientes en la patogénesis de la enfermedad mixta del tejido conectivo

Gerardo Jiménez Sánchez, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
Felipe Andrade Tapia, INN, "Salvador Zubiran"

Resumen

La enfermedad mixta del tejido conectivo es un trastorno autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por una mezcla de rasgos clínicos encontrados en Lupus Eritematoso Generalizado, Escleroderma, Polimiositis, Artritis Reumatoide y Síndrome de Sjögren, además de elevados títulos de anticuerpos contra ribonucleoproteínas.

La información en la literatura sugiere que factores genéticos -deficiencias de proteínas del complemento y alteraciones en la depuración de complejos inmunes- en interacción con factores ambientales -i.e. ciertas bacterias-, pueden desencadenar los mecanismos inmunopatológicos de las enfermedades autoinmunes.

Algunos estudios han demostrado un desequilibrio en las funciones de ayuda y supresión de la inmunorregulación en estos pacientes. Este defecto ha sido estudiado en subpoblaciones de linfocitos T. Los resultados muestran que los linfocitos T con receptores para la fracción Fc de IgM pierden la capacidad de retroalimentar negativamente a los precursores post-tímicos (células Tar). Esto condiciona una alteración en la supresión, generada principalmente por linfocitos T con receptores para la fracción Fc de IgG, que se traduce en una respuesta policlonal de linfocitos B y, en consecuencia, en una gran producción de autoanticuerpos, especialmente contra ribonucleoproteínas.

Summary

The Mixed Connective Tissue Disease is an autoimmune disorder of unknown etiology. It is characterized by a mixture of clinical features also found in Systemic Lupus Erythematosus, Scleroderma, Polymyositis, Rheumatoid Arthritis and Sjögren Syndrome, along with titers of ribonucleoprotein antibodies.

Interacciones between genetic and environmental factors, such as complement protein deficiencies and disorders on immune complexes depuration, and some types of bacterias, among others, are thought to trigger the immunopathological mechanisms of the autoimmune disease.

Some studies have demonstrated immune regulation disorders characterized by disequilibrium on the help and suppression functions. The results showed that the T lymphocytes bearing Fc IgM receptors are not able to cause negative feedback on postthymic precursors (Tar cells) any more. This deficiency generates a decrease on the suppression function, usually regulated by the T lymphocytes bearing Fc-IgG receptors, which, in turn, cause a polyclonal response of the B lymphocytes and therefore, a high production of autoantibodies, mainly against ribonucleoproteins.

Introducción.

La Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) es un trastorno autoinmune descrito por Sharp y cols. en 1972 (27), como un síndrome caracterizado por una mezcla de rasgos clínicos encontrados en el Lupus Eritematoso Generalizado (LEG), Escleroderma, Polimiositis, Artritis Reumatoide y por títulos muy elevados de anticuer-

pos circulantes contra ribonucleoproteínas (RNP). Posteriormente, se le han atribuido características como las del síndrome de Sjögren (SS)¹.

Los hallazgos clínicos incluyen: fenómeno de Raynaud (85%), poliartritis/ poliartralgias (75%), inflamación de las manos/ esclerodactilia (76%), disfunción esofágica, afección pulmonar, miopatía inflamatoria, exantemas, eritema en "parches" sobre los nudillos, alopecia difusa

no cicatrizante y telangiectasias periungueales^{23 28}.

La EMTC se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo (ENA) del tipo de RNP, específicamente anticuerpos contra la fracción UI-sn-RNP. La proteína UI forma parte de un complejo de 6 nucleoproteínas, y su función se encuentra asociada a la división de exones e intrones del RNA¹⁹. Las siglas "sn" (small nuclear) se refieren a fragmentos de proteínas que se encuentran dentro del núcleo, lo que las diferencia de las "sc" (small cytoplasmic) localizadas en el citoplasma¹².

La etiología y los mecanismos patogénicos de la EMTC, al igual que del resto de las enfermedades autoinmunes, se desconoce hasta la fecha, sin embargo se han propuesto muchas hipótesis que intentan explicarlos. En esta revisión se intentará integrar los conocimientos que hasta ahora se tienen de las enfermedades autoinmunes, especialmente de la EMTC, con el fin de ofrecer un panorama actualizado sobre ellas.

Factores Predisponentes

A través del tiempo, el hombre se ha enfrentado a una gran variedad de enfermedades, y ha sido a través de su observación y estudio, como ha logrado determinar los dos grandes factores, cuya interacción condiciona la presencia de ellas. Estos son la carga génica de cada individuo y su relación con el medio ambiente (cuadro 1).

Cuadro 1

FACTORES PREDISPONENTES

A. GENÉTICOS

- Sexo.
- Agregación familiar
- Familiares seropositivos asintomáticos.
- Relación al sistema HLA.
- Defecto en la depuración de complejos Inmunes.

B. AMBIENTALES

- Relación con enfermos
- Directa.
- Indirecta.
- Infecciones por Gram (-)

INMUNOPATOLOGÍA

- A. Disminución en la función supresora.
- Aumento en la población de células T_H.
- Distinción de las células T
- Disminución de las células T
- B. Respuesta policlonal de linfocitos B:
- Títulos muy altos de Ac. contra RNP.

Factores Genéticos

Dentro de las características que se han descrito en los pacientes con enfermedades autoinmunes, algunas apo-

yan la hipótesis genética, tal es el caso de su mayor predominancia por el sexo femenino. En la EMTC se ha observado que aproximadamente el 80% de los pacientes son mujeres, cuyas edades oscilan entre los 4 y los 80 años, con una media de 37 años²⁸.

Así también se ha descrito una mayor concordancia de estas enfermedades en individuos de una misma familia aunque su variedad sea diferente^{8 22 24}. En el caso del LEG se ha observado una mayor concordancia en gemelos monocigotos que en gemelos dicigotos⁸. Además, se ha encontrado la presencia de autoanticuerpos en familiares sanos de estos pacientes^{8 24}.

Con base en la naturaleza autoinmune de este grupo de enfermedades y en su fondo genético, ha sido necesario el estudio de los genes que regulan la respuesta inmune, localizados en el brazo corto del cromosoma 6 humano y que constituyen el sistema principal de histocompatibilidad (SPH)^{9 30}.

En la EMTC se ha descrito una elevación en la frecuencia de los antígenos HLA-B7 y HLA-Dw1 en la población japonesa²⁵. Además, se ha observado una relación entre defectos congénitos de proteínas del complemento y de sus receptores con enfermedades autoinmunes, que se detallarán más adelante.

Factores ambientales

Las enfermedades autoinmunes, aun cuando presentan un fondo genético, no han podido ser catalogadas dentro de un patrón mendeliano de segregación. Por esta razón se piensa que debe existir más de un factor que dispare los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad.

La presencia de anticuerpos contra linfocitos y de ácidos nucleicos en familiares que conviven con pacientes lúpicos comparada con su ausencia en familiares lejanos, apoya la influencia ambiental sobre estas enfermedades⁸. Así también se ha observado, en el suero de estos pacientes, una reacción cruzada entre anticuerpos a fosfolípidos, especialmente a cardiolipina y DNA²⁹. La presencia de este tipo de fosfolípidos en algunas membranas bacterianas ha llevado a pensar en la posibilidad de un mecanismo desencadenante de tipo infeccioso.

Lo anterior apoya la tesis de que las enfermedades autoinmunes necesitan de una carga genética específica que haga susceptible al individuo para presentarla, así como de factores ambientales que desaten el inicio de esa enfermedad; siendo indispensable la presencia de ambas condiciones para su manifestación.

Trastornos en la Depuración de Complejos Inmunes.

Comúnmente todos los organismos presentan una gran

producción de CI como consecuencia del contacto con antígenos extraños que se encuentran en el ambiente. Estos, normalmente, son depurados a través del sistema fagocítico mononuclear fijo y circulante. El primero está formado por el sistema reticuloendotelial y el segundo está formado por parte de las células de la sangre. La depuración adecuada de estos complejos es dependiente del SC^{15 17}. El primer paso se lleva a cabo a través de fragmentación de grandes agregados de CI por acción de las proteínas del complemento^{17 26}. Posteriormente las fracciones C3b y C4b unidas al CI son reconocidas por un receptor específico, conocido como CR1, localizado en la membrana eritrocítica y en otros tipos celulares^{14 26}. Así éstos son transportados por el torrente sanguíneo hasta el sistema macrofágico fijo, en donde son liberados para su depuración²⁶ (fig. 1). De ahí que permanezcan en el espacio intravascular por mucho tiempo y que por ello causen daño al depositarse en diferentes órganos.

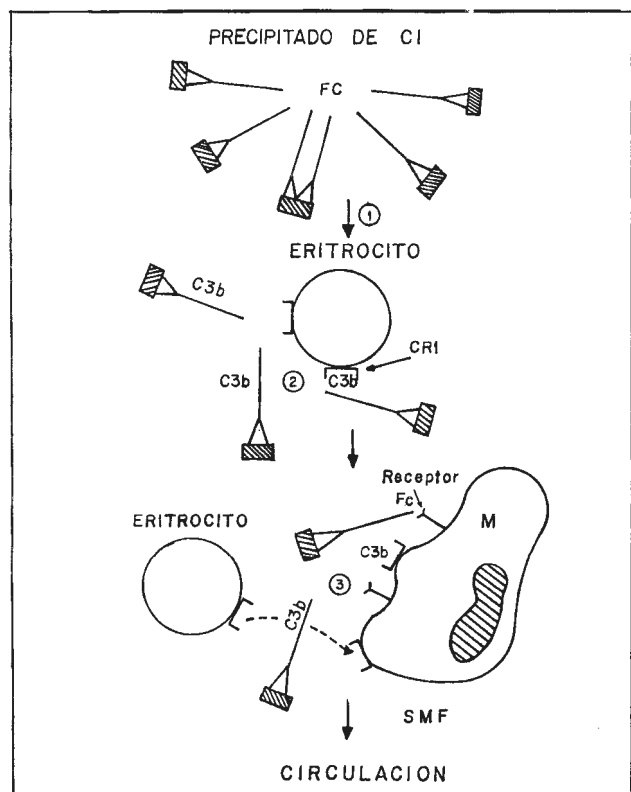


Fig. 1. Depuración de CI. (1) Solubilización de CI por el sistema del complemento. (2) Captación y transporte de los CI. (3) Fagocitosis de los CI por SMF. Abreviaturas: CI - Complejos inmunes; MO - Macrofago; C3b - Fracción b del tercer componente del complemento; CR1 - Receptor para C3b.

La importancia del SC y del CR1 es tal que se han descrito enfermedades autoinmunes secundarias a deficiencias de proteínas del SC¹⁰ y de su receptor (cuadro II).

Cuadro II

DEFECTOS DE DEPURACION DE COMPLEJOS INMUNES EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

1. Sistema de Complemento.
 - Enfermedades Autoinmunes: Deficiencia de alguna proteína del complemento.
2. Sistema Fagocítico Mononuclear.
 - Enfermedades Autoinmunes: Deficiencia de CR1.

Tal es el caso del LEG¹³ y posiblemente de la EMTC. Sin embargo, el segundo caso no ha sido estudiado hasta la fecha.

La determinación genética de las proteínas lleva a suponer que su deficiencia pueda ser también heredada por los familiares del paciente en primer grado, lo que justificaría la concordancia familiar de los trastornos autoinmunes.

Trastornos de la Inmunorregulación.

Las bases de la inmunología celular se cimentan en el equilibrio entre la activación y la inhibición de la respuesta inmunológica. Esto es, que el ataque despertado por un agente extraño deba ser controlado por un segundo sistema que inhiba esta respuesta para evitar que se perpetúe el proceso inflamatorio.

La fisiopatología de gran parte de las enfermedades autoinmunes se ha intentado explicar en función de la pérdida de este equilibrio. En el caso de la EMTC, se ha encontrado una pérdida en la relación de las células T ayudadoras/ T supresoras, observándose un aumento en la activación y una disminución en la supresión^{3 6 7 16}. Sin embargo, se desconoce hasta la fecha el origen de este desequilibrio.

Se ha encontrado que en la EMTC existe disminución en una subpoblación de células derivadas del timo (T) que expresan receptores para la fracción Fc de inmunoglobulina G (Células T-gamma)^{3 6}, habiéndose demostrado que son las más importantes en la supresión de las células productoras de inmunoglobulinas (células B)¹⁸.

Dado que, en los modelos murinos de autoinmunidad, el defecto se ha detectado a nivel de precursores postmíticos que dan origen a estas células, se han hecho estudios encaminados a la búsqueda de su equivalente en el ser humano. En relación a esto, se ha encontrado un linaje celular capaz de formar rosetas con eritrocitos autólogos (célular Tar) que se comportan como precursores postmíticos. Estas células son semejantes a las descritas en el sistema murino, no sólo por su capacidad de formar rosetas autólogas, sino además porque se unen a la aglutinina de cacahuete, al nylon, la lana, y son extremadamente sensibles a corticoesteroides²⁰.

Estas células pueden diferenciarse a través de la expre-

sión de antígenos de superficie CD4 o CD8. A partir de éstas se da origen a células ayudadoras CD4 y T-mu caracterizadas, estas últimas, por presentar receptores para la fracción Fc de IgM; y células supresoras CD8, T-gamma y una pequeña fracción de CD4⁶.

Las subpoblaciones descritas forman parte del sistema de inmunorregulación. El equilibrio de este sistema depende de varios factores, entre los que destaca la retroalimentación negativa que ejercen las células T-mu, por medio de mensajes hacia las células Tar, lo que genera supresión a través de células T-gamma^{5,6}. En estos mecanismos participan mediadores tales como la interleucina 2 y el factor tímico sérico que estimula los efectos de las células Tar y en menor cantidad en las células T-gamma^{6,11,21}.

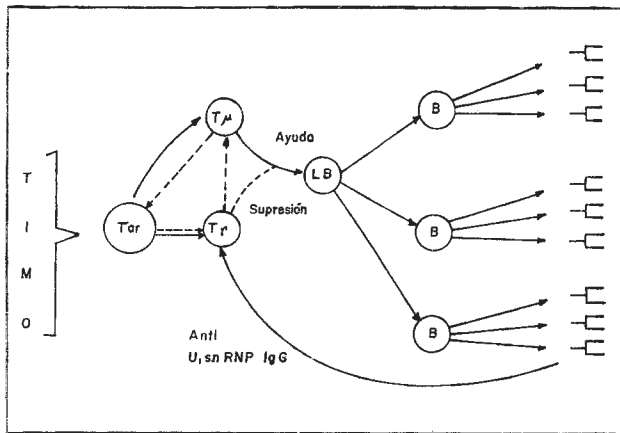


Fig. 2 El precursor post-tímico (Célula Tar) de origen a células ayudadoras (CD4 y T-mu) y células supresoras (CD8, T-gamma y una pequeña fracción de CD4). Los linfocitos T-mu envían mensajes a la célula Tar, lo que genera supresión a través de la célula T-gamma. En la EMTC se ha observado una disminución en las células T-gamma, lo que puede explicarse de dos formas: la primera, como un defecto en la retroalimentación negativa de las células T-mu a las células Tar, lo que explicaría el aumento de estas últimas; la segunda, por la penetración del anticuerpo contra RNP a la célula T-gama, causando su destrucción. Así, los linfocitos B, suprimidos por las células T-gamma, se liberan hacia la producción de gran cantidad de anticuerpos.

En la EMTC se ha observado un aumento en el número de células Tar⁵, hallazgo paradójico a la disminución de células T-gamma. Esto se ha intentado explicar a través de un defecto en las células T-mu que altera el ciclo de retroalimentación negativa (Fig. 2), apoyado en el hallazgo de que la supresión logra normalizarse al adicionar células T-mu alogénicas⁵. Otra opción puede ser la penetración de anticuerpos contra ribonucleoproteínas a través de la fracción Fc de IgC de las células gamma^{2,4}.

Conclusiones.

El campo de estudio de las enfermedades autoinmunes, especialmente de la EMTC, es muy amplio ya que cada una de las teorías propuestas no puede explicar por sí misma la génesis del padecimiento. Por ello es importante considerarlas como un conjunto de conocimientos que interactúan y tratan de explicar sus mecanismos causales.

La EMTC se describió hace relativamente poco tiempo, por lo que los conocimientos que hasta la fecha se tienen son escasos. Por ello es necesario estudiar más a fondo sus mecanismos fisiopatológicos, de la misma manera en que se ha hecho con otras enfermedades autoinmunes, que se conocen con detalle. Esto forzosamente señala la gran necesidad de analizar los procesos de enfermedad, en búsqueda del defecto causal primario.

El avance en el campo de la biología molecular ha permitido determinar alteraciones bioquímicas en padecimientos tales como el LEG, artritis reumatoide, mastitisia grave y diabetes mellitus tipo I, entre otros. De ahí que la EMTC, junto con el resto de los padecimientos autoinmunes, representa un gran reto para las presentes y futuras generaciones de investigadores en el campo de la biomedicina, ya que el constante avance en los conocimientos acerca de estos trastornos da lugar al surgimiento de nuevas inquietudes cada vez más ambiciosas.

Referencias

- 1.- Alarcón-Segovia, D.: Symptomatic Sjögren's syndrome in mixed connective tissue disease. *J. Rheumatol.* 3(2): 191-195. 1976.
2. Alarcón-Segovia, D., Ruiz-Arguelles, A., and Fishbein, E.: Antibodies to nuclear ribonuclear protein penetrates live human mononuclear cells through a Fc receptors. *Nature* 271: 67-69. 1978.
- 3.- Alarcón-Segovia, D., and Ruiz-Arguelles, A.: Suppressor cell loss and dysfunction in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 23(3): 314-318. 1980.
- 4.- Alarcón-Segovia, D.: Penetration to antinuclear antibodies into immunoregulatory T cells: Pathogenetic roll in the connective tissues diseases. *Clin Immunol Allergy.* 1(1): 117-126. 1981.
- 5.- Alarcón-Segovia, D., and Palacios, R.: Human postthymic precursor cells in health disease. IV. Abnormalities in immunoregulatory T cell circuits in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 24(12): 1486-1494. 1981.
- 6.- Alarcón-Segovia, D.: Mixed connective tissue disease: A disorder of immune regulation. *Semin Arthritis Rheum.* 13(1). Suppl. 1.: 114-120. 1983.
- 7.- Alarcón-Segovia, D., Alcocer-Varela, J. and Díaz-Jouanen, E.: The connective tissue disease as disorders of immune regulation. *Clin Rheum Dis.* 11(3): 415-469. 1985.
- 8.- Arnett, F.C., Reveille, J.D., Wilson, R.W. et al.: Systemic lupus erythematosus: Current state of the genetic hypothesis. *Sem Arthritis Rheum.* 14(1): 24-35. 1984.

- 9.- Dunham, I., Sargent, C.A., Trowsdale, J. and Campbell, D.: Molecular mapping of the human major histocompatibility complex by pulsed-field gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 84: 7237-7241. 1987.
- 10.- Frank, M.M.: Complement in the pathophysiology of human disease. *N Engl J Med*. 316(24): 1525-1530. 1987.
- 11.- González-Amaro, R., Alcocer-Varela, J., Martínez-Cordero and Alarcón-Segovia, D.: Natural killer cell-mediated activity in mixed connective tissue disease and its response to induction by interleukin 2. *J Clin Immunol*. 4(4): 273-279. 1984.
- 12.- Hardin, J.A. and Mimory, T.: Antibodies to ribonucleoproteins. *Clin Rheum Dis*. 11(3): 485-505. 1985.
- 13.- Lida, K., Mornaghi, R. and Nussenzweig, V.: Complement receptor (CR1) deficiency in erythrocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 155: 1427-1438. 1982.
- 14.- Lambris, J.D. and Tsokos, G.C.: The biology and pathophysiology of complement receptors. *Anticancer Res*, 6: 515-524. 1986.
- 15.- Mannik, M., Arend, W.P., Hall, P.A. and Gilliland, B.C.: Studies on antigen-antibody complexes. I Elimination of soluble complexes from rabbit circulation. *J Exp Med*. 133(4): 713-739. 1977.
- 16.- Melendro, E.I., Saldate, C., Rivero, S.J. and Alarcón-Segovia, D.: T-cell subpopulations in the peripheral blood of patients with connective tissue diseases as determined by flow cytometry using monoclonal antibodies. *Clin Immunol Immunopathol*. 27:340-347. 1983.
- 17.- Miller, G.W. and Nussenzweig, V.: A new complement function: Solubilization of antigen-antibody aggregates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 72(2): 418-422. 1975.
- 18.- Moretta, L., Webb, S.R., Grossy, C.E., et al.: Functional analysis of two human T-cell subpopulations: help and suppression on B-cell responses by T-cells bearing receptor for IgM or IgG. *J Exp Med*. 146: 184-200. 1977.
- 19.- Nava, P.G., Solis, P.S., Arriaga, M.A. y cols.: Biosíntesis y procesamiento de los ácidos ribonucleicos. *Bol Educ Bioq*. 5(2): 36-42. 1986.
- 20.- Palacios, R., Alarcón-Segovia, D., Llorente, L., et al.: Human postthymic precursor cells in health and disease. I. Characterization of the autologous rosette forming T cells as postthymic precursors. *Immunology*. 42: 127-137. 1981.
- 21.- Palacios, R., Llorente, L., Ruíz-Argüelles, A. and Alarcón-Segovia, D.: Human post-thymic precursor cells in health and disease. V. Stimulatory effect of serum thymic factor on the cell cycle of autologous-rosette forming and T gamma-cells. *Immunol Letters*. 4: 35-38. 1982.
- 22.- Ramos-Niembro, F. and Alarcón-Segovia, D.: Familial aspects of mixed connective tissue disease (MCTD). I. Occurrence of systemic lupus erythematosus in another member in two families and aggregation of MCTD in another family. *J Rheumatol*. 5(4): 433-440. 1978.
- 23.- Rodnan, G.P. and Schumacher, H.R. (Eds): Mixed Connective Tissue Disease. In: *Primer on the Rheumatic Diseases*. 2nd. Atlanta, Georgia. The Arthritis Foundation and Merck Sharp & Dohme. pp. 71-73. 1983.
- 24.- Russell, A.S.: Genetic factors in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 10(4): 255-263. 1981.
- 25.- Sasazuki, T., Kaneoka, H., Ohta, N. et al.: Common HLA haplotypes and their association with disease in the Japanese population. *Transplant Proc*. 11: 1871-1873. 1979.
- 26.- Schifferli, J.A., Ng, Y.C. and Petters, D.K.: The role of complement and its receptors in the elimination of immune complexes. *N Engl J Med*. 315-(8): 488-495. 1986.
- 27.- Sharp, G.C., Irvin, W.S., Tan, E.M., 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*. 52: 148-159. 1972.
- 28.- Sharp, G.C. and Singen, B.H.: Mixed connective tissue disease. In: *Arthritis and allied conditions*. 10th ed. D.J. McCarty (ed.). Philadelphia. Lea & Febier. pp. 876-880. 1985.
- 29.- Shoenfeld, Y. and Schwartz, R.S.: Immunologic and genetic factors in autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 311(16): 1019-1029. 1984.
- 30.- Trowsdale, J. and Campbell, R.D.: Physical map of the human HLA region. *Immunol Today* 9(2): 34-35. 1988.

Agradecimientos

Los autores desean manifestar su reconocimiento a la Srita Claudia Jiménez S. por su valiosa colaboración en la realización de las figuras de este artículo.