UNIVERSIDAD NACIONAL

FACULTAD DE FILOSOFIA Y LETRAS

ESCUELA DE LITERATURA Y CIENCIAS DEL LENGUAJE

INMUNOPATOLOGIA Y REUMATOLOGIA PEDIATRICAS

Traducción y Memoria

Trabajo de graduación para aspirar al grado de
Licenciada en Traducción
Francés - Español
presentado por

LILIA M. CANOSSA ARMIJO

1995

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Katia Benavides Romero, directora de mi trabajo de graduación, quien, con sus grandes dotes de traductora y maestra, supo motivar y dirigir este trabajo con toda propiedad.

A Antoine Duthion , quien durante largos meses nos acompañó en la concepción y elaboración de esta memoria.

A la Doctora Iris Leiva, pediatra inmunóloga del Hospital de Niños, primera lectora y consultora de mi traducción, quien con enorme paciencia y generosidad, me hizo partícipe de su tiempo y de su sabiduría. Su ayuda desinteresada fue inapreciable, para efectuar una adecuada traducción y para redactar y estructurar los dos primeros capítulos de mi trabajo de graduación.

Al Doctor Oscar Porras, pediatra inmunólogo, Jefe del Servicio de Inmunología del Hospital Nacional de Niños, quien autorizó mi libre entrada y acceso a la Unidad de Investigaciones de este Hospital, cuantas veces esto fuese necesario.

Al Doctor Luis Diego Calzada, pediatra endocrinólogo del Hospital de Niños, quien, además de facilitarme el Diccionario de Medicina Flammarion y el ejemplar original del libro de los doctores PRIEUR y GRISCELLI, me ayudó a establecer los contactos necesarios con los autores de este libro en Francia y con la Doctora Iris Leiva, discípula directa del Doctor Griscelli.

A los ilustres profesores de la Universidad Nacional, Dra. Judith Tomczányi, Lic. Gastón Gainza y Máster Róger Retana, quienes, a pesar de sus múltiples obligaciones, amablemente accedieron a ser lectores de mi trabajo.

Siempre les estaré agradecida por su gentileza y apoyo incondicional.

Lilia M. Canossa Armijo

(...)

" ... Puis soigneusement, revisite les livres des médecins grecs, arabes et latins, sans comtemner les Talmudistes et Cabalistes, et par fréquentes anatomies acquiers-tu parfaite connaissance de l'autre monde qui est l'homme ... "

(....)

François de RABELAIS, Pantagruel, Chapitre VIII

INDICE GENERAL

INDICE DE LA TRADUCCION

Página

CAPITULO 1..... 1

Mecanismos de la reacción inflamatoria

F. Russo-Marie

I Historia de la inflamación..... 4

II Respuesta inflamatoria aguda..... 8

A Modificaciones en el calibre de los vasos y del flujo sanguíneo..... 9

B Aumento de la permeabilidad vascular..... 10

C Formación del exudado..... 13

D Infiltración de los leucocitos..... 14

E Fagocitosis..... 18

III Mediadores de la inflamación..... 23

A Mediadores de origen plasmático..... 27

B Mediadores de origen celular..... 38

IV Reacción inflamatoria crónica..... 51

Capítulo 2..... 57

Inmunogenética de la artritis crónica juvenil

E. Albert, M-H. Stern

I Organización genética y función del complejo HLA..... 59

II Asociaciones entre grupos HLA y subgrupos de artritis crónica juvenil..... .63

A Espondilitis juvenil (o espondilartropatía juvenil, o espondilartritis anquilosante juvenil)..... 66
B Artritis crónica juvenil de forma oligoarticular y de inicio precoz..... 68
C Formas seropositivas con inicio poliarticular..... 72
D Artritis crónica juvenil seronegativa con inicio. poliarticular..... 73
E Artritis crónica juvenil con inicio sistémico..... 74
F Artritis psoriásica juvenil..... 75
III. Estudios familiares..... 76
IV Relaciones entre susceptibilidad a la enfermedad y diferentes alelos de la region HLA-D..... 77
V Mecanismos..... 78
A Genes de susceptibilidad asociados a los antígenos de clase I (A2, B27)..... 79
B Genes de susceptibilidad de clase II (DR5, DRw8, DR4). 80
C Función del receptor de los linfocitos T..... 81
D Regulación de la expresión de las moléculas HLA..... 82

Capítulo 3 86
El concepto de autoinmunidad
A. Fischer
I. Fisiopatogenia de las enfermedades autoinmunes: hipótesis. 88
II. Mecanismos de las enfermedades autoinmunes..... 92
A Reconocimiento del antígeno por los linfocitos T..... 92
B Activación de los linfocitos B 94
C " Error de la respuesta inmune"..... 96
D Anomalía de la regulación por linfocitos T..... 96
E Red idiotipo- antiidiotipo..... 99
F Expresión anormal de las moléculas HLA Clase II del HLA y presentación de un autoantígeno..... 101
III. Factores genéticos predisponentes..... 102

CAPITULO 4..... 111

Lupus eritematoso sistémico

A.-M. Prieur, C. Griscelli

I. Factores predisponentes..... 112

II. Signos clínicos iniciales y criterios diagnósticos..... 114

A Signos clínicos evocadores 116

B Signos clínicos engañosos..... 117

III. Exámenes de laboratorio..... 118

A Exámenes de laboratorio no específicos..... 118

B Exámenes de laboratorio típicos..... 118

IV Localización en órganos..... 122

A Manifestaciones neurológicas..... 122

B Manifestaciones cardíacas y pulmonares..... 123

C Afección digestiva..... 124

D Manifestaciones endocrinas..... 125

E Manifestaciones renales..... 125

V Diagnóstico y alcances de la enfermedad

A En sus inicios..... 131

B Síndrome lúpico neonatal..... 132

C Límites nosológicos..... 134

VI Pronóstico y evolución..... 135

VII Tratamiento..... 138

Capítulo 5..... 146

Dermatomiositis infantil

R. Dumas, F. Rejou

I. Epidemiología..... 146

II. Fisiopatología..... 147

III. Aspecto clínico..... 152

A Signos cutáneos..... 152

B Calcificaciones subcutáneas..... 154

C Afección muscular..... 154

IV Diagnóstico 158
A Estudio electromiográfico..... 159
B Biopsia muscular..... 160
C Capilaroscopía..... 161

V Evolución..... 162

VI Tratamiento..... 164

Capítulo 6 170

Esclerodermias en el niño
J.H. Saurat

I Patogenia..... 170
A Anomalías en el metabolismo del colágeno..... 171
B Anomalías vasculares 174
C Esquema patogénico..... 176
II. Formas clínicas..... 178
A Esclerodermia sistémica..... 180
B Escklerodermias localizadas 196

III. Otros estados esclerodermiformes en el niño:
diagnóstico diferencial y límites nosológicos..... 208
A Fascitis con eosinofilia o Síndrome de Shulman.... 209
B Otros estados esclerodermiformes y
seudoesclerodermias..... 211

INDICE DE LA MEMORIA DE LA TRADUCCION

Página

Introducción..... 216

Justificación y relevancia de la traducción..... 219

Objetivos generales y específicos..... 222

Concepción de la Memoria de Traducción..... 224

CAPITULO I:

Problemas de vocabulario: Nomenclatura especializada.

Nomenclatura de patologías 233

Nomenclatura de enzimas y proteínas..... 239

La traducción de siglas 242

CAPITULO II:

El discurso propio del campo de la medicina..... 256

CAPITULO III:

Problemas de morfosintaxis..... 297

A. Transformación o adaptación al español de expresiones exclusivas de la morfosintaxis del francés..... 297

B. Problemas generales de morfosintaxis..... 312

CAPITULO IV:

Otros problemas de traducción y posibles soluciones..... 324

Las traducción de notas al pie de página..... 324

Manejo de los términos que aparecen en inglés
en el texto original..... 326

Manejo de los términos que aparecen en latín
en el texto original..... 328

Conclusiones y algunas recomendaciones derivadas de las mismas. 334

Citas bibliógraficas..... 344

Bibliografía..... 345

PROLOGO

El libro Immunopathologie et rhumatologie pédiatriques es un texto explicativo sobre diferentes enfermedades infantiles de origen inmunológico, así como sobre su diagnóstico y tratamiento . Este libro, perteneciente a la colección "Progresos en Pediatría", está dirigido a médicos generales, pediatras generales y estudiantes de medicina que se estén especializando en pediatría.

En la realización y coordinación de esta obra en la que colaboraron más de cuarenta médicos europeos, trabajaron la Doctora Anne-Marie PRIEUR, reumatóloga pediatra perteneciente al Grupo de Reumatología Europeo, y el Doctor Claude GRISCELLI, Jefe de Servicio de la Unidad de Inmunohematología del Hospital Necker en París, ambos profesores de la Universidad Réné Descartes .

Este libro, que tiene un total de 330 páginas, está compuesto por veintiún capítulos en los que los autores exponen sus trabajos más recientes e importantes llevados a cabo en los campos de la

inmunología y la reumatología pediátricas. Su importancia primordial consiste en el deseo de estos médicos de obtener un consenso, uniformando conceptos propios de la inmunología y reumatología pediátricas.

Cada uno de los diferentes capítulos del libro describe la experiencia personal de los profesores que lo redactan. Este hecho lo torna aún más interesante para los profesionales que lo consultan, ya que, en caso de dudas, pueden contactar a sus autores, cuyos nombres y direcciones aparecen en notas al pie de página al inicio de cada capítulo.

La justificación y relevancia de la traducción de este libro al español, se explican con detalle en la introducción de mi trabajo de graduación, derivado de esta experiencia.

CAPITULO 1

Mecanismos de la reacción inflamatoria

Françoise Russo-Marie *

Introducción

Cuando la vida hizo su aparición sobre la tierra, su corolario, la muerte, sobrevino, así como las agresiones físicas que la ponen en peligro . Es difícil saber qué tipo de agresiones sufrieron las primeras células procariotas, pero ciertamente tenían eficaces medios de defensa. Las primeras células aprendieron a combatir las bacterias, y existe la hipótesis de que una de las primeras batallas entre las bacterias y esas células más elaboradas, condujo a un compromiso consistente en la instalación de la bacteria dentro de la célula y la formación de la mitocondria. Además, las células debieron combatir los virus, lo que hizo surgir otra forma de compromiso,

---

* Institut Pasteur, INSERM U 265, 25 rue du Dr Roux, 75015 Paris

con la instalación del genoma viral en el seno del genoma celular y la aparición consecuente de nuevas funciones para la célula. Por otra parte, las células desarrollaron técnicas para nutrirse, defenderse y sobrevivir,tales como la fagocitosis y la pinocitosis.

Cuando aparecieron los organismos pluricelulares , la respuesta a las agresiones se repartió entre diferentes tipos de células: el sistema de defensa y eliminación contra las bacterias quedó a cargo de células especializadas, las células fagocitarias. Este tipo de defensa simple se encuentra aún en los invertebrados. En los animales superiores, donde existe una gran diversidad celular, una agresión conlleva acontecimientos aún mas complejos, debidos esencialmente a la presencia de los vasos sanguíneos. Al igual que en los animales inferiores, existe la reparación de las células heridas, la regeneración celular y la fagocitosis. La originalidad de los animales superiores consiste en la presencia de un sistema inmunitario y la participación de los vasos sanguíneos, los cuales proceden a una serie de cambios

activos y automáticos. Estos se agrandan, se abren y vierten plasma, fagocitos y otras células especializadas a nivel de la herida, independientemente del agente que ha provocado la lesión.

En algunos casos, si el agente agresor es reconocido como extraño al organismo, la respuesta tisular es reforzada mediante una reacción alérgica, debido a reacciones específicas de las células contra este agente. El resultado final de ese combate puede ser verdaderamente espectacular, tomando el aspecto de un "fuego" interno, lo cual dio origen al término empírico de "inflamación".

En la actualidad , el término "inflamación" se aplica a numerosas situaciones en las que el aspecto superficial clásico de "fuego" interno no se constata. Por lo tanto , se puede proponer la siguiente definición : la inflamación es un proceso típico de los tejidos vascularizados, que permite la acumulación de plasma y de células especializadas en el sitio de la agresión. El significado biológico de esta reacción inflamatoria es el de un mecanismo de defensa.

I. La inflamación y su historia

En el pasado, la reacción inflamatoria estaba siempre ligada a la noción de infección, debido a los fenómenos que acompañan al ataque del organismo por parte de las bacterias, los virus y los hongos.

No obstante, la reacción inflamatoria se produce frecuentemente sin infección. La inflamación es ya descrita por los egipcios , simbolizada por jeroglíficos que dan la idea de calor y asociada a una imagen de herida . En tiempos de Hipócrates, los griegos llamaban a la inflamación "phlegmoné", palabra que significa "la quemada". Los Romanos aportaron pocos elementos a los conocimientos teóricos griegos. Pero Cornelius Celsus, un escritor romano, es el primero en dar una definición semiológica precisa de la inflamación: "rubor et tumor cum calore et dolore", "rubor y tumor asociado a calor y dolor".

Desde la Antiguedad hasta el siglo XIX se hicieron pocos

progresos en la comprensión de los mecanismos de la inflamación . Estos fueron más significativos, al igual que en muchos otros campos de la patología, gracias al uso del microcospio en medicina.

Uno de los alumnos de Rudolph Virchow (1821-1902), Julius Cohnheim (1839-1884), es el primero en describir, de manera precisa, la reacción inflamatoria en 1867, utilizando el mesenterio o la lengua de la rana, estudiados *in vivo* bajo el microscopio. Así describió magistralmente la vasodilatación, la migración celular y la exudación plasmática [1]. Para él, todas esas modificaciones podían explicar los cuatro signos cardinales de Celsus: la vasodilatación podía explicar el rubor; el aumento de flujo, el calor; la exudación del líquido plasmático, el tumor ; en cuanto al dolor, éste era fácil de entender. El último signo cardinal de la reacción inflamatoria, "functio laesa", fue de hecho añadido en 1882 por Virchow y correspondía a un mayor conocimiento del proceso inflamatorio, puesto que describía su corolario, la pérdida de función del tejido afectado.

Por último, una contribución fundamental para el conocimiento del proceso inflamatorio fue aportada por Elie Metchnikoff (1845-1916), biólogo ruso que describió el proceso de la fagocitosis, lo cual hizo comprensible el proceso de migración de las células blancas (leucocitos) fuera de los vasos sanguíneos hacia los espacios extravasculares. La explicación es la siguiente: los leucocitos migran fuera del vaso sanguíneo para ir a digerir los cuerpos extraños presentes y eliminarlos del organismo [2].

Esos dos descubrimientos fundamentales para la reacción inflamatoria, la diapédesis por Cohnheim y la fagocitosis por Metchnikoff, se hicieron respectivamente en 1867 y 1882. En este mismo período, se descubrieron los anticuerpos y las antitoxinas , lo que permitió así explicar otra faceta de la reacción inflamatoria: el aumento de la permeabilidad vascular permite a los anticuerpos llegar rápidamente a la zona afectada y participar en la defensa local.

Las diferentes descripciones que se exponen a continuación

serán únicamente un intento por comprender la causa y las consecuencias de todos esos fenómenos fundamentales, descritos inicialmente por Cohnheim y Metchnikoff.

II. Respuesta inflamatoria aguda

Una definición de la respuesta inflamatoria aguda fue propuesta por Sir John Scott Burdon-Sanderson en 1882 : " El proceso inflamatorio es una sucesión de cambios que ocurren en un tejido viviente cuando éste ha sido dañado, siempre y cuando la lesión no haya tenido como primera consecuencia la muerte del tejido ". Esta definición permite insistir sobre el hecho de que la reacción inflamatoria es un proceso evolutivo y no estático. Si se vuelven a tomar las observaciones iniciales de Cohnheim, es posible subdividir la reacción inflamatoria en varios eventos sucesivos: cambios en el calibre de los vasos sanguíneos y del flujo sanguíneo, aumento de la permeabilidad vascular, infiltración de los tejidos por parte de los leucocitos, fagocitosis.

A. MODIFICACIONES EN EL CALIBRE DE LOS VASOS Y DEL FLUJO SANGUINEO

La descripción mas precisa de estas modificaciones se encuentra en el informe de Cohnheim [1]. En orden cronológico, después de la llegada del agente agresor primero se dilatan las arterias, luego las venas y finalmente las vénulas, y el flujo sanguíneo se acelera en esos mismos vasos; treinta minutos más tarde, el flujo sanguíneo se torna más lento, mientras que los vasos sanguíneos permanecen dilatados . Unos instantes después, los leucocitos se adhieren a las paredes de las vénulas, mientras que los glóbulos rojos forman agrupaciones cilíndricas en el centro de las vénulas. Estos eventos no se producen en las arteriolas. Las células blancas que se adhirieron al endotelio venoso, lo atraviesan y migran dentro del espacio extravascular, al mismo tiempo que líquido plasmático que contiene fibrina y glóbulos rojos, se escapa del vaso sanguíneo. Cohnheim advierte también que, si el agente agresor es más cáustico, se pueden producir hemorragias y una éstasis vascular que detiene el flujo sanguíneo.

B. AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR

En condiciones normales existen intercambios transendoteliales en la microcirculación , a nivel de las arteriolas, de las vénulas y de los capilares, que nutren los diferentes tejidos. Existe una permeabilidad vascular fisiológica y a ese nivel, el endotelio actúa como un filtro que permite intercambios [3,4]. Cuando ocurre la reacción inflamatoria, en esta microcirculación y esencialmente en las vénulas [91], se produce un aumento de la permeabilidad vascular, ya sea porque el agente agresor ha logrado penetrar hasta la microcirculación y ha lesionado el vaso sanguíneo, ya sea a distancia, porque ha inducido una permeabilidad acrecentada, llamada "indirecta" o "de tipo histamínico" . En la reacción inflamatoria , el aumento de la permeabilidad es siempre de ese tipo, salvo algunas excepciones. (La histamina se toma como referencia por razones históricas, puesto que es el primer mediador de la inflamación descubierto y su modo de acción ha sido estudiado de manera exhaustiva).

1. Aumento de la permeabilidad vascular de tipo histamínico

La referencia a la histamina se hace con el fin de simplificar las cosas , pero la cantidad y la variedad de mediadores químicos capaces de aumentar la permeabilidad vascular son considerables. No obstante, todos esos mediadores parecen pertenecer a una misma familia, en lo que respecta a sus efectos funcionales sobre la microcirculación. Todos ellos provocan una dilatación de las arteriolas e inducen en ese mismo momento a una fuga vascular breve, que tiene tres características: se produce muy rápidamente (inmediatamente después de la aplicación del agente), dura poco tiempo (de 15 a 30 minutos), y afecta principalmente las vénulas. Una explicación para esta fuga a nivel de las vénulas fué aportada por el grupo de Majno [6,8] : esos mediadores ocasionan una contracción de las células endoteliales venosas, permitiendo una fuga vascular que ocurre solamente en territorio venoso, mientras que las células endoteliales de las arteriolas y de los capilares, al no contraerse, no permiten el paso de líquido plasmático [5,7].

2. **Aumento de la permeabilidad vascular por herida directa**

De manera contraria al caso anterior, esta eventualidad poco frecuente se explica fácilmente sin la participación de mediadores. En efecto, el agente que ha provocado la herida o la quemada ha podido dañar cualquier tipo de vaso sanguíneo, la arteriola, la vénula o el capilar, desgarrando la pared y provocando el escape de sangre por lesión , o hiriendo solamente de manera superficial el endotelio, en cuyo caso se provoca también un escape plasmático. En ambos casos la lesión no se detendrá hasta que el trombo se haya formado para taponar la herida.

3. **Aumento de la permeabilidad vascular retardada y prolongada**

Se puede dar un tercer tipo de aumento de la permeabilidad vascular. Este se diferencia de los dos anteriores por medio de dos criterios: el aumento de la permeabilidad se produce por

largo tiempo después de la aplicación del agente, y la duración del escape es mucho mayor que en el aumento de la permeabilidad de tipo histamínico.

Este tercer tipo se da cuando hay exposiciones prolongadas al sol, a los rayos ultravioleta, a ciertas radiaciones y con ciertas toxinas bacterianas. Los mediadores químicos de esta respuesta retardada y prolongada se desconocen [10].

C. FORMACION DEL EXUDADO

En el momento de la formación de las lesiones endoteliales responsables del aumento de la permeabilidad vascular, para los diferentes tipos que acabamos de definir, el plasma sale del vaso sanguíneo y la concentración protéica aumenta en el espacio dañado extravascular, formando un exudado. Este proceso tiene varias consecuencias:

- el aumento de la cantidad de proteínas en el espacio extravascular, que hace bajar la presión osmótica proteica vascular fisiológica y permite la salida de líquido al exterior

del vaso sanguíneo, lo cual agrava el escape;

- el estancamiento de la sangre de la microcirculación, lo cual aumenta aún más la presión intravascular y agrava el escape [11].

Existen diversos mecanismos de control: la formación de un trombo tapona las heridas y el aumento de la presión extravascular detiene los intercambios, cuando esta última alcanza el nivel de la presión intravascular.

Existe un tercer mecanismo de control: los ganglios linfáticos presentes, al poseer una estructura muy laxa , se abren; esto permite la eliminación y el drenaje de los elementos presentes en el sitio y , en ciertos casos, deja que el elemento extraño (el antígeno), los macrófagos y los linfocitos entren en contacto [12].

D. INFILTRACION DE LOS LEUCOCITOS

La presencia de leucocitos es patognomónica de la reacción inflamatoria. Los leucocitos vienen de la sangre, se adhieren

primero a las paredes de las vénulas, luego atraviesan el endotelio de las vénulas y migran hacia el área donde se encuentra el agente agresor. Este proceso de migración direccional es llamado " quimiotactismo". Una vez llegados al lugar de la inflamación, los leucocitos proceden a la ingestión y a la digestión de las particulas, proceso llamado "fagocitosis".

1. Adhesión leucocitaria

La causa de la marginación y de la adhesión leucocitaria sobre las paredes de los vasos sanguíneos no se conoce con exactitud. Se ha establecido que no es una consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular; en efecto, el inóculo de histamina, provoca solamente una marginación débil de los leucocitos. En cambio, si se produce una herida tisular o en presencia de bacterias, los leucocitos se marginan y se adhieren masivamente. Una serie de mediadores son liberados y provocan

la adhesión de los leucocitos al endotelio. La naturaleza de estos mediadores no se conoce con certeza [13-15].

2. Migración leucocitaria o diapédesis

En la reacción inflamatoria aguda, la diapédesis leucocitaria se produce a través de la pared de las vénulas, a nivel de las uniones interendoteliales. La diapédesis no se relaciona con el escape vascular, ni con el aumento de la permeabilidad vascular; los leucocitos se deforman y pasan a través de las uniones sin provocar escapes; no obstante, deben dañar la membrana basal para atravesarla. Los factores que favorecen la migración leucocitaria no se conocen aún con certeza: se han descrito numerosos mediadores que se volverán a tratar junto con los mediadores de la reacción inflamatoria. Otra diapédesis, menos documentada pero ciertamente importante, se produce: la de los linfocitos que salen de los capilares linfáticos por las uniones interendoteliales [16-26].

3. ¿ Cuáles son los leucocitos que migran en la reacción inflamatoria aguda ?

Durante las primeras horas de la reacción inflamatoria aguda, la infiltración celular predominante es la de los neutrófilos. Algunas horas después, en tanto la respuesta inflamatoria persiste en intensidad, la infiltración celular cambia y el tipo celular predominante pasa a ser el fagocito mononucleado, convertido entonces en macrófago, derivado del monocito sanguíneo. Esta migración celular en dos etapas es encontrada en la mayor parte de las respuestas inflamatorias.

Las causas de esta respuesta en fase están ligadas probablemente a la formación de diferentes mediadores, específicos de los dos tipos celulares [27-29].

4. Quimiotactismo

El quimiotactismo es la atracción de células de una manera unidireccional por parte de sustancias químicas (o mediadores). En el caso de la reacción inflamatoria, estos mediadores provienen de la sangre o de las células, después de haber

reaccionado con substancias plasmáticas. Dichos mediadores actúan a distancia y provocan en el leucocito un movimiento unidireccional, hacia el agente agresor, induciendo en el leucocito una modificación de forma y un movimiento [30].

E. FAGOCITOSIS

La función de los leucocitos que han migrado (marginación, diapédesis y quimiotactismo) es muy precisa: llegar al sitio de la inflamación para eliminar el material particular indeseable, como las bacterias o las células destruidas. Esta función de digestión de los elementos que se deben eliminar ha sido llamada fagocitosis (comer la célula). Los dos tipos celulares capaces de fagocitar, llamados también fagocitos, son esencialmente los polinucleares neutrófilos y los macrófagos.

1. Características de los fagocitos

a. Neutrófilos

Poseen numerosos gránulos citoplásmicos:

- Los gránulos azurófilos, densos, anchos, contienen hidrolasas lisosomales como las fosfatasas ácidas, proteínas catiónicas, peroxidasas, y una substancia antibacteriana, la lisosima;
- Algunos gránulos específicos o secundarios, menos densos, más pequeños, que contienen fosfatasa alcalina, lisosima, y lactoferrina;
- pequeñas organelas de almacenamiento, que contienen gelatinasa, proteinasas, y el activador del plasminógeno [31-32];
- las defensinas, descritas muy recientemente,que son pequeños polipéptidos catiónicos localizados dentro de otras organelas, capaces de poseer actividades antibióticas. [33].

b. Monocitos macrófagos

Proceden de los promonocitos de la médula ósea; entran a la circulación como monocitos y se convierten en macrófagos dentro de los tejidos. Existen también como residentes dentro de ciertos tejidos conectivos; éstos son los histiocitos en los

tejidos conectivos, las células de Kupffer en el hígado, los macrófagos alveolares en el pulmón y los macrófagos pleurales o peritoneales en las cavidades serosas.

Los macrófagos no contienen gránulos específicos propiamente dichos, como los neutrófilos, pero poseen compartimientos: el compartimiento lisosómico, que contiene las hidrolasas; el compartimiento no lisosómico, que contiene las proteinasas neutras tal como el activador del plasminógeno, la elastasa, y el compartimiento que contiene el lisosoma [34].

2. ¿Cúales son las diferentes etapas de la fagocitosis ?

Se pueden definir tres fases en la fagocitosis: la fase de adhesión de la partícula a la superficie del fagocito, la fase de ingestión de la partícula y la fase endocelular de destrucción de la partícula.

a. Fase de adhesión

El mecanismo celular que permite el reconocimiento de la particula que debe ser ingerida por parte del fagocito, no se conoce todavia perfectamente. Sin embargo se sabe que las bacterias deben ser opsonizadas, es decir, recubiertas primeramente por los fragmentos Fab de anticuerpos especificos IgG1 y IgG3, o por el factor C3 del complemento; no es sino hasta después de esta opsonización, que el fagocito que porta receptores para los fragmentos Fc de los anticuerpos, o para los fragmentos C3 opsonizados, puede adherir a su superficie la partícula por ingerir [35].

b. Fase de ingestión y de degranulación

Luego de la adhesión, la partícula es internalizada por el fagocito. En primer lugar, la célula envía seudópodos que rodean la partícula por fagocitar, formando un fagosoma que penetra dentro de la célula. Al mismo tiempo, los gránulos citoplasmáticos convergen hacia el fagosoma, se fusionan con este último y descargan su contenido dentro del espacio cerrado del fagosoma. Este proceso es llamado degranulación. Durante la degranulación, el contenido de los gránulos se descarga también al exterior de la célula [36].

c. Fase de destrucción de las partículas y de las bacterias en la vacuola de fagocitosis

La fagocitosis es un proceso que necesita energía; se acompaña de una explosión del metabolismo oxidativo de la célula. Las células fagocitarias tienen la particularidad de

poseer una enzima de membrana, la NADPH oxidasa. Esta se activa durante la fagocitosis y cataliza la transformación del oxígeno en derivados reactivos de este último: O_2^-, OH, y H_2O_2, que es el sustrato de la mieloperoxidasa (presente en los gránulos azurófilos), así como ciertos iones como I^-, Cl^- y Br^-. Todos esos productos finales son sumamente bactericidas y pueden destruir las bacterias. No obstante, otros compuestos o factores presentes durante la destrucción de los gránulos podrán participar en la destrucción bacteriana, como las proteínas catiónicas, las defensinas, la lisosima, la lactoferina o el descenso del PH [37,38].

III. Mediadores de la inflamación

¿ Cuáles son los mensajeros que permiten a los dos principales protagonistas de la reacción inflamatoria (los vasos sanguíneos

y las células) intercambiar las informaciones e inducir los diferentes fenómenos ? Es lógico pensar que, puesto que hay mensaje, es necesaria una transmisión. Esta se hace ya sea por vía nerviosa o por vía química. Las dos vías están implicadas, pero los mensajeros químicos son predominantes. Ellos son los mediadores de la inflamación. El inductor de la producción de los mediadores es poco conocido en el plano bioquímico, pero la inflamación comienza siempre con la llegada del agente agresor, sea éste bacteriano, viral, fúngico, térmico o un cuerpo extraño. Su llegada induce a nivel celular y vascular, una serie de reacciones químicas y enzimáticas en cascada, que implican la formación de nuevos mediadores de origen vascular o celular que propagan y amplifican el mensaje.

La reacción vascular puede subdividirse en cuatro grandes fases:

* El agente inflamatorio llega al seno del tejido próximo a las vénulas postcapilares, a las terminaciones nerviosas, al tejido conectivo y a las células subcapilares, los mastocitos; éstos últimos poseen en su superficie receptores que pueden fijar de

manera especifica los complejos antígeno-anticuerpo, los fragmentos Fc de diferentes anticuerpos y el factor C3b, que permiten por un sistema de comunicaciones, la unión con los diferentes antígenos, de cualquier tipo que éstos sean. Los mastocitos, células no fagocitarias, una vez activados, liberan sus gránulos y otros mediadores, tales como la histamina, la serotonina, mediadores lipídicos, así como otros factores quimiotácticos para los leucocitos circulantes.

* Esos primeros mediadores han alcanzado el vaso sanguíneo y, en el interior de éste, se produce una activación de varios sistemas enzimáticos: el sistema de las quininas, el del complemento (activación, sea de la vía directa, o de la vía alterna) y, también , el de la coagulación. Unos péptidos biológicamente activos formados después de un corte de las proteínas, van a contribuir a la migración de las células circulantes y al dolor, y van a inducir efectos a nivel del hígado (síntesis de proteínas de la fase aguda), del sistema nervioso central y de la médula (reclutamiento de nuevas células).

* Las células salen entonces del vaso sanguíneo: los neutrófilos, y luego los monocitos, atraídos y activados. Estos van a liberar una serie de mediadores, sea formados de novo como los lípidos farmacológicamente activos, sea preformados y secretados por la activación celular, como la interleuquina 1, la caquectina , así como los componentes intracelulares, liberados durante la fagocitosis. Todos esos mediadores van a contribuir a amplificar la reacción inflamatoria.

* Luego de esta fase que ha durado cerca de 6 horas, los neutrófilos desaparecen y los monocitos establecidos en el lugar de la inflamación se han convertido en macrófagos.

Estos últimos van a servir de relevo en la producción de mediadores y a participar, junto con los linfocitos, para perpetuar la reacción hacia la inflamación crónica o hacia su desaparición.

Existen entonces dos enfoques respecto a la formación de los mediadores : uno cronológico y otro sistemático. Adoptaremos este último , ya que el primero implicaría una serie de

repeticiones. Dividiremos los mediadores en dos tipos: los mediadores de origen plasmático y los de origen celular.

A. MEDIADORES DE ORIGEN PLASMATICO

El plasma contiene tres sistemas interconectados, que producen los mediadores, así como proteínas cuya síntesis es aumentada por la reacción inflamatoria.

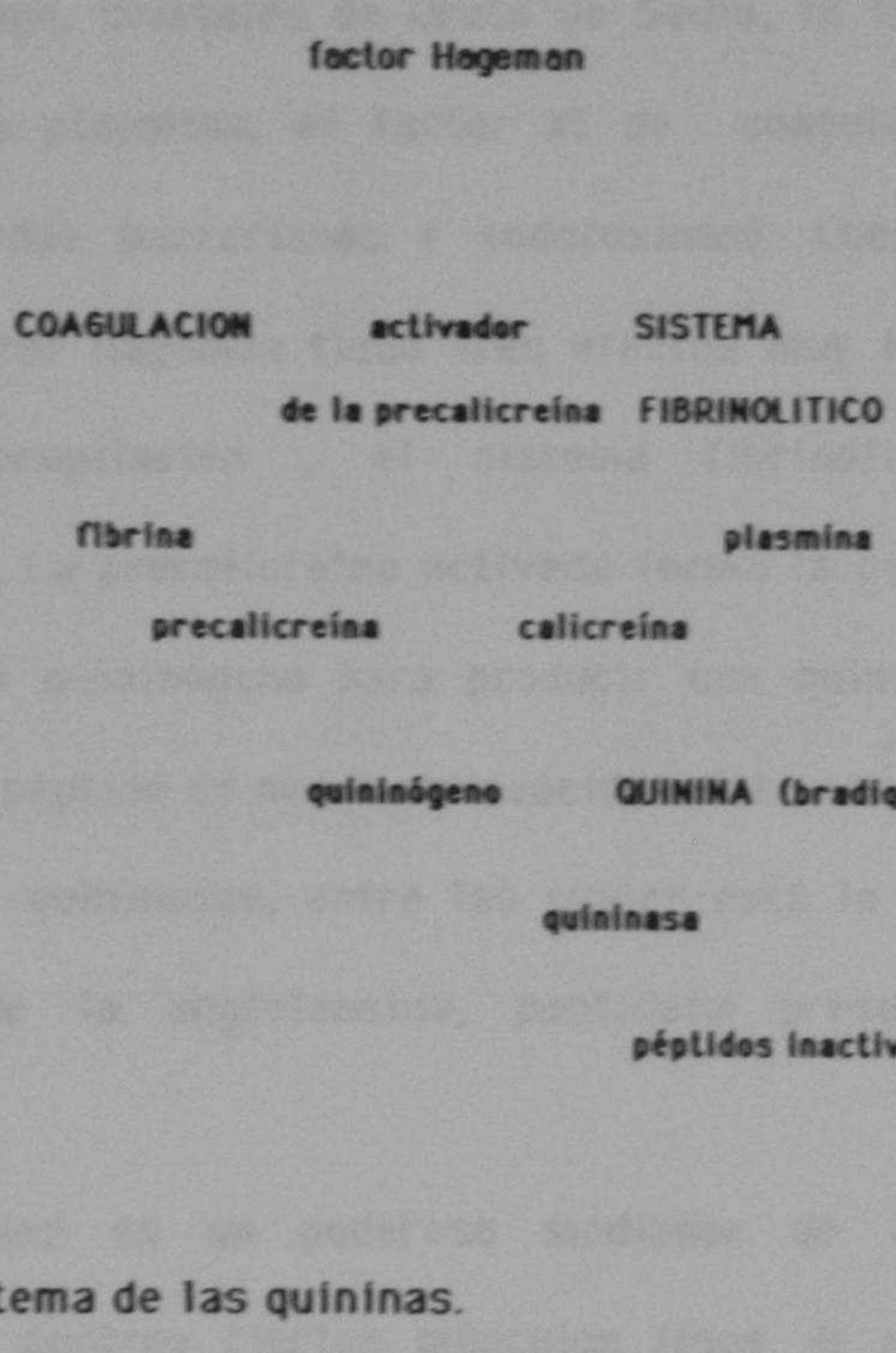


Figura 1.1 Sistema de las quininas.

La etapa inicial del sistema de las quininas es la activación del factor Hageman (factor XII) por la interacción con una superficie cualquiera: el vidrio, la caolina, el colágeno, una membrana basal, cartílago, cristales de Urato de Sodio, la tripsina , la calicreína, la plasmina, el factor XI de coagulación y los lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas). Luego de esta etapa, el factor Hageman tiene tres efectos muy importantes: activa la coagulación , el sistema fibrinolítico y la precalicreína. La precalicreína activada forma la calicreína, la cual corta el quininógeno para producir una quinina llamada bradiquinina, péptido de nueve aminoácidos. Este es rápidamente destruído por quininasas, entre las cuales está la enzima de conversión de la angiotensina, peptidasa presente en el plasma[39].

La bradiquinina es un poderoso mediador de la reacción inflamatoria; contrae ciertos músculos lisos *in vitro*, dilata ciertos vasos sanguíneos *in vivo* , provoca el dolor, aumenta la permeabilidad vascular en los sitios de inoculación y es, además, un poderoso estimulador de la fosfolipasa A_2.

2. Sistema del complemento (fig. 1.2 y 1.3)

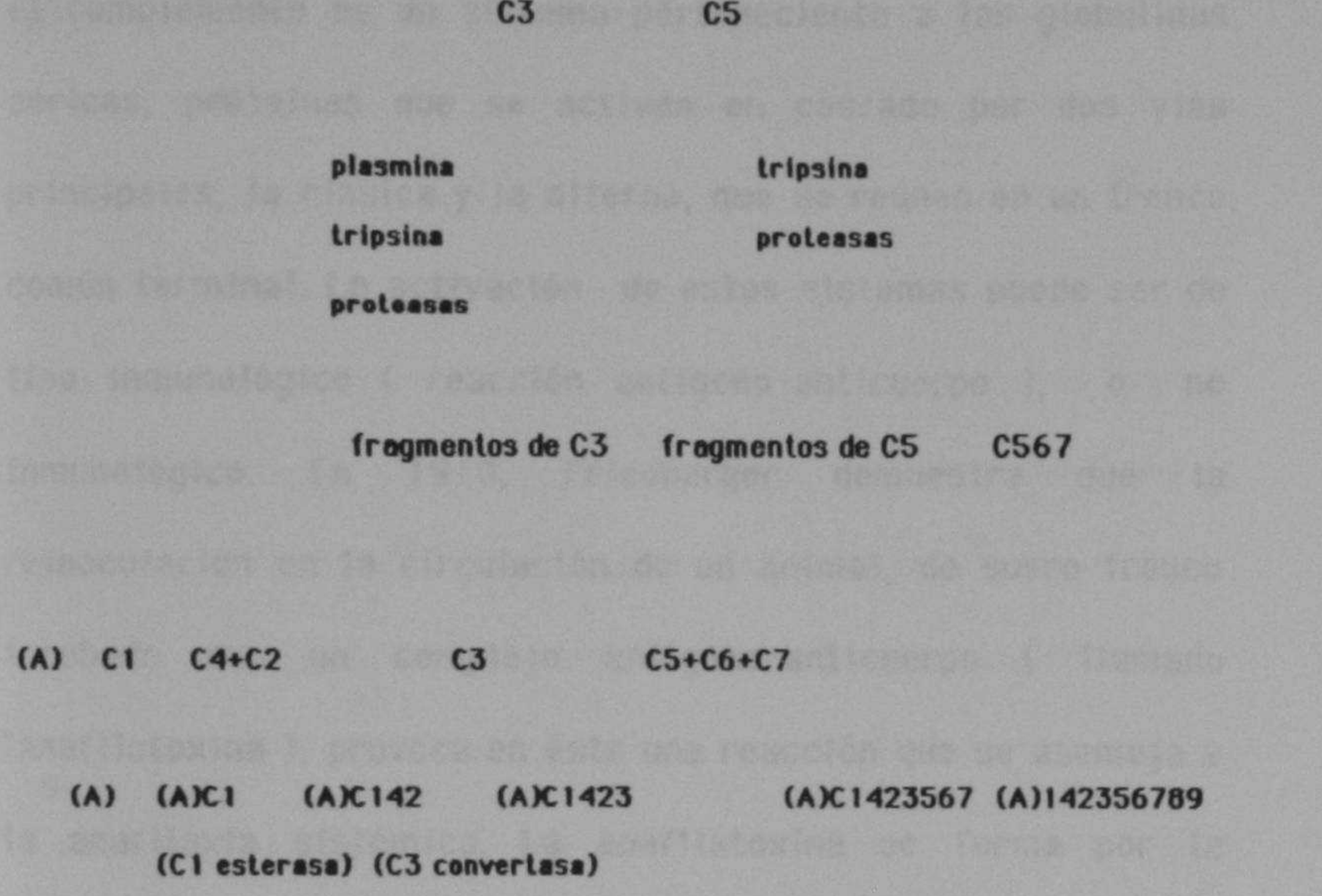


Figura 1.2 Sistema del complemento (sistema clásico)

El complemento es un sistema perteneciente a las globulinas séricas, proteinas que se activan en cascada por dos vías principales, la clásica y la alterna, que se reúnen en un tronco común terminal. La activación de estos sistemas puede ser de tipo inmunológico (reacción antigeno-anticuerpo), o no inmunológico. En 1910, Friedberger demuestra que la reinoculación en la circulación de un animal, de suero fresco incubado con un complejo antigeno-anticuerpo (llamado "anafilatoxina), provoca en éste una reacción que se asemeja a la anafilaxia sistémica. La anafilatoxina se forma por la interacción de los complejos antigeno-anticuerpo con el sistema del complemento sérico y provoca una liberación masiva de histamina y de otros mediadores, a partir de los mastocitos y de los basófilos.

La vía clásica se inicia por una serie de activadores: los fragmentos Fc de los anticuerpos IgG y IgM, la heparina, el sulfato de dextran, el sulfato de polivinil, la condroitina, los lipopolisacáridos de las bacterias y la proteína C reactiva. El primer compuesto, el C1 (el cual, a su vez, está compuesto por tres sub unidades, el C1q, C1r y C1s), es activado por el complejo inmune , para formar la C1 esterasa, actuando sobre C4 y luego sobre C2. Esto conduce a la formación de la enzima C142 (o C3 convertasa), la cual corta el C3 en fragmentos C3a y C3b. Este último se liga a la superficie de las células, formando la enzima C1423, que interactúa con C5 para cortar los fragmentos $C5_a$, seguidos de C6 y de C7, y formar el complejo C567, de alto peso molecular. Finalmente, C8 y C9 se ligan a la membrana de las células, provocando lesiones membranales y la muerte de las células. Esta vía clásica, que implica C1, C4 y C2, y que conduce a la producción de C3 convertasa, es activada por los complejos antígeno-anticuerpo y por ciertos agentes no inmunológicos, como la plasmina y la tripsina.

VIA CLASICA

C1

Complejos

Ag-Ac

plasmina

tripsina

C4+C2

C142 Enzima

(C3 Convertasa)

VIA ALTERNA

Sistema activante

C3

Complejos

Ag-Ac

LPS

Veneno de Cobra

ACTIVACION DE C3

VIA FINAL COMUN

Figura 1.3 Sistema del complemento (vía alterna)

La vía alterna se inicia por otras circunstancias; produce una activación del C3 o del C5, sin que el sistema de activación previo sea necesario, luego de la interacción de suero con los fragmentos Fab de anticuerpos de tipo IgA y IgE, el zimosan, la insulina, algunos polisacáridos, el sulfato de dextran, el veneno de cobra y los lipopolisacáridos. Se forma entonces una C3 convertasa o una C5 convertasa de la vía alterna que van a partir los fragmentos C3 o C5, para volver a tomar la vía común de activación. Este sistema cuenta con medios de control, ya que ciertos compuestos son inestables y el suero contiene inhibidores.

Ciertos fragmentos del complemento son activos dentro de la reacción inflamatoria, aún si ésta es de origen no inmunológico. Estos son esencialmente productos de fraccionamiento de C3 y de C5 (respectivamente C3a, C3b y C5a, C5b), que pueden también producirse por la acción directa de compuestos que no pertenecen a la vía del complemento.

En resumen, la activación del sistema del complemento, además de su finalidad inmunológica, contribuye a la reacción

inflamatoria por medio de la producción de fragmentos activos en diferentes etapas de esta reacción [40,41].

. Etapas de la reacción inflamatoria influenciadas por el sistema del complemento :

- aumento de la permeabilidad vascular: esta etapa está sobretodo influenciada, en orden de importancia, por el C5a, la C2 quinina y el C3a [42];
- quimiotactismo de los leucocitos: esta etapa es la más influenciada por C3a, C5a y C567, estos productos son quimiotácticos para los neutrófilos, eosinófilos y monocitos [43];
- otras etapas: el C5a y el C3b pueden producir una liberación de las proteasas de los neutrófilos y de los macrófagos [44].

3. Sistema de coagulación

El sistema de coagulación produce moléculas capaces de intervenir en la reacción inflamatoria. Los fibrinopéptidos (producidos por acción de la trombina sobre el fibrinógeno) y los

productos de degradación de la fibrina, aumentan la permeabilidad vascular y el quimiotactismo de los neutrófilos [45].

Los tres sistemas descritos anteriormente, interactúan tal y como se muestra en la figura 1.4.

4. Proteínas de la fase aguda

Estas proteínas son sintetizadas a nivel del hígado durante los procesos de inflamación aguda; se trata de una inducción general de síntesis proteica. Las proteínas sintetizadas son glicoproteínas y sus niveles de síntesis son variables. Para ciertas proteínas, como la proteína C reactiva, y la proteína amiloide sérica A, este nivel está multiplicado por 1000; para otras, como la alfa- 1- glicoproteína ácida, la alfa-1-antitripsina, la alfa-1-antiquimotripsina, la haptoglobina y el fibrinógeno, este factor está multiplicado por 2 o 3; finalmente, otras proteínas son sintetizadas con una tasa multiplicada por

0,5, como la ceruloplasmina. El hígado participa también en la renovación rápida de los factores utilizados, como el quininógeno, el plasminógeno y los factores del complemento.

El factor sérico, responsable de la síntesis de las proteínas de la fase aguda, puede ser la interleuquina-1, producida esencialmente por los monocitos. Finalmente, diferentes hormonas participan

en la regulación de la síntesis de esas proteínas, como la insulina, la hormona del crecimiento y el cortisol.

La función de las proteínas de la fase aguda es poco conocida; una serie de ellas participa en las cascadas enzimáticas estudiadas con anterioridad, y las otras tienen funciones que aún no se conocen con precisión. La ceruloplasmina podría servir de superóxido dismutasa circulante, enzima capaz de neutralizar los radicales libres oxigenados, la haptoglobina de peroxidasa, y la proteína C reactiva, de inhibidor circulante de la fosfolipasa A2 [46].

B. MEDIADORES DE ORIGEN CELULAR

Los mediadores celulares son de dos tipos: los mediadores preformados, excretados durante la activación celular o durante la fagocitosis, y los mediadores formados *de novo* durante la activación de las células.

1. Mediadores preformados

Los mediadores preformados existen dentro de las células, frecuentemente bajo la forma de gránulos mas o menos bien constituídos. Entre los mediadores preformados, hablaremos de las aminas vasoactivas como la histamina y la serotonina, componentes del lisosoma y de los gránulos de las células leucocitarias, e insistiremos muy particularmente en la interleuquina 1 y la caquectina.

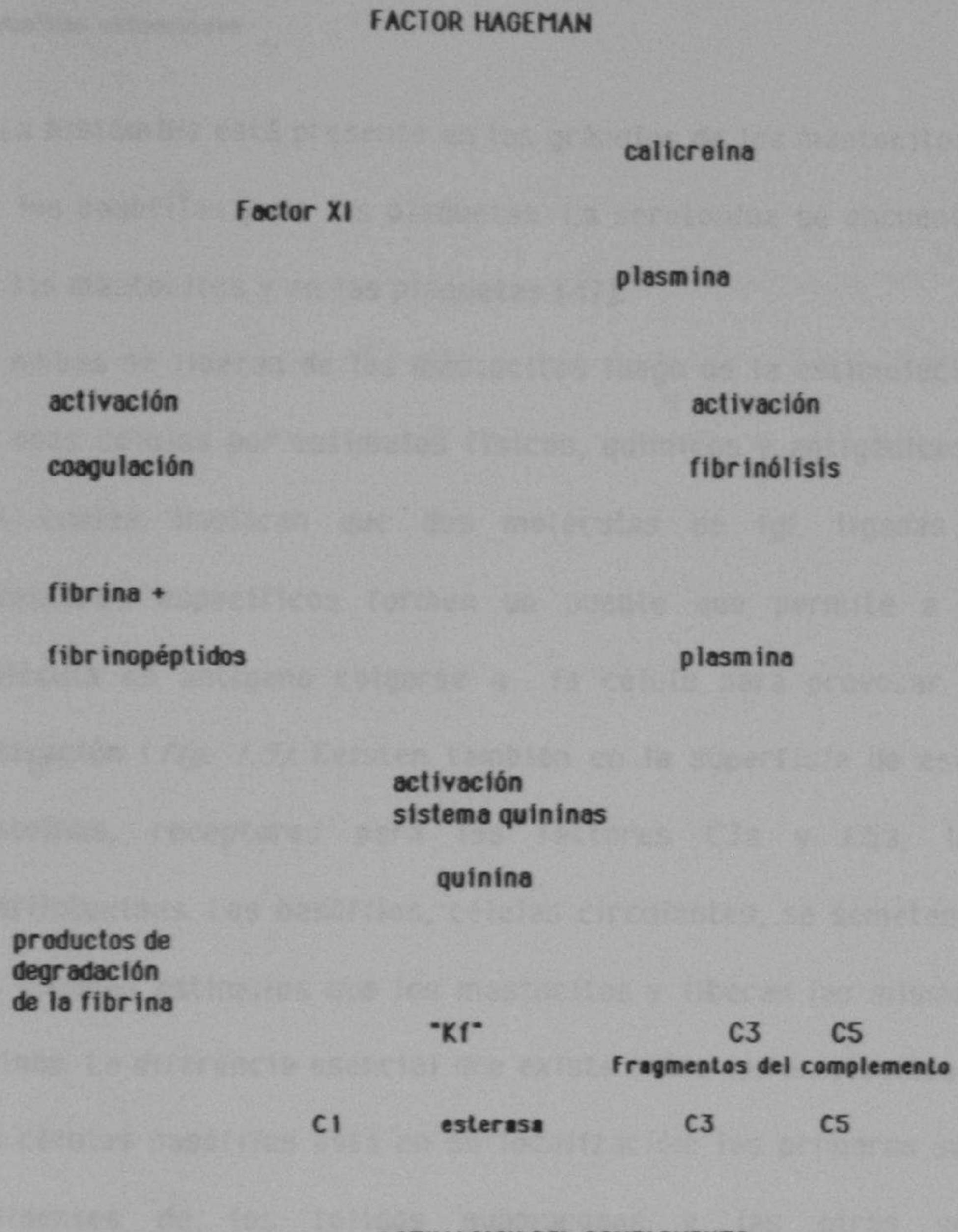


Figura 1.4 Relaciones entre los sistemas de las quininas, de la fibrinólisis y del complemento.

a. Aminas vasoactivas

La histamina está presente en los gránulos de los mastocitos, de los basófilos y de las plaquetas. La serotonina se encuentra en los mastocitos y en las plaquetas [47].

Ambas se liberan de los mastocitos luego de la estimulación de esas células por estímulos físicos, químicos y antigénicos , los cuales implican que dos moléculas de IgE ligadas a receptores específicos formen un puente que permite a la molécula de antígeno colgarse a la célula para provocar la activación (*fig. 1.5*). Existen también en la superficie de esas proteínas, receptores para los factores C3a y C5a, las anafilotoxinas. Los basófilos, células circulantes, se someten a los mismos estímulos que los mastocitos y liberan las mismas aminas. La diferencia esencial que existe entre los mastocitos y las células basófilas está en su localización: las primeras son residentes de los tejidos submucosos y las otras son circulantes, pero los dos tipos provienen de la médula ósea.

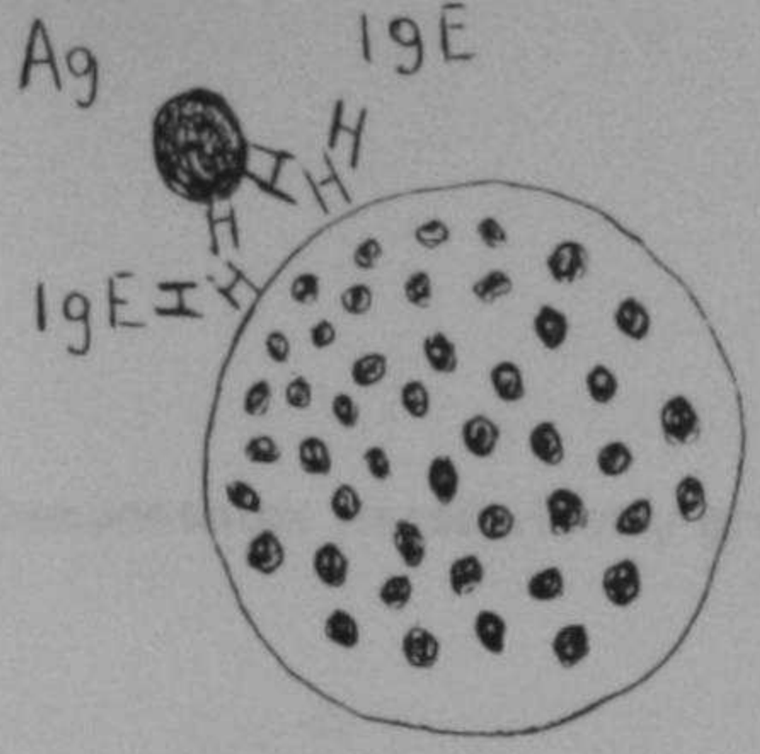


Figura 1.5 Mastocito.

Las plaquetas son también capaces de participar en la reacción inflamatoria; se activan durante la coagulación, lo que conduce a la formación de mediadores implicados en la reacción inflamatoria, como la serotonina, el fibrinógeno y ciertos compuestos lisosómicos. Los factores de activación plaquetaria son múltiples : trombina, colágeno, ADP, complejos antígeno-anticuerpo.

La histamina y la serotonina participan en la reacción inflamatoria, produciendo una contracción y un aumento de la permeabilidad vascular, pero no provocan ningún quimiotactismo de los leucocitos.

Actualmente se conocen tres tipos de receptores: la histamina, H1, H2 y H3, todos ellos implicados en la respuesta a la histamina. Los receptores H3, recientemente descubiertos, están presentes en el pulmón y podrían estar implicados en el control de la liberación de histamina de parte de los mastocitos [48].

b. Componentes lisosómicos y granulares

En el sitio de la inflamación, las células activadas liberan sus gránulos y sus componentes lisosómicos. Entre esos componentes se pueden citar:

- las proteínas catiónicas: éstas provocan un aumento de la permeabilidad vascular, sea de manera directa, o por intermedio de la liberación de histamina de los mastocitos, una atracción de los monocitos y una inmovilización de los neutrófilos [31,32];

- las defensinas: son antibióticos endógenos [33];

- las proteasas ácidas: pueden destruir las membranas basales y actuar sobre los tejidos vecinos, participando en la pérdida de función del tejido, pero ellas son activas solamente a un PH 3 y es poco probable que el PH local descienda a tal grado [31,32];

- las proteasas neutras, al actuar en un PH neutro, son muy peligrosas para los tejidos vecinos y participan con toda seguridad en la destrucción tisular y en la pérdida de función del tejido; existe en el suero normal un antagonista de estas

proteasas, la alfa 1 - antitripsina [31,32].

Se evocan dos mecanismos para explicar la liberación de los compuestos granulares:

- una liberación pasiva por muerte de las células fagocitarias y un mecanismo de secreción activa que se produce durante la fagocitosis [49].

C. Interleuquina 1 (IL-1) y caquectina (TNF: Tumor Necrosis Factor)

Desde hace muchos años, diferentes grupos han reportado, a partir de modelos celulares, la identificación de factores que poseen diversas propiedades biológicas. Esos factores han recibido variados nombres, tales como "endogenous pyrogen", "leukocytic endogenous mediator", "lymphocyte activating factor", "thymocyte proliferative factor", "helper peak 1", " mononuclear cell factor". La purificación y el grado de conocimiento de esos diferentes factores permitieron llegar a la conclusión de que se trataba de una misma molécula, llamada interleuquina 1.

Esta proteína es sintetizada en los monocitos macrófagos por dos genes diferentes, uno de ellos que codifica la secreción de una proteína llamada IL- 1 beta, la cual posee un pI igual a 7, y el otro que codifica la secreción de una proteína llamada IL-1 alfa, de un pI igual a 5. La proteína secretada tiene un peso molecular igual a 17.000 daltons, y la forma predominante en el hombre es la IL-1 beta. Esta proteína existe en la célula en forma de precursores de peso molecular igual a 31.000 daltons o 23000 daltons; esta última forma, asociada a la membrana, es probablemente fraccionada por proteasas plasmáticas. Estas dos interleuquinas poseen las mismas propiedades biológicas y se derivan de un gene ancestral común.

* ¿ Cuáles son las células que forman la interleuquina 1 ?

Todos los fagocitos mononucleados de cualquier origen, como los monocitos circulantes, los macrófagos pulmonares, sinoviales, hepáticos, esplénicos, de la médula, todos los queratinocitos, los astrocitos, las células de Langerhans,

epiteliales, corneales, gingivales, mesangiales, renales, forman la IL-1. En todas esas células, el estímulo conocido es el lipopolisacárido (endotoxina).

* ¿ Cuáles son las propiedades de la interleuquina 1 ?

- Propiedades directamente implicadas en la reacción inflamatoria : la IL-1 aumenta la síntesis de prostaciclina, de PAF-acéter por el endotelio y participa en la vasodilatación; es quimiotáctica para los leucocitos, neutrófilos, monocitos, (directamente o por intermedio de los "granulocyte colony stimulating factor" (GCSF) o "granulocyte-macrophage colony stimulating factor" (GMCSF), cuya producción estimula) así como para los linfocitos ; finalmente, la IL-1 tiene un poderoso efecto de remodelación del cartílago óseo [50].

- Propiedades implicadas en la respuesta inmunológica : la IL-1 actúa sobre el linfocito T provocando la presentación del antígeno y la secreción de IL-2; sobre el linfocito B, en sinergia

con el "B cell stimulating factor" (la IL-4), induce a la formación de interferón beta y a la producción de anticuerpos; sobre las células NK, en sinergia con el interferón gama y la IL-2 cuyo número aumenta.

- Propiedades implicadas en la reacción inflamatoria crónica : la IL-1 induce a una proliferación de los fibroblastos, un aumento del colágeno y provoca un aumento de los osteoclastos y de los condrocitos.

Finalmente, la IL-1 parece ser el mediador que provoca la fiebre, posiblemente por medio del relevo de la síntesis de prostaglandinas [50] .

En resumen, la IL-1 participa en todas las etapas de la reacción inflamatoria aguda, inmunológica y crónica. Probablemente la comprensión de su modo de acción celular permitirá considerar nuevas terapéuticas [50]. Durante largos años, la IL-1 y el TNF (la caquectina) fueron confundidas. Se trata de proteínas diferentes que poseen prácticamente las

mismas propiedades proinflamatorias, las mismas regulaciones y el mismo origen. En cambio, el TNF posee otras propiedades bioquímicas y biológicas que permiten diferenciarlo de la IL-1 [51]

2. Mediadores formados de novo durante la reacción inflamatoria *(fig. 1.6 y 1.7)*

Cuando ocurre cualquier reacción inflamatoria , se forma una serie de mediadores de origen plasmático o celular. Todos ellos convergen hacia la activación de una enzima de la membrana, la fosfolipasa A2, la cual conduce la síntesis de novo por la célula de mediadores lipídicos, farmacológicamente activos. La importancia de esta vía ha sido puesta en evidencia por el descubrimiento del modo de acción de los antinflamatorios esteroideos y no esteroideos, los cuales son antinflamatorios, porque bloquean la producción de esos mediadores, señalándola así como el denominador común de las diferentes reacciones inflamatorias.

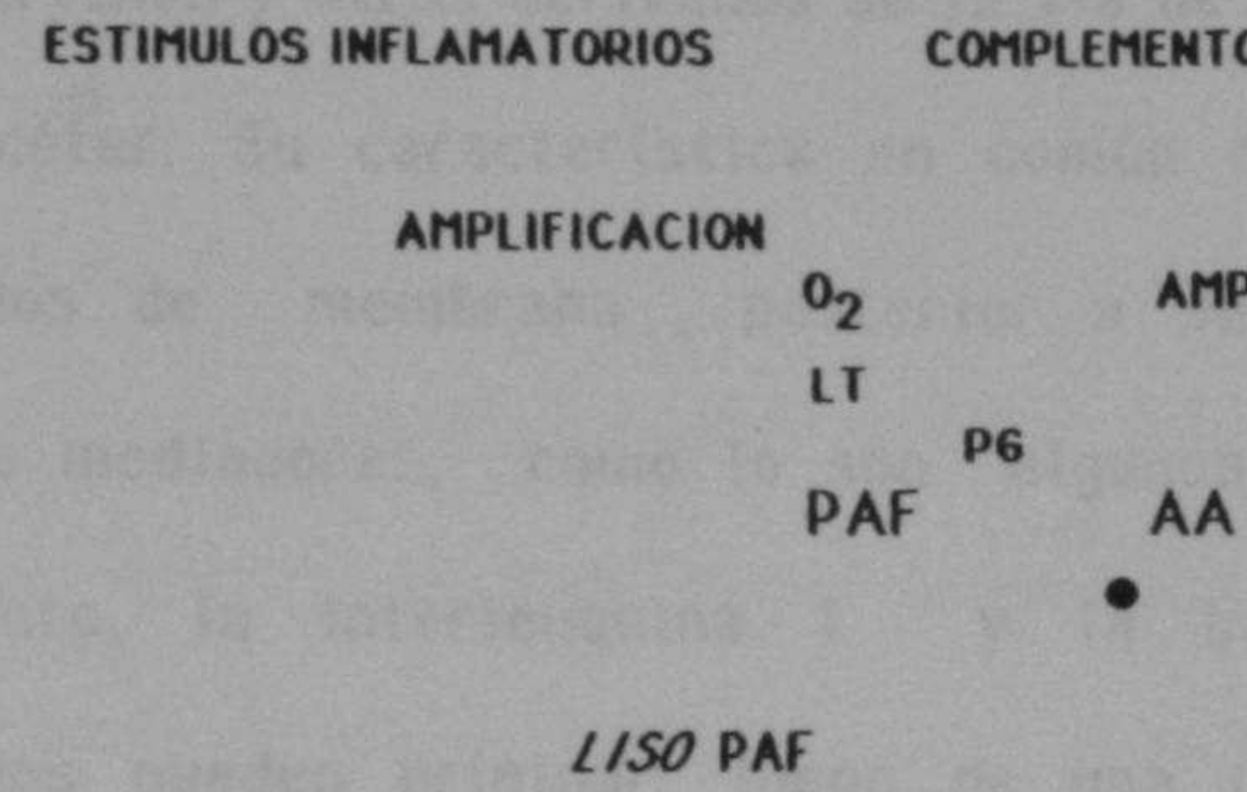


Figura 1.6 Señales inflamatorias

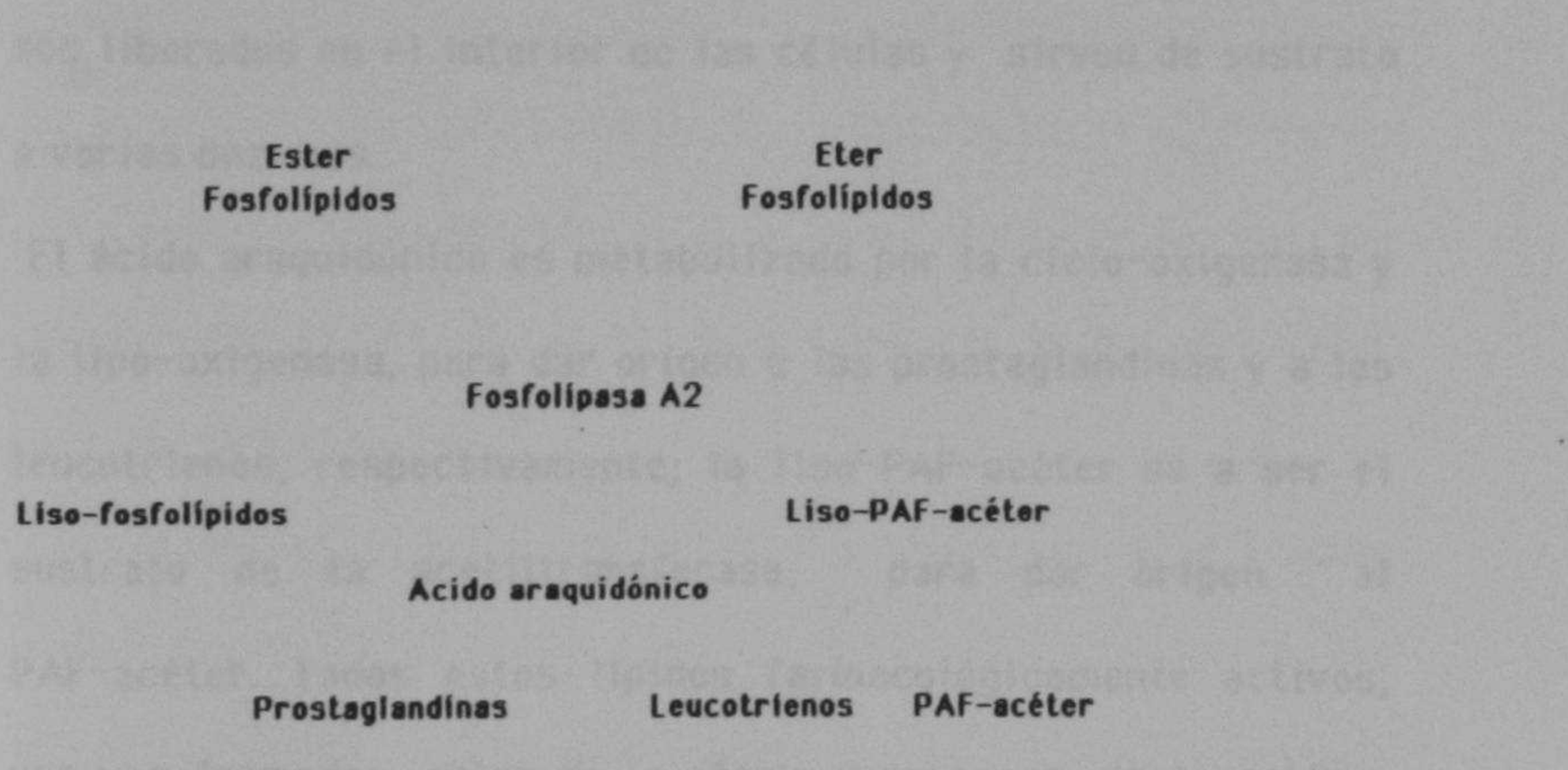


Figura 1.7 Mecanismos de activación de la fosfolipasa A2

Los lípidos farmacológicamente activos son las prostaglandinas, los leucotrienos y otros derivados de la vía de lipo-oxigenasa y el PAF-acéter. Su característica en común es su origen de fosfolípidos de membrana , posterior a su activación por diferentes mediadores, como lo son algunos fragmentos del complemento, la interleuquina 1 y la bradiquinina. Los fosfolípidos pueden originar, luego de una ruptura por la Fosfolipasa A2, el ácido araquidónico y la liso-PAF acéter, si el fosfolípido es un éter de fosfatidilcolina. Estos dos productos son liberados en el interior de las células y sirven de sustrato a varias enzimas.

El ácido araquidónico es metabolizado por la ciclo-oxigenasa y la lipo-oxigenasa, para dar origen a las prostaglandinas y a los leucotrienos, respectivamente; la liso-PAF-acéter va a ser el sustrato de la acetiltransferasa, para dar origen al PAF-acéter. Todos estos lípidos farmacológicamente activos, una vez formados, salen de la célula y propagan la reacción a través de receptores específicos sobre la superficie de células

vecinas. La ocupación de estos receptores conduce a una emisión de señales de membrana que, entre otras cosas, activan la fosfolipasa A2 de estas células y reformar nuevos mediadores.

Los lípidos farmacológicamente activos son "autacoides", no circulan y son destruídos inmediatamente después de su liberación de la célula. Se trata entonces de mediadores locales. Son formados por todas las células que participan de una reacción inflamatoria, y su identidad está en función del equipo enzimático presente en las células. Las prostaglandinas pueden ser de cinco tipos: PGE2, PGF2-alfa, PGD2, PG12, y TXA2. Todas las prostaglandinas participan en algunas etapas de la reacción inflamatoria (TXA2, PGE2), esencialmente en la permeabilidad vascular (PGE2, PG12).

Los leucotrienos, otros productos de transformación del ácido araquidónico, están implicados en el quimiotactismo de los leucocitos (LTB4) y en el desencadenamiento del broncoespasmo. De esta manera, los LTC4, LTD4 y LTE4 constituyen el SRS-A

("slow reacting substance of anaphylaxis"), substancia producida por el pulmón luego de una estimulación antigénica, identificada desde 1938. El PAF-acéter está, por su parte, implicado en la permeabilidad vascular y en la activación de los fagocitos.

En resumen, los lípidos farmacológicamente activos participan en la reacción inflamatoria por medio de sus diferentes acciones farmacológicas, pero también por su poderosa función amplificadora de la reactivación celular [52].

IV. Reacción inflamatoria crónica

En condiciones normales, una reacción inflamatoria aguda debe terminar por la reparación del tejido afectado y por la desaparición del agente agresor. Pero ,bajo ciertas condiciones, el estímulo no puede desaparecer y el organismo entra en una nueva fase, la cual implica nuevos mecanismos y conduce a la inflamación crónica. Aunque no exista una diferencia cronológica bien delimitada entre esos dos tipos de inflamación,

se puede decir que la inflamación aguda dura de algunas horas a algunos días, y que la inflamación crónica puede durar semanas, meses, y aún años.

La inflamación crónica puede sobrevenir bajo dos circunstancias:

- transformación de una inflamación aguda en inflamación crónica : esta evolución se ve durante ciertas infecciones, cuando el organismo no puede eliminar el agente infeccioso; entonces organiza su defensa de una nueva manera : el tejido conectivo prolifera, los neutrófilos prácticamente ya no están implicados, y son reemplazados por los monocitos macrófagos y los linfocitos;

- inflamación crónica directa sin atravesar por una forma aguda: muchos agentes provocan ese tipo de reacción de golpe; citaremos a título de indicación, el bacilo de Koch, las grasas y los aceites o los cuerpos extraños estériles; aquí predominan también dos caracteres histológicos: la presencia de un tejido granulomatoso, más rico en células y en vasos sanguíneos, que llega a ser fibroso, y una predominancia de las células

mononucleadas: macrófagos y linfocitos.

Actualmente, parece estar bien establecido que la persistencia de la reacción inflamatoria y el paso a la cronicidad sean la consecuencia de la formación de mediadores de origen monocitario y linfocitario. La interleuquina 1 es el candidato más seguro de esta reacción crónica [53].

Conclusión

La reacción inflamatoria es una reacción multifactorial y multicelular, y se han hecho grandes progresos en la comprensión de sus mecanismos, luego del descubrimiento del modo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos. En efecto, todos ellos actúan sobre las células inflamatorias para prevenir la formación de los lípidos farmacológicamente activos, bloqueando en un momento dado la amplificación de las múltiples señales inflamatorias que convergen hacia la vía común de activación de la fosfolipasa A2.

Partiendo del conocimiento de los mecanismos moleculares

implicados en esta vía, ahora se controlan sin problema las fases agudas de la inflamación y se puede esperar en el porvenir, el desarrollo de nuevas moléculas aún más eficaces.

El problema aún no resuelto es el de la comprensión de la reacción inflamatoria crónica, y actualmente se dispone de un débil arsenal terapéutico para controlar esta última, la cual conlleva destrucciones de los tejidos circunvecinos. En efecto, los antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos son poco o nada eficaces en la inflamación crónica.

Actualmente hay fundadas grandes esperanzas en obtener un conocimiento más preciso de los mediadores inmunológicos en ese tipo de reacciones y , en particular, en obtener un conocimiento más profundo del papel de la interleuquina 1.

lotas bibliográficas

Cohnheim J. Lectures in general pathology. Vol 1. Translated from 2nd German edition. London : The New Sydenham Society, 1889. 2nd ed.

Metchnikoff E. Immunity in infective diseases. London : Cambridge University Press, 1905.

Landis EM, Pappenheimer JR. Exchange of substance through the capillary walls. *In* : Hamilton WF, Dow P, eds. Handbook of physiology. Section 2. Vol II. Washington : American Physiological society, 1963 : 961.

Karnovsky MJ. The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer. J Cell Biol 1967 ;35 : 213.

Majno G, Palade GE. Studies on inflammation. I : The effect of histamine and serotonin on vascular permeability : an electron microscopic study. J Biophys Biochem Cytol 1961 ; 11 : 571.

Majno G, Palade GE, Schoefl G. I : Studies on inflammation. II : The site of action of histamine and serotonin along the vascular tree, a topographic study. J Biophys Biochem Cytol 1961 ; 11 : 607.

Majno G, Shea SM, Leventhal M. Endothelial contraction induced by histamine-type mediators : an electron microscopic study. J Cell Biol 1969 ; 42 : 647.

Joris I, Majno G, Ryan GB. Endothelial contraction in vivo : a study of the rat mesentery. Virchows Arch [Cell Pathol] 1972 ; 12 : 73.

Hurley JV, Edwards B, Ham KN. The response of newly formed blood vessels in healing wounds to histamine and other permeability factors. Pathology 1970 ; 2 : 133.

Hurley JV, Ham KN, Ryan GB. The mechanism of the delayed prolonged phase of increased vascular permeability in mild thermal injury in the rat. J Pathol 1967 ; 94 : 1.

Simionescu N, Simionescu M, Palade GE. Permeability of muscle capillaries to small heme-peptides. Evidence for the existence of patent transendothelial channels. J Cell Biol 1975 ; 64 : 586.

David JR, David RR. Cellular hypersentivity and immunity. Inhibition of macrophage migration and the lymphocyte mediators. Prog Allergy 1972 ; 16 : 300.

Luft JH. Fine structure of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. Fed Proc 1966 ; 25: 1773.

Thompson PL, Papadimitriou JM, Walters MNI. Suppression of leukocytic sticking and emigration by chelation of calcium. J Pathol Bacteriol 1967 ; 94 : 389.

Giddon DB, Lindhe J. In vivo quantitation of local anesthetic suppression of leukocyte adherence. Am J Pathol 1972 ; 68 : 327.

Boyden S. Chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leukocytes. J Exp Med 1962 ; 115 : 453.

Buckley IK. Delayed secondary damage and leucocyte chemotaxis following local aseptic heat injury in vivo. Exp Mol Pathol 1863 ; 2 : 402.

Harris H. Chemotaxis of granulocytes. J Pathol Bacteriol 1953 ; 66 : .135.

Hurley JV. Incubation of serum with tissue extracts as a cause of chemotaxis of granulocytes. Nature 1963 ; 198 : 1212.

Hurley JV. Acute inflammation : the effect of concurrent leucocytic emigration and increased permeability of particle retention by the vascular wall. Br J Exp Pathol 1964 ; 45 : 627.

Hurtley JV. Substances promoting leukocyte emigration. Ann NY Acad Sci 1964 ; 116 : 918.

Hurtey JV, Ryan GB, Friedman A. The mononuclear response to intrapleural injection in the rat. J Pathol Bacteriol 1966 ; 91 : 575.

Hurtey JV, Spector WG. Endogenous factors responsible for leucocytic emigration in vivo. J Pathol Bacteriol 1961 ; 82 : 403.

Marchesi VT. The site of leucocyte emigration during inflammation. Q J Exp Physiol 1961 ; 46 :115.

Marchesi VT, Flerey HW. Electron micrographic observations on the emigration of leucocytes. Q J Exp Physiol 1960 ; 45 : 343.

Schoeli G. I : The migration of lymphocytes across the vascular endothelium in lymphoid tissue. A reexamination. J Exp Med 1972 ; 136 : 568.

Ryan GB. The origin and sequence of the cells found in the acute inflammatory response. Aust J Exp Biol Med Sci 1967 ; 45 : 149.

Ryan GB, Hurley JV. The chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes towards damaged tissue. Br J Exp Pathol 1966 ; 47 : 530.

Zigmond SH. Mechanisms of sensing chemical gradients by polymorphonuclear leukocytes. Nature 1974 ; 249 : 450.

Wilkinson PC. Chemotaxis and inflammation. Edinburgh, London : Churchill Livingstone, 1974.

Bellanti JA, Dayton DH. The phagocytic cell in host resistance. New York : Raven Press, 1975.

Baggiolini M. Physiology of the reticuloendothelial system. *In* : Friedman H, Escobar MR, Richard SM, eds. 7b, New York : Plenum Publ Corp, 1984 : 57.

Ganz T, Selsted ME, Szklarek D *et al.* Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. J Clin Invest 1985 ; 260 : 4579.

/AN FURTH R. Mononuclear phagocytes. Oxford, Edinburgh : Blackwell Scientific Publications, 1970.

.TOSSEL TP. Phagocytosis. N Engl J Med 1974 ; 290 : 717, 774, 833.

ARNOVSKY ML. Metabolic basis of phagocytic activity. Physiol Rev 1962 ; 42 : 143.

.EBANOFF SJ. Iodination of bacteria : a bactericidal mechanism. J Exp Med 1967 ; 126 : 1063.

/ILLIAMS RC Jr, FUDENBERG HH. Phagocytic mechanism in health and disease. New York : Intercontinental Medical Book Corporation, 1972.

/ILES AD. The kinin system : a history and review of the kinin system. Proc R Soc Lond Biol 1969 ; 173 : 341.

/ULLER EBERHARDT HJ. Complement. Ann Rev Biochem 1975 ; 44 : 697.

/UGU TE, MULLER EBERHARDT HJ. Anaphylatoxins C3a and C5a. Adv Immunol 1978 ; II : 26.

NEDMORE CV, WILLIAMS TJ. Control of vascular permeability by polymorphonuclear leukocytes in inflammation. Nature 1981 ; 289 : 646.

VARD PA, COCHRANE CG, MULLER EBERHARDT HJ. Further studies on the chemotactic factor of complement and its formation in vivo. Immunology 1966 ; 11 : 141.

HADDING U. Interactions of complement and macrophages in the inflammatory reaction. *In* : Russo-Marie F, Mencia-Huerta JM, Chignard M, eds. Advances in inflammation research. Vol 10. New York : Raven Press ; 1986 : 200.

COCHRANE CG. Biochemistry and patho physiology of the contact system of plasma. *In* : Russo-Marie F, Mencia-Huerta JM, Chignard M, eds. Advances in inflammation research. Vol. 10. New York : Raven Press ; 1986 : 188.

PEPYS MB, BALTZ ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive proteins and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv Immunol 1983 ; 34 : 141.

DOUGLAS WW. Histamine and 5-hydroxytrptamine (serotonin) and their antagonists. *In* : Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A, eds. The pharmacologic basis of therapeutics. New York : Macmillan Publishing Co, 1980 : 609.

ARRANG JM, GARBERG M, LANCELOT JC *et al.* Highly potent and selective ligands for histamine H3-receptors. Nature 1987 : 324 : 117.

AMOFF A. Neutrophil proteases in inflammation. Annu Rev Med 1972 ; 23 : 177.

INARELLO CA. Interleukin 1. Rev Infect Dis 1984 ; 6.

IEUTLER G, GERAMI A. Cachectin : more than a tumor necrosis factor. N Engl J Med 1987 ; 316 : 379.

BENVENISTE J, PRETOLANI M. PAF-acether (Platelet Activating Factor) : its role in inflammation. *In* : Russo-Marie F, Mencia-Huerta JM, Chignard M, eds. Advances in inflammation research. Vol 10. New York : Raven Press, 1986 : 7.

VARREN KS. Granulomatous inflammation. *In* : Lepow IH, Word PA, eds. Inflammation : mechanism and control. New York, London : Academic Press, 1972 : 203.

CAPITULO 2

Inmunogenética de la artritis crónica juvenil

Ekhart Albert*, Marc-Henri Stern**

Introducción

En el curso de estos últimos años, se han establecido relaciones entre el sistema mayor de histocompatibilidad HLA y numerosas afecciones inflamatorias crónicas, tanto en el adulto como en el niño. Sin embargo, las enfermedades asociadas al sistema HLA no son exclusivamente afeccciones reumatológicas. Una asociación entre gran número de enfermedades y uno o varios antígenos HLA se ha puesto en evidencia. Citemos la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Behçet, la tiroiditis de Quervain, la leucemia linfocítica aguda , la hemocromatosis idiopática, la psoriasis, la diabetes juvenil insulinodependiente, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Graves, la miastenia, la hepatitis activa, la poliartritis reumatoide del adulto, la artritis crónica juvenil,

---

* Kinderpoliklinik der LMU Munich, RFA

** Hôpital des Enfants-Malades, INSERM U 132, 75743 Paris Cedex 15.

los síndromes nefróticos, la esclerosis en placas, la narcolepsia, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, el déficit de IgA, el déficit de C 21 hidroxilasa, etc,.

El hecho de que tantos genes diferentes, localizados en la misma región del genoma, influyan en tantas afecciones diferentes, indica que un mecanismo común podría estar implicado en la patogenia de gran número de esas afeccciones. En esta corta revisión de las asociaciones entre el sistema HLA y afecciones reumatológicas del niño y del significado biológico de estas asociaciones, parece necesario precisar brevemente la organización genética y las funciones actualmente conocidas , de la familia de genes que constituye el sistema HLA.

1. Organización genética y función del complejo HLA

La organización genética del complejo HLA aparece indicada en la figura 2.1. Los diferentes genes HLA se´subdividen en tres grupos, clase I, clase II y clase III, que son diferentes, tanto por sus estructuras como por sus funciones. Los genes de clase I que reagrupan al HLA A, B y C (existe una cantidad muy importante de genes de clase I, cuyos productos no han sido identificados aún), codifican para los antígenos de transplante (clásico) manifestados en la superficie de todas las células nucleadas. Las moléculas de clase I están constituidas por una cadena alfa, compuesta de tres dominios semejantes a los de las inmunoglobulinas (alfa-1,alfa-2, alfa-3), con una parte de transmembrana y otra extremidad intracitoplásmica. La cadena alfa está anclada dentro de la membrana celular y forma un dimero junto con la beta-2-microglobulina, cuyo gene está localizado sobre el cromosoma 15. Las moléculas de clase I, asociadas con los antígenos, son reconocidas por el receptor de

los linfocitos T citotóxicos. Estos forman así un blanco para el reconocimiento de sí mismos. La acción de las células T citotóxicas contra las células autólogas infectadas o modificadas químicamente, o que hayan sufrido una transformación maligna, se considera como una de las más importantes de la vigilancia inmunitaria.

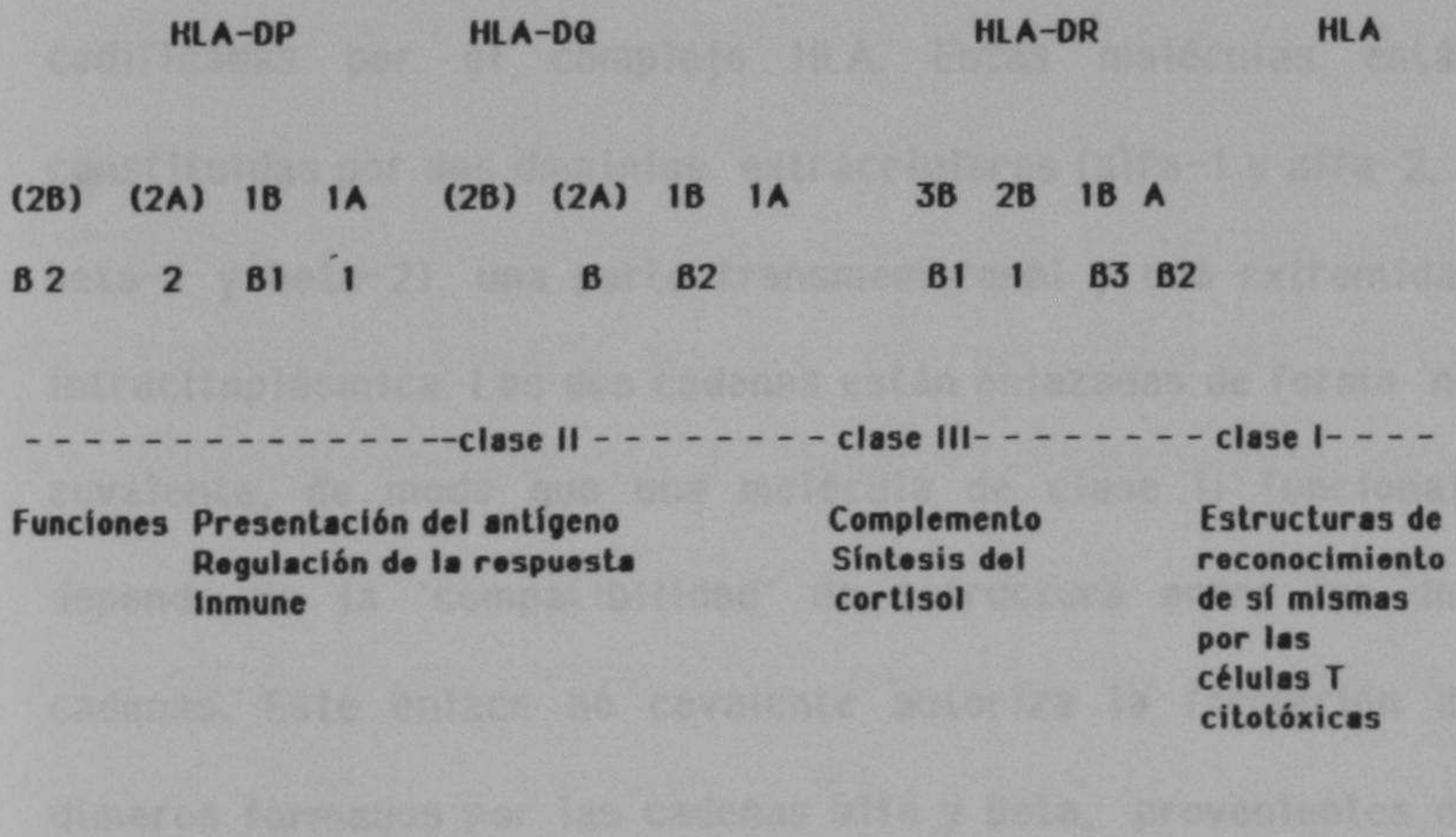


Figura 2.1 Organización genética del complejo HLA sobre el cromosoma 6

Los productos de los genes de clase II (DR, DQ, y DP) tienen una distribución tisular restringida, puesto que solamente están presentes en los linfocitos B, en los macrófagos, los monocitos y las células que participan en el sistema inmune, como las células de Langerhams de la piel y en las células de Kupffer en el higado.

Las moléculas de clase II están formadas por un dímero compuesto por una cadena alfa y una cadena beta , ambas codificadas por el complejo HLA. Estas moléculas están constituídas por dos dominios extracelulares (alfa-1 y alfa-2, o beta-1 y beta-2), una parte transmembranal y una extremidad intracitoplásmica. Las dos cadenas están enlazadas de forma no covalente, de modo que una molécula de clase II funcional, depende de la "compatibilidad" de estructura entre las dos cadenas. Este enlace no covalente autoriza la formación de dímeros formados por las cadenas alfa y beta, provenientes de los dos haplotipos. La formación de antígenos híbridos aumenta aún más el polimorfismo ya existente de las moléculas de clase II.

Es posible que estos antígenos híbridos puedan tener funciones inmunológicas ligeramente diferentes de aquellas de los dímeros alfa-beta codificados por el mismo haplotipo [12,17]. Las moléculas de clase II son reconocidas conjuntamente con los antígenos, en la superficie de los macrófagos-monocitos, por el receptor de los linfocitos T auxiliares.

Los productos de clase III sobre el cromosoma 6 que codifican la región de los genes de clase III del complejo HLA, codifican para las fracciones del complemento C4, Bf y C2 y para la C21 hidroxilasa. C2 y C4 son factores importantes de la vía clásica del complemento, mientras que Bf es un proactivador de C3 en la vía alterna del complemento. Su importancia inmunológica está bien establecida por medio de la observación del síndrome seudo-lúpico severo , en los raros casos de déficit congénito de C2 o de C4 [41]. La importancia inmunológica del gene de la C21-hidroxilasa no está establecida , pero es totalmente concebible que esta enzima, que juega un papel clave en el

metabolismo del cortisol, pueda, aun en los casos de déficit heterocigota de C21-hidroxilasa, influenciar las reacciones inmunológicas. No existe entonces ninguna razón para excluir a priori a los genes de clase III del complejo HLA como posibles genes de suceptibilidad a ciertas afecciones. Esto ha sido recientemente demostrado en el lupus eritematoso, en el cual el mismo déficit en C4A ha sido puesto en evidencia en varios grupos étnicos [27].

II. Asociaciones entre grupos HLA y subgrupos de artritis crónica juvenil

La artritis crónica juvenil (ACJ) [39], designada antiguamente como artritis reumatoide juvenil, agrupa cierto número de afecciones diferentes que pueden ser identificadas con base en criterios clínicos y biológicos : forma de inicio, forma de evolución, número y tipo de articulaciones afectadas, presencia de factores reumatoides, anticuerpos antinucleares, presencia

de signos extraarticulares, tales como la iridociclitis aguda, iridociclitis crónica, manifestaciones digestivas agudas o crónicas, psoriasis, historia familiar y, finalmente, presencia de ciertos marcadores HLA. Aunque es posible establecer el diagnóstico de los casos típicos que pertenecen a los diferentes subgrupos de ACJ que se discutirán a continuación, existen numerosas formas intermedias entre esas diferentes entidades, las cuales frecuentemente tornan el diagnóstico difícil, en particular en los inicios de la enfermedad. Esto, añadido a la heterogeneidad a nivel de un mismo subgrupo, es probablemente la razón de los resultados a veces contradictorios, obtenidos por la investigación para realizar una asociación con loa antígenos del sistema HLA. Un resumen de los datos actuales de la asociación entre grupos HLA y ACJ se ofrece en el cuadro 2.1

Cuadro 2.1 Asociación de los grupos HLA con los subgrupos de artritis crónica juvenil (ACJ)

Subgrupos de ACJ	Asociación HLA
Inicio precoz, ataque oligoarticular	HLA -DRw8, DR5, Ac
Inicio poliarticular, presencia de factor reumatoide	HLA -DR4, DR1
Inicio poliarticular, ausencia de factor reumatoide	HLA - DRw8? DR4?
Inicio sistémico	HLA -DR4
Espondilitis juvenil	HLA B27, DR5 ?
Artritis psoriasica juvenil	HLA B27

A. ESPONDILITIS JUVENIL (O ESPONDILARTROPATIA JUVENIL, O ESPONDILARTRITIS ANQUILOSANTE JUVENIL)

La espondilitis juvenil se caracteriza por un inicio oligoarticular, predominancia en los varones, una edad promedio de 9 años, con historia familiar frecuente de espondilartritis anquilosante (SPA) [6], afección de las grandes articulaciones de los miembros inferiores y, a veces, la aparición de una iridociclitis aguda durante la evolución. La sacro-ilitis, que es el signo más importante de la SPA, es rara en niños, pero puede sobrevenir en el curso de la evolución; su promedio es de 6 años después del inicio de la enfermedad [6], sin ocasionar, de manera obligatoria, dolores raquídeos. Los enfermos que pertenecen a ese subgrupo son en un 90 por ciento de los casos, portadores del antígeno HLA B27 [6, 32] . Se puede admitir que la espondilitis juvenil es la forma infantil de la SPA con la cual comparte el mismo campo genético (HLA B27).

Aunque no se haya hecho aún un estudio sistemático con una cantidad suficiente de enfermos para apreciar los otros marcadores HLA (A, B, C, y DR), parece que hay una alta probabilidad de que otros alelos además del HLA B27 jueguen un papel en ese subgrupo: Schuman *et al*, en 1984 [35] , hallaron un aumento significativo del grupo HLA A2, el cual, además, está asociado a la artritis crónica juvenil con inicio oligoarticular [8,29].

Del mismo modo, hemos encontrado, entre 44 pacientes afectados de espondilitis juvenil, (todos ellos siendo HLA B27 positivos), la presencia del antígeno DR5 en un 39 por ciento de los casos, mientras que éste se encuentra únicamente en un 25% de los testigos [35]. Este hecho, de confirmarse , muestra una posible interacción entre varios genes de suceptibilidad asociados al complejo HLA en las artritis crónicas juveniles.

B. ARTRITIS CRONICA JUVENIL DE FORMA OLIGOARTICULAR Y DE INICIO PRECOZ

Este subgrupo de ACJ [30,31] se caracteriza por un inicio precoz (antes de la edad de 6 años), con compromiso de cuatro articulaciones como máximo, la frecuencia elevada de anticuerpos antinucleares y un alto riesgo de ocurrencia de una iridociclitis crónica. La alta proporción de esos pacientes en los estudios de Statsny *et al* [37] y de Suciu-Foca *et al* [40] ,ha permitido mostrar que la artritis reumatoide juvenil (como era llamada en esa época), tenía un campo genético diferente del de la poliartritis reumatoide del adulto. La frecuencia de los antígenos DR5 y DRw8 estaba aumentada, mientras que la del antígeno DR4, ligado estrechamente a la poliartritis reumatoide adulta, era rara . Un estudio multicéntrico organizado en ocasión del 9º Workshop internacional de histocompatibilidad, confirmó que las formas oligoarticulares de ACJ de inicio precoz, estaban fuertemente asociadas a los antígenos DR5 y DRw8, así como al antígeno HLA A2 [8].

Ha sido demostrado que la asociación al HLA A2 por una parte, y al DR5 y Drw8 por otra , es independiente.

La asociación al DR5 y al DRw8 podría demostrar que existe una interacción entre esos dos alelos de suceptibilidad a la enfermedad, tal y como ha sido demostrado para la diabetes juvenil con el fenotipo heterocigota DR3/DR4 [34]. Los resultados del estudio multicéntrico del 9º Workshop internacional de histocompatibilidad [8], han demostrado que el número de heterocigotas DR5/DRw8 entre los pacientes es apenas ligeramente más elevado(de manera no significativa), que el número esperado, si se considera la frecuencia de los genes DR5 y DRw8 en esos mismos pacientes. No existe pues, aún, un argumento sólido a favor de una interacción sinérgica de los antígenos DR5 y Drw8 en la patogenia de las ACJ. Sin embargo, es necesario señalar que los datos actuales no permiten excluir esta posibilidad.

Ciertos trabajos indican una asociación con la especificidad DRw52 [8,25]. En los caucásicos, la especificidad DRw52 incluye

a todos los sujetos positivos para DR3, DR5, Drw6 y DRw8. No resulta entonces sorprendente que esas especificidades estén aumentadas, puesto que la frecuencia de dos de esos alelos es elevada (DR5 y DRw8) y las de los otros dos no está disminuida.

Si se desea afirmar que la asociación con especificidad supertípica DRw52 ampliamente representada es la causa de esto , y que la asociación con DR5 y DRw8 es secundaria, no es posible explicar por qué entre los cuatro alelos incluídos en el DRw52 en la población normal, la frecuencia del antígeno DRw8, que es baja , está muy aumentada, mientras que la de los otros antígenos más frecuentes no lo está tanto. Así pues, no existe ninguna prueba de una asociación primaria entre la ACJ y el antígeno supertípico de especificidad DRw52.

Como el modo de inicio de la ACJ es uno de los criterios más importantes para la clasificación actual de la enfermedad, se han investigado asociaciones entre los grupos tisulares y los modos de inicio de las ACJ. El resultado de esos trabajos [3,8],

muestra que la frecuencia de los alelos HLA asociados a ese subgrupo de ACJ (HLA A2, DR5 y DRw8) es más o menos idéntica en el grupo de inicio monoarticular, así como en el grupo de ataque inicial a las grandes articulaciones, y en el grupo de ataque inicial que afecta a la vez a las pequeñas y grandes articulaciones. Sin embargo, el alelo DR4 está totalmente ausente en la forma con inicio monoarticular.

Una posible asociación con el tipo de evolución ha sido investigada igualmente en pacientes cuya historia de la enfermedad era no menor de 5 años . De igual forma, resultó que la frecuencia de los alelos HLA A2, DR5 y DRw8 no diferia significativamente entre la forma oligoarticular persistente (4 ataques articulares como máximo), ataque oligoarticular, extendido (de 4 a 9 articulaciones afectadas) y evolución poliarticular (más de 9 articulaciones). De igual manera , el DR4 estaba ausente en la forma de ataque oligoarticular persistente, muy raro (0,05 % de la frecuencia del gene) en la forma de ataque oligoarticular extenso, y de frecuencia normal en el grupo con evolución poliarticular [3].

C. FORMAS SEROPOSITIVAS CON INICIO POLIARTICULAR

Esta forma. relativamente rara , de ACJ tiene un aspecto clínico totalmente idéntico al de la poliartritis reumatoide del adulto: ataque simétrico a las grandes y pequeñas articulaciones, erosión cartilaginosa y nódulos subcutáneos característicos [5]. El estudio inmunogenético ha demostrado una asociación con el DR4 totalmente comparable a aquella observada en el adulto [13, 15, 16].

Más recientemente, se ha puesto en evidencia en el adulto una asociación (aunque más débil) entre la poliartritis y el DR1 [1]. Luego de un análisis de los resultados, la frecuencia del antígeno DR1 se volvió a encontrar aumentada, aunque de manera no significativa, en las ACJ seropositivas.

Pareciera, pues, que las ACJ seropositivas son clínica y genéticamente comparables a la poliartritis reumatoide del adulto. Una observación interesante se hizo en 1984 por Nepom *et al* [28]: el estudio de niños homocigotas para el DR4 con una ACJ seropositiva de inicio poliarticular, mostró que los

antigenos LD40 y DRw4 de la región D, asociados al antigeno DR4 , estaban presentes de manera heterocigota en 9 de los 10 pacientes estudiados. Esto sugiere la posibilidad de un efecto heterocigota, probablemente en la región HLADQ.

D. ARTRITIS CRONICA JUVENIL SERONEGATIVA DE INICIO POLIARTICULAR

Este subgrupo de ACJ representa , con mucha probabilidad, varias afecciones diferentes. Aunque ese tipo de ACJ sea mucho más frecuente que las formas seropositivas, los estudios de relación con el sistema HLA no han permitido reunir una cantidad suficiente de casos. Un estudio [9] muestra un aumento de DR1, igualmente encontrado en las artritis reumatoides seronegativas del adulto [11,33]. Más recientemente, los datos de Allan y Ansell en 1986 [5] indican una asociación posible con DR4, en las formas particularmente evolutivas de las ACJ seronegativas en los adolescentes. Parece, por otra parte, que las formas de inicio más precoz y de evolución menos grave, podrian estar

asociadas con DRw8 [21]. Resulta evidente que es indispensable obtener una información más amplia con respecto a ese subgrupo.

E. ARTRITIS CRONICA JUVENIL DE INICIO SISTEMICO

Estas formas se caracterizan por la asociación de una fiebre elevada, una erupción cutánea y artritis,frecuentemente acompañadas de una hepatoesplenomegalia, adenopatías, signos cardíacos y cerebrales, manifestaciones inflamatorias biológicas importantes [5] y un retardo en el crecimiento. Esta forma presenta un conjunto heterogéneo de afecciones. Han sido sugeridas asociaciones con antígenos HLA, que fueron establecidas en pequeños grupos de pacientes [18,19,20, 24]. En el grupo reportado más grande (84 enfermos), existe una discreta asociación con el DR4 [21] (un 46% de los pacientes, contra un 26% en el grupo de control). Estos datos van de acuerdo con los de Miller *et al*, los cuales también mostraron un aumento significativo de DR4.

La ACJ de inicio sistémico está marcada por la posible ocurrencia de una amiloidosis. El riesgo inmunogenético de esta complicación, podría estar en relación con el polimorfismo de los sitios de restricción del genoma, que están en proximidad con el gene de la proteína SAP [42].

F. ARTRITIS PSORIASICA JUVENIL

El diagnóstico de artritis psoriásica en el niño es particularmente difícil de establecer, pues, muy frecuentemente, la artritis precede en varios años la ocurrencia de las manifestaciones cutáneas [36]. Los criterios importantes para el diagnóstico, consisten en la existencia de una afección articular asimétrica, una afección inflamatoria importante de los dedos de las manos o de los ortejos, un aspecto punteado de las uñas, y de una historia familiar de psoriasis con o sin artritis [5].

Contrariamente a lo que se esperaba en ese grupo, relativamente poco estudiado , no se encontró una asociación con los antígenos que se asocian habitualmente a la psoriasis, en

particular, con los Cw6, B13, B17, B16 y B37, mientras que la frecuencia de los antígenos B27 y DR51 estaba ligeramente aumentada [21]. Aunque exista un ligero desequilibrio de enlace entre el HLA B27 y el DR1, el aumento de frecuencia del DR1 no puede ser del todo debido a ese hecho, pues el DR1 se encuentra con una frecuencia de 46% en los enfermos, mientras que el B27 aparece únicamente en un 22% de los casos.

III. Estudios familiares

Como las formas familiares de ACJ son muy raras, hemos podido estudiar solamente 19 familias en las que existían 2 o varias ACJ en hermanos [8]. La distribución de los haplotipos en los niños afectados muestra que, en 13 familias los niños comparten los dos haplotipos de los padres, en 4 familias uno solo de ellos, y en 2, ninguno de ellos (Ansell y Albert 1984).

IV. Relaciones entre susceptibilidad a la enfermedad y diferentes alelos de la región HLA-D

Partiendo de la observación de una función protectora del HLA DR2 en la diabetes juvenil [34], se ha demostrado que junto a los alelos DR3 y DR4, que son asociados a los riesgos de diabetes juvenil, existen otros alelos que no parecen ser neutros en la ocurrencia de la enfermedad. En efecto, el haplotipo DR1 puede ser calificado de permisivo en el desarrollo de la diabetes juvenil [1]. El mismo análisis puede realizarse partiendo de los datos del estudio multicéntrico sobre las artritis crónicas juveniles [8].

Los resultados muestran que los alelos DR3 y DRw6 son mucho más frecuentes en los pacientes con un inicio oligoarticular precoz, que lo que sería de prever si esos alelos fuesen neutros en lo que respecta a la susceptibilidad a la enfermedad.

Es así como el DR3 y el Drw6 pueden ser calificados

de permisivos para este grupo de ACJ. Por otra parte, el DR4 es

mucho menos frecuente que lo previsto , y podría entonces ser

calificado como un protector en este grupo de ACJ. Tomando en cuenta el tipo de inicio y las modalidades evolutivas de la enfermedad, los datos podrían también ser interpretados como si la presencia de DR4 favoreciese un tipo de ataque más poliarticular y agresivo. Estos datos concuerdan con los establecidos en el adulto afectado de SPA, en el cual la presencia de DR4 está asociada con la existencia de ataque articular periférico [22].

V. Mecanismos

Quisiéramos insistir sobre dos puntos particularmente importantes, válidos para cualquier afección ligada al complejo HLA, y particularmente, para las afecciones reumatológicas:

- El estudio de las familias en las cuales se dan varios casos de gemelos monocigotas discordantes, en términos de patología, muestra que los genes asociados al grupo HLA funcionan como genes de susceptibilidad , y que la enfermedad aparece

sólamente si los individuos genéticamente predispuestos encuentran los factores ambientales propicios para la enfermedad (por ejemplo las enfermedades virales o bacterianas);

- La susceptibilidad a la enfermedad atañe a uno o varios alelos del sistema HLA y también, indudablemente, a otros factores genéticos, ligados o no al sistema HLA.

A. GENES DE SUSCEPTIBILIDAD ASOCIADOS A LOS ANTIGENOS DE CLASE I (A2, B27)

Los datos actuales no permiten saber si los productos de los genes de susceptibilidad a la enfermedad son idénticos a los antigenos HLA, o si corresponden a productos desconocidos del sistema HLA o, incluso, si son moléculas completamente diferentes, codificadas por genes genéticamente ligados al sistema HLA. De hecho, dadas las funciones de inmunidad del sistema HLA, parece muy probable que, al menos para ciertas enfermedades, los genes de susceptibilidad sean idénticos a los genes HLA.

Los antígenos de clase I son las estructuras que permiten el reconocimiento de sí mismos por parte de los linfocitos T citotóxicos, por la eliminación de las células infectadas o modificadas químicamente, o que hayan sufrido una transformación maligna. Es posible entonces concebir que las variaciones alélicas de esos antígenos podrían constituir la base genética de la reacción autoinmune, desencadenada por la ocurrencia de un ambiente inhabitual (por ejemplo una infección gastrointestinal).

Se puede entonces imaginar que los genes de susceptibilidad A2 y B27 en las enfermedades reumatológicas podrían tener un rol en la reacción incontrolada de las células T citotóxicas, contra las células autólogas modificadas por una infección bacteriana.

B. GENES DE SUSCEPTIBILIDAD DE CLASE II (DR5, DRw8, DR4)

La presentación del antígeno en la iniciación y regulación de la respuesta inmune depende de la presencia de las moléculas HLA de clase II. El reconocimiento del complejo antígeno-molécula de

clase II, se hace por medio del receptor de las células T auxiliares. Cabe entonces posible suponer que las variaciones alélicas de los antígenos de clase II, y quizás la formación de antígenos híbridos codificados para dos diferentes haplotipos, podrían modificar la respuesta inmune, cuantitativa y cualitativamente. Esto puede darse en el sentido de una modificación ocasional (demasiadas o insuficientes respuestas inmunes), engendrada por un conjunto de circunstancias de ambiente desfavorables (por ejemplo, una infección con uno o varios tipos de virus que conlleva una reacción autoinmune contra el tejido autólogo).

C. FUNCION DEL RECEPTOR DE LOS LINFOCITOS T

Puesto que las células T, en el curso de su maduración, aprenden a reconocer a los autoantígenos de histocompatibilidad, y que este aprendizaje implica mutaciones somáticas, ha sido

propuesto que la naturaleza de antígenos de histocompatibilidad autólogos (es decir la presencia de uno u otro alelo) podría influenciar de manera muy importante el desarrollo del repertorio de las células T en un individuo dado. La hipótesis siguiente puede entonces ser formulada : ciertos genotipos de clase I o de clase II podrían implicar una anomalía del repertorio de los linfocitos T, la cual puede entonces favorecer un tipo particular de autoinmunidad observado en las enfermedades reumatológicas.

D. REGULACION DE LA EXPRESION DE LAS MOLECULAS HLA

Es posible que la susceptibilidad a una enfermedad esté relacionada con las variaciones cuantitativas de expresión de los genes HLA normales. Ciertas infecciones podrían, por ejemplo , traer consigo una expresión inadecuada de los genes HLA de clase II en un tejido y provocar una presentación anormal de los antígenos autólogos, y por ende , un proceso autoinmune.

Como la regulación de la expresión de las moléculas HLA es, al menos en parte, codificada en las regiones vecinas a los genes HLA, el estudio de las relaciones enfermedades -complejo HLA se ha extendido actualmente a esas regiones.

Finalmente, debemos señalar que todos estos mecanismos no son mutuamente exclusivos. En efecto, la expresión tan variable de las afecciones reumatológicas sugiere una gran complejidad dentro de una base genética que favorece la ocurrencia de la enfermedad.

tas bibliográficas

LBERT ED, SCHULZ S. Immunogenetic implications in rheumatic diseases. Acta Rhumatol 1979 ; 3 : 121-7.

LBERT ED, SCHULZ S. Immunogenetics and rheumatic disease. Clin Exp Rheumatol 1987 ; 5 : 29-34.

LBERT ED, ANSELL BM. Immunogenetics of juvenile chronic arthritis. Scand J Rheumatol 1987 ; suppl. 66 : 88-91.

LEXANDER EL, BIAS WB, ARNETT FC. The coexistence of rheumatoid arthritis with Reiter's syndrome and/or ankylo-ing spondylitis : a model of dual HLA-associated disease susceptibility and expression. J Rheumatol 1981 ; 3 : 398-404.

LLEN RC, ANSELL BM. Juvenile chronic arthritis clinical sub-groups with particular relationship to adult patterns f disease. Postgrad Med 1986 ; 62 : 821-6.

NSELL BM. Hebverden Oration 1977 : Chronic arthritis in childhood. Ann Rheum Dis 1978 ; 37 : 107.

NSELL BM, CLEMENS LE. HLA in chronic arthritis in childhood. *In* : Dawkins RL, Christianson ET, Zilko TJ, eds. Immu-ogenetics in rheumatology. Amsterdam : Excerpta Medica, 1982 : 164-6.

NSELL BM, ALBERT ED. Juvenile chronic arthritis, pauciarticular type. *In* : Albert ED, Baur MP, Mayr WR, eds. Histo-ompatibility testing. Heidelberg : Springer-Verlag, 1982 : 368-74.

RNAIZ-VILLENA A, GOMEZ -REINO JL, GAMIR ML *et al.* DR, C4 and Bf allotypes in juvenile rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1984 ; 27 : 1281.

ALOGH Z, GYODI E, PETRANYI G, MERETEY K, BOZSOKY S. HLA-DR antigens in juvenile chronic arthritis. J Rheumatol 1982 ; 9 : 48.

ARDIN T, LEGRAND L, NAVEAU B *et al.* HLA antigens and seronegative rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1985 ; 44 : 0.

HARRON D, LOTTEAU V, TURMEL P. Hybrid HLA-DC/DS antigens, molecular evidence for gene trans complementation. n : Albert ED,Baur MP, Mayr WR, eds. Histocompatibility testing. Heidelberg : Springer-Verlag, 1984 : 539-43.

LEMENS LE, ALBERT ED, ANSELL BM. HLA studies in IgM rheumatoid factor positive childhood arthritis. Am Rheum Dis 1983 ; 42 : 431-4.

LEMENS LE, ALBERT ED, ANSELL BM. Sibling pair affected by chronic arthritis of chilhood : evidence for a genetic predisposition. J Rheumatol 1985 ; 12 : 108-13.

ORRE O, DOBLOUG JH, HOVERAAL HM *et al.* HLA-antigens in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis : in-creased frequency of the HLA-DRw4 antigen only in seropositive patient groups. *In* : Ziff M, Velo G, Gorini S, eds. Rheumatoid arthritis. Advances in inflammation research. Vol 3. New York : Raven Press, 1982 : 195-201.

FORRE O, DOBLOUG JH, HOVERAAL HM *et al.* HLA antigens in juvenile rheumatoid arthritis. Genetic basis for the different subtypes. Arthr Rheum 1983 ; 26 : 35-8.

GERMAIN RN, BENTLEY DM, QUILL H. Influence of allelic polymorphism on the assembly and surface expression of class II MHC (Ia) molecules. Cell 1985 ; 43 : 233-42.

GERSHWIN ME, OPELZ G, TERASAKI PI *et al.* Frequency of HLA-Dw3 in juvenile chronic arthritis. Tissue Antigens 1977 ; 10 : 330-6.

GLASS DN, LITVIN DA. Heterogeneity of HLA associations in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1980 ; 23 : 796-9.

GLASS D, LITVIN DA, WALACE K. Early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis associated with human leuko cyte antigen DRw5, iritis, and antinuclear antibody J Clin Invest 1980 ; 66 : 426-9.

HALL PJ, BERMAN SJ, LAURENT MR *et al.* Genetic susceptibility to early onset pauciarticular JCA. A study of HLA and complement markers in 158 British subjects. Ann Rheum Dis 1986 ; 45 : 464-74.

MIEHLE W, SCHATTENKIRCHNER M, ALBERT ED, BUNGE M. HLA-DR4 in ankylosing spondylitis with different patterns of joint involvement. Ann Rheum Dis 1985 ; 44 : 39-44.

MILLER ML, GLASS DN. The major histocompatibility complex antigens in rheumatoid arthritis and juvenile arthritis. Bull Rheum Dis 1981 ; 31 : 21-5.

MILLER ML, AARON S, JACKSON J *et al.* HLA gene frequencies in children and adults with systemic onset juvenile rheu-matoid arthritis. Arthr Rheum 1985 ; 28 : 146-50.

MOORE TL, OLDFATHER JW, OSBORN TG *et al.* HLA antigens in black and white patients with juvenile arthritis : associa-tions with rheumatoid factor, hidden rheumatoid factor, antinuclear antibodies and immune complex levels. J Rheumatol 1984 ; 11 : 2.

MORUNG N, HELLESEN C, JAKOBSEN BK *et al.* HLA-A, B, C, D, DR-antigens and primed lymphocyte typing (PLT) defined DP-antigens in juvenile chronic arthritis. Tissue Antigens 1981 ; 17 : 433-41.

NAITO S, KONG FH, HAWKINS BR, MEHRA NK, SRIEANFTSON SW, HAMMOND MG. Joint report : HLA and disease : SLE. *In* : Aizawa M, ed. HLA in Asia-Oceania 1986. Sapporo (Japan) : Hokkaido University Press, 1986 : 354-65.

NEPOM BS, NEPOM GT, MICKELSON E, SCHALLER JG, ANTONELLI P, HANSEN JA. Specific HLA-DR4 associated histocompatibility molecules characterize patients with seropositive juvenile rheumatoid arthritis J Clin Invest 1984 ; 74 : 287-91.

. Oen K, Petty RE, Schroeder ML. An association between HLA-A2 and juvenile rheumatoid arthritis in girls. J Rheumatol 1982 ; 9 : 916-20.

. Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB. Clinical correlates of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr 1973 ; 83 : 386.

. Schaller JG, Johnson GH, Holborrow EJ, Ansell BM, Smiley WK. The association of antinuclear antibodies with the chronic iridocyclitis of juvenile rheumatoid arthritis (Still's disease). Arthr Rheum 1974 ; 17 : 409.

. Schaller JG. The seronegative spondyloarthropathies of childhood. Clin Orthop 1979 ; 143 : 76.

. Schiff B, Mizrachi Y, Origad S, Yaron M, Gazit E. Association of HLA-Aw31 and HLA-DR1 with adult rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1982 ; 41 : 403-4.

. Scholz S, Albert ED. HLA and diseases : involvement of more than one HLA linked determinant of disease susceptibility. Immunol Rev 1983 ; 70 : 79-88.

. Schuchmann L, Albert ED, Michels H, Renz K. Differenzierung der juvenilen chronischen Arthritis (JCA). Diagnostische Bedeutung der HLA-Assoziationen. Klin Pad 1984 ; 196 : 355-9.

. Shore A, Ansell BM. Juvenile psoriatic arthritis. An analysis of sixty cases. J Pediatr 1982 ; 100 : 529.

. Stastny P, Fink CW. Different HLA-D association in adult and juvenile rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1979 ; 63 : 124-30.

. Stastny P. Joint report. Rheumatoid Arthritis. *In* : Terasaki PI, ed. Histocompatibility testing. The Regents of UCLA. 1980 : 681-7.

. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. Med Chir Trans 1897. Child (reprinted 1941) ; 16 : 156.

. Sucius-Foca N, Jacobs J, Godfrey FM *et al*. HLA-DR5 in juvenile rheumatoid arthritis confined to few joints. Lancet 1980 ; 2 : 40.

. Tappeiner G, Hintner H, Scholz S, Albert E, Linert J, Wolff K. Systemic lupus erythematosus in hereditary deficiency of the fourth component of complement. J Am Acad Dermatol 1982 ; 7 : 66-79.

. Woo P, Robson M, O'Brien J, Ansell BM. A genetic marker for systemic amyloidosis in juvenile arthritis. Lancet 1987 ; 2 : 767.

CAPITULO 3

El concepto de autoinmunidad

Alain Fischer *

No existe una, sino varias enfermedades autoinmunes, las cuales se pueden distinguir por su blanco. Se acostumbra separar las enfermedades autoinmunes especificas de órganos (tiroiditis, diabetes, etc.), de las enfermedades autoinmunes de expresión múltiple (por ejemplo, el lupus). De hecho, esta clasificación solamente toma en cuenta los mecanismos efectores de la enfermedad (por ejemplo los complejos inmunes circulantes) sin entrar a conocer los fenómenos desencadenantes.

Ciertas enfermedades autoinmunes son provocadas por autoanticuerpos, y dependen entonces de una autoinmunidad B. Este es el caso de las anemias hemoliticas autoinmunes, de la tiroiditis, por ejemplo.

---

* INSERM U132, Hôpital des Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75740 Paris Cedex 15

La existencia de autoanticuerpos no permite prejuzgar sobre la posible implicación de una respuesta autoinmune T. Otras enfermedades autoimunes tienen como claros efectores a linfocitos T, como la encefalomielitis alérgica experimental, inducida por la inmunización de ratones por medio de la mielina, un adyuvante completo de Freund, representando un modelo para la esclerosis en placas. Esta enfermedad es transferible por medio de los linfocitos T de animales enfermos. Ocurre lo mismo con la diabetes espontánea del ratón NOD ("non obese diabetes") Y, muy probablemente, con la diabetes insulinodependiente humana.

I. Fisiopatogenia de las enfermedades autoinmunes : hipótesis

La historia señala que la primera teoría sobre las enfermedades autoinmunes fue formulada por Burnett. Se trata del modelo de la selección clonal, que sostiene que las clonas de linfocitos capaces de reconocer los autoantígenos serían eliminados en el curso del proceso de diferenciación de los linfocitos. Solamente algunos de los autoantígenos secuestrados podrían inducir una repuesta inmune por alteración de la barrera anatómica de protección (el cristalino, la tiroglobulina, el espermatozoide, etc.).

Recientemente, se han descrito ejemplos de selección negativa de clones de linfocitos T reactivos frente a autoantígenos (modelos de respuesta antiH-Y o antiMIs^a en ratones transgénicos, o por tratamiento con anticuerpos monoclonales antiCD4). Se sabe que un péptido perteneciente a una proteína propia , puede ser presentado como un autoantígeno a linfocitos T. Esta presentación podría inducir la tolerancia

durante la diferenciación intratímica. Sin embargo, muchos argumentos indican que esta teoría no podría explicar por sí sola la prevención fisiológica de las respuestas autoinmunes.

En efecto, es posible poner en evidencia la existencia de autoanticuerpos en sujetos sanos o en animales, y se ha detectado la presencia de linfocitos B, específicos de la tiroglobulina. Así mismo, los linfocitos T, específicos de la mielina, pueden ser cultivados a partir de sangre de sujetos normales. Estas observaciones conducen a dos nociones fundamentales:

- la presencia de linfocitos "autoinmunes" no implica una enfermedad autoinmune;
- la prevención de las reacciones autoinmunes es dada por mecanismos de regulación de la función de las clonas autoinmunes.

Algunos factores permiten comprender , aunque sea de manera parcial, el por qué en esas condiciones, las reacciones autoinmunes no son más frecuentes.

Los autoanticuerpos detectados en individuos sanos son de baja afinidad y poliespecíficos. Los genes que codifican las partes variables de estas inmunoglobulinas, no se distinguen de los otros.

Ciertos antígenos son difícilmente accesibles pues están aislados por una barrera anatómica de la circulación sanguínea (caso del sistema nervioso.)

En lo referente a la activación de clones T autoinmunes, el reconocimiento del autoantígeno implica que está físicamente asociado con una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), por lo general, una molécula de HLA, de clase II (HLA DR, DQ, DP en el hombre) son los linfocitos T helpers . En el estado basal, poquísimas células expresan estas moléculas, solamente los linfocitos B y los monocitos lo hacen. Por lo tanto, en condiciones normales, una clona T no podrá reconocer a un autoantígeno en la superficie de otra célula.

Existen numerosos datos obtenidos en experimentos con

animales que indican la existencia de fenómenos en la regulación de la eventual activación de linfocitos autoinmunes.

El papel que juegan las células supresivas y la regulación efectuada por la red idiotípica (producción de anticuerpos antianticuerpos), se discutirán más adelante.

II. Mecanismos de las enfermedades autoinmunes

A. RECONOCIMIENTO DEL ANTIGENO POR LOS LINFOCITOS T

Una respuesta autoinmune de tipo B no necesariamente implica la participación de linfocitos T autoinmunes. De hecho , podría darse una activación T, independiente de los linfocitos B, por estimulación policlonal, o una activación de los linfocitos T no autoinmunes que podrían cooperar con linfocitos B autoinmunes. Parece ser que los linfocitos T , capaces de reconocer antígenos de una molécula determinada , pueden volverse tolerantes con más facilidad que los linfocitos B , capaces de reconocer antígenos de la misma molécula. Esto fue demostrado por medio de la tiroglobulina. De esta manera, una tiroglubulina modificada puede inducir una respuesta T, capaz de provocar la activación de linfocitos B, que reconocen la tiroglobulina propia , produciendo una tiroiditis. Este tipo de inducción de respuesta autoinmune podría estar implicado en las infecciones por

organismos de reactividad cruzada con autoantígenos, como en el caso de la afección cardíaca en la fiebre reumática , posterior al inóculo con ciertas cepas de estreptococos, o en la afección cardíaca de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis).

En las enfermedades autoinmunes están implicadas otras respuestas cruzadas . La mejor caracterizada consiste en la existencia de una secuencia idéntica de ocho aminoácidos en la gliadina, cuyo papel es bien conocido en la enfermedad celíaca, y en una proteína "EIB" del adenovirus de tipo 12. Parece ser que un porcentaje importante de pacientes afectados por enfermedad celíaca tiene estigmas inmunológicos, (anticuerpos) de infección por ese serotipo de adenovirus y no por otros tipos. Podría ser posible, entonces, que en sujetos genéticamente predispuestos (ver más adelante) , la infección por adenovirus provoque la producción de anticuerpos de antigliadina, asociada a la génesis de la enfermedad celíaca.

B. ACTIVACION DE LINFOCITOS B

En un gran número de grupos de ratones genéticamente susceptibles de desarrollar enfermedades autoinmunes, puede ponerse en evidencia una activación policlonal excesiva de los linfocitos B, manifestándose en una excesiva producción de los diferentes isotipos de inmunoglobulinas. Esto ocurre por ejemplo en el ratón NZB/NWZ, el cual desarrolla un síndrome lúpico . Una hipergamaglobulinemia semejante se observa también en en la evolución del lupus en el hombre y se asocia con la presencia de múltiples autoanticuerpos. Esta activación policlonal peude tener factores genéticos o adquiridos. Ciertos virus pueden inducir una activación policlonal B : en el ser humano, el virus de Epstein-Barr y el VIH, principalmente.

¿ Qué relación existe entre la estimulación B policlonal y la autoinmunidad ? Se han propuesto dos mecanismos para explicar ésto :

- la estimulación B policlonal favorece las mutaciones somáticas de las partes variables de los genes de las inmunoglobulinas; partiendo de este hecho , un autoanticuerpo de baja afinidad puede adquirir una alta afinidad por el antígeno ; paralelamente, la activación B policlonal puede favorecer una conmutación isotípica (IgM ___ IgG) que modifica las propiedades biológicas del autoanticuerpo ;

- la estimulación B policlonal podría romper un mecanismo de regulación negativa, bloqueando la producción de anticuerpos; ha sido demostrado que los autoanticuerpos son esencialmente producidos por linfocitos B que expresan una molécula de membrana particular, CD5 o T1 en el hombre, molécula igualmente expresada por el conjunto de los linfocitos T. No se conoce el significado de esta observación. Es factible postular que la activación de esos linfocitos B - particularmente policlonal - esté sometida a unos mecanismos y una regulación diferentes.

C. "ERROR DE LA RESPUESTA INMUNE"

El fenómeno de mutación somática antes discutido puede eventualmente hacer emerger de novo alguno*s* anticuerpos. Ha sido demostrado que una simple mutación puntual de un gene V, responsable de un reconocimiento de la fosforilcolina, provoca la adquisición de una especificidad hacia el ADN.

D. ANOMALIA DE LA REGULACION POR LINFOCITOS T

Varios modelos experimentales en animales, o patológicos en el hombre, indican la presencia de células que regulan la activación de linfocitos autoinmunes , por ejemplo:

- la posibilidad de inducir tiroiditis autoinmunes en ratones, luego de timectomía neonatal;
- la prevención de enfermedades autoinmunes de órganos, inducidas por linfocitos T transferidos a ratones desnudos, por transferencia de otros linfocitos T.

En el ratón NOD, la inyección de ciclofosfamida acelera la aparición de una diabetes autoinmune, y el inóculo de anticuerpos, dirigido contra las moléculas de clase II de HLA , previene el desarrollo de la diabetes, por intermedio de linfocitos T, supresores de CD4 (+).

Esto abre, de hecho, una vía de tratamiento o prevención de ciertas enfermedades autoinmunes.

Se sabe que en el hombre ciertas enfermedades autoinmunes ocurren con más frecuencia, cuando existe un déficit de la función de los linfocitos T; esto acontece durante las reacciones del injerto contra el huésped crónico, luego del trasplante de médula ósea, donde coexiste una hipergamaglobulinemia, y en los déficits inmunitarios (T) primarios o adquiridos. En la eventualidad de que exista un defecto de linfocitos T supresores, y la pérdida de control de infecciones por microorganismos, éstos podrían ser responsables de una activación policlonal de los linfocitos B.

Se puede decir, de manera general, que las características y, más que nada, el modo de acción de esos linfocitos T reguladores, son aún poco conocidos.

Sería imprudente e inexacto el relacionar a estos fenómenos de los desequilibrios de las poblaciones linfocitarias T CD4 y CD8, que es posible observar en sangre de sujetos afectados por enfermedad autoinmune. Lo mismo se puede decir sobre el exceso de linfocitos T CD4 'helper inducer", en lo que respecta a los linfocitos T CD4 "suppresor inducer". Los primeros fueron, en realidad, linfocitos T de memoria y los segundos, linfocitos T vírgenes.

Es posible que otras células presentes en determinado tejido, prevengan la ocurrencia de una reacción autoinmune: las células de Muller (células gliales de la retina) previenen la activación de linfocitos T específicos de un antígeno soluble de la retina en la rata, capaces de provocar una uveoretinitis autoinmune.

E. RED IDIOTIPO-ANTIIDIOTIPO

Jerne postuló la existencia de una red de regulación del sistema inmunitario, en la cual todo anticuerpo induce a la producción de un autoanticuerpo antiidiotípico. Esta reacción "en cadena" crea un estado de equilibrio, que es perturbado por la introducción de un antígeno extraño. En ciertas enfermedades autoinmunes han sido descritos anticuerpos auto-antiidiotípicos. Estos pueden estar implicados de diversas maneras:

- en la formación de crioglobulinas mixtas, responsables de vasculitis;
- en la regulación de la producción de autoanticuerpos en el transcurso del lupus y de la miastenia, cuyas fluctuaciones son inversamente proporcionales a la de los autoanticuerpos.

El estudio de los determinantes idiotípicos expresados por los autoanticuerpos de una especificidad determinada (como el factor reumático anti-Ig, anti-ADN) en individuos diferentes,

revela la presencia de determinantes recurrentes, llamados públicos. Esto es indicio de la utilización de los mismos genes V para la fabricación de estos autoanticuerpos.

La teoría de la red idiotipo-antiidiotipo deja entrever otra perturbación posible: la producción eventual de un anticuerpo contra una hormona puede inducir anticuerpos específicos para los determinantes idiotípicos de los anticuerpos antihormona.

Este segundo tipo de anticuerpo representa " la imagen interna de la hormona" y tiene entonces una afinidad por el receptor de esta hormona. La fijación de este anticuerpo sobre el receptor puede ejercer un efecto agonista, el cual va a copiar al de la hormona. La enfermedad de Basedow está asociada a anticuerpos de efecto agonista, dirigido contra el receptor de la TSH sobre las células tiróideas . Sin embargo no está demostrado que esos anticuerpos sean de naturaleza auto antiidiotípica contra eventuales anticuerpos anti-TSH.

En otras circunstancias, algunos autoanticuerpos antirreceptor tienen un efecto inhibidor , el de servir de

anticuerpo antirreceptor de la acetilcolina en la miastenia.

F. EXPRESION ANORMAL DE LAS MOLECULAS HLA CLASE II DEL HLA Y PRESENTACION DE UN AUTOANTIGENO

En el estado normal, las células epiteliales no expresan las moléculas de clase II del HLA . Esta expresión puede ser inducida por citoquinas secretadas por los linfocitos T: interferón gama, eventualmente asociado con el TNF ("Tumor Necrosis Factor"). Se ha observado que las móleculas HLA de clase II eran detectadas "de manera aberrante" en la superficie de células epiteliales en el curso de procesos autoinmunes, son estas : células del epitelio tiroideano en las tiroiditis, células ß del pancreas en la diabetes, células del epitelio biliar en la cirrosis biliar primaria , etc. Botazzo ha postulado que esta expresión, eventualmente provocada por una respuesta inmune local desencadenada por un microorganismo, (un virus, por ejemplo), podía inducir, o cuando menos, amplificar, una enfermedad autoinmune especifica de órganos, permitiendo la presentación

aberrante de antígenos de membrana en clonas de linfocitos T autoreactivos. En ese sentido, se ha demostrado que un tirocito que exprese las moléculas HLA de clase II podía presentar un antígeno simple a linfocitos T.

Sin embargo , no se puede descartar el hecho de que este fenómeno sea únicamente una consecuencia sin efecto sobre la enfermedad autoinmune específica de los órganos.

III. Factores genéticos predisponentes

Para muchas enfermedades autoinmunes, se ha identificado una predisposición genética. Por ejemplo, la diabetes insulinodependiente tiene una herencia poligénica. Se sabe que es posible encontrar en el seno de una misma familia la misma enfermedad autoinmune o , a veces, diferentes enfermedades autoinmunes.

El elemento genético mejor conocido para ser asociado a ciertas enfermedades autoinmunes, es el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), que está comprendido por numerosos genes y del cual se han descrito diversos tipos de asociación.

La diabetes, la enfermedad de Basedow, la poliartritis reumatoide y el lupus eritematoso diseminado, se presentan con mayor frecuencia en sujetos que expresan ciertos alelos de los genes HLA de clase II. Este tipo de asociación es bien conocida, especialmente en el caso de la diabetes insulinodependiente. Dicha enfermedad está asociada a ciertos alelos del gene que codifica para la cadena ß de la molécula HLA-DQ. Se ha podido demostrar que la enfermedad era frecuente en los sujetos que no tenían el ácido aspártico en posición 57 en la cadena DQß. En forma inversa, el hecho de que la cadena DQß tenga al ácido aspártico en posición 57 en los dos alelos DQ, confiere una resistencia prácticamente completa a la autoinmunidad contra las células ß de los islotes de Langerhans. Un resultado idéntico se obtuvo en el ratón diabético NOD, el cual tiene siempre una serina en la cadena DQß en posición 57.

Este tipo de resultados tiene un interés doble :

- Un interés de tipo predictivo, ya que en las familias con riesgo se hace en efecto posible, por medio del estudio del fenotipo HLA (en conjunción con la búsqueda de anticuerpos

antiislotes), predecir el riesgo de desarrollar una diabetes; esta forma de enfocar el problema debería extenderse a otras enfermedades autoinmunes ;

- Un interés teórico, ya que esta asociación entre alelos HLA de clase II y una enfermedad autoinmune sugiere que la estructura de estas moléculas podría permitir o impedir el desarrollo de una respuesta autoinmune, o la génesis de una supresión. En efecto, todo antígeno debe estar físicamente asociado a una molécula del HLA para ser reconocido por el receptor específico de un linfocito T. La modificación de estructura de una molécula de HLA puede hacer posible (o imposible) el reconocimiento de este antígeno y la activación de un linfocito T helper, citotóxico o supresor. Hay varios mecanismos , ya que la asociación entre HLA y enfermedad autoinmune puede ser dominante, (un solo alelo basta para la predisposición, por ejemplo en el lupus), que es el caso más frecuente, o recesivo (para ésto son necesarios dos alelos particulares, por ejemplo en la diabetes).

La asociación genética puede hacerse, sin embargo, con otros genes del HLA:

- con moléculas de clase I (HLA A, B, y C) del HLA: la espondilartritis anquilosante está asociada al HLA B27; puede tratarse aqui también de la presentación de un antígeno por el HLA B27 o de una reacción cruzada entre HLA B27 y antígenos bacterianos (Klebsiella , Yersinia) que comparten una secuencia protídica con HLA B27;

- con genes del complemento: los factores C2 y C4 son codificados en la misma región (HLA); un déficit parcial o completo de estos factores predispone a la ocurrencia de lupus.

Varias hipótesis pueden explicar esta asociación;

- con otros genes que pueden estar implicados : la linfoquina TNF (TNF å y ß) tiene también sus genes situados en esta región (HLA); sucede que el ratón NZB/NZW, que desarrolla una enfermedad lúpica , tiene un defecto parcial de producción de TNF å ; este ratón tiene una predisposición genética al lupus, uno de cuyos componentes segrega con el HLA y podría estar ligado al gene que codifica el TNF å ; el inóculo de TNF å a esos

ratones, retarda además la ocurrencia de la nefritis lúpica.

Existen factores de predisposición genética a las enfermedades autoinmunes , que no están asociados al HLA. Se estima que aproximadamente la mitad de los factores genéticos que predisponen a la diabetes insulinodependiente no están ligados al HLA . Otros genes asociados a la respuesta inmune, tal como los genes que codifican las partes variables de las inmunoglobulinas podrían estar implicados.

Ciertamente, los factores genéticos no son suficientes. Se sabe también que un gemelo verdadero no desarrollará necesariamente, una enfermedad autoinmune desarrollada por su gemelo.

Sin duda, hay numerosos factores ambientales que intervienen , los cuales son poco conocidos. El encuentro de microorganismos que tienen algunos constituyentes idénticos, o que se aproximan a autoantígenos o a antígenos capaces de provocar una reacción inmunopatológica, es verdaderamente determinante. Hemos visto varios ejemplos posibles de esto: adenovirus y gliadina,

antígeno de Klebsiella y Yersinia y HLA B27.

Probablemente, las hormonas sexuales juegan un papel importante, puesto que muchas enfermedades autoinmunes son más frecuentes en la mujer que en el hombre (lupus, tiroiditis); sin embargo, la relación causal no es conocida.

Conclusión

No existe solamente uno, sino numerosos mecanismos que provocan la ocurrencia de enfermedades autoinmunes. Estas son polifactoriales y asocian, sin duda, elementos de predisposición genética y factores ambientales (estímulos antigénicos, en particular). Hasta ahora son pocos los factores que han sido ya identificados .

Sin embargo, nuestra creciente comprensión de la fisiopatogenia abre nuevas perspectivas terapéuticas.

A los agentes inmunosupresores clásicos viene a añadirse la ciclosporina A, como agente inhibidor de la activación de los linfocitos T. La importancia de esta sustancia en la diabetes ha sido demostrada.

Numerosos modelos experimentales indican la posibilidad de bloquear, a veces de manera duradera, la posibilidad de ocurrencia de ciertas enfermedades autoinmunes con ayuda de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la molécula CD4 de los linfocitos T, que reconoce el antigeno asociado a las moléculas del HLA de clase II, o contra estas últimas moléculas (lupus del ratón NZB/NWZ y diabetes).

Hemos constatado que el inóculo de TNF á al ratón NZB/NZW retarda la nefritis lúpica.

La administración de anticuerpos antiinterferon gamma tiene el mismo efecto en este ratón. Se trata de primicias para una manipulación cada vez más fina de respuestas inmunes aberrantes.

Se puede aún contemplar el uso de anticuerpos antiidiotípicos específicos, o de autoanticuerpos patógenos, o mejor aún, la vacunación como medio de prevención. Esto se puede hacer , ya sea por medio de un antígeno desencadenante, (ejemplo de la utilización de un péptido de una proteína de microbacteria, la

cual induce una artritis autoinmune en el ratón; o la vacuna con ese péptido que protege contra la artritis) , o por medio de la inducción de clones T supresores, por inóculo de pequeñas cantidades de linfocitos T, capaces de provocar la encefalomielitis alérgica experimental.

Notas bibliográficas

1. Lorenz RG, Allen PM. Direct evidence for functional self protein/IA molecule complexes in vivo. Proc Natl Acad Sci 1988 ; 85 : 5220-3.
2. Seigneurin JM, Guilbert B, Bourgeat MJ *et al.* Polyspecific natural antibodies and autoantibodies secreted by human lymphocytes immortalized with Epstein-Bar virus. Blood 1988 ; 71 : 581-5.
3. Cohen IR. Regulation of autoimmune disease : physiological and therapeutic. Immunol Rev 1986 ; 94 : 5-22.
4. Oldstone MBA. Molecular mimicry and autoimmune disease. Cell 1987 ; 50 : 819-20.
5. Klinman DM, Steinerg AD. Systemic autoimmune disease arises from polyclonal B cell activation. J Exp Med 1987; 165 : 1755-60.
6. Chen PP, Albrandt K, Okida NK *et al.* Genetic basis for the cross-reactive idiotypes on the light chains of human IgM anti IgG autoantibodies. Proc Natl Acad Sci 1986 ; 83 : 8318-22.
7. Schlomchik MJ, Marshak-Rothstein A, Wolfowicz CB *et al.* The role of clonal selection and somatic mutation in autoimmunity. Nature 1987 ; 328 : 805-11.
8. Diamond B, Scharff MD. Somatic mutation of the T15 heavy chain gives rise to an antibody with autoantibody specificity. Proc Natl Acad Sci 1984 ; 81 : 5841-4.
9. Burdette S, Schwartz R. Idiotypes and idiotypic networks. N Engl J Med 1987 ; 317 : 219-24.
10. Botazzo GF, Toddi I, Mirakian R *et al.* Organ-specific autoimmunity. A 1986 overview. Immunol Rev 1986 ; 84 : 137-70.
11. Jacob O, McDevitt HO. Tumor necrosis factor α in murine autoimmune lupus nephritis. Nature 1988 ; 331 : 356-8.
12. Caspi RR, Roberge FG, Nussenblatt RB. Organ-resident, non lymphoid cells suppress proliferation of autoimmune T-helper lymphocytes. Science 1987 ; 237 : 1029-32.
13. Strominger JL. Biology of the human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) system and a hypothesis regarding the generation of autoimmune diseases. J Clin Invest 1986 ; 77 : 1411-5.
14. Todd JA, Bell JI, McDevitte HO. HLA DQβ gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. Nature 1987 ; 329 : 599-604.
15. Knight JG, Adams DD. Three genes for lupus nephritis in NZB/NZW mice. J Exp Med 1978 ; 147 : 1653-9.
16. Wofsy D, Seamen WE. Reversal of advanced murine lupus in NZB/NZW for mice by treatment with monoclonal antibody to L3T4. J Immunol 1987 ; 138 : 3247-53.
17. Boitard C, Bendelac A, Richard MF *et al.* Prevention of diabetes in non obese diabetic mice by anti IA monoclonal antibodies : transfert of protection by splenic T cells. Proc Natl Acad Sci 1988 ; 85 : 9719-23.
18. Jacob CO, Van der Meide PH, McDevitt HO. In vitro treatment of (NZBxNZW) F1 lupus-like nephritis with monoclonal antibody to interferon α. J Exp Med 1987 ; 166 : 798-803.
19. Van Eden W, Thole JER, Van der Zee R *et al.* Cloning of the mycobacterial epitope recognized by T lymphocytes in adjuvant arthritis. Nature 1988 ; 331 : 171-3.

CAPITULO 4

Lupus eritematoso sistémico

Anne-Marie Prieur*, Claude Griscelli*

El lupus eritematoso sistémico (LES) es uno de los prototipos de las afecciones autoinmunes en el hombre. Su etiología es desconocida, pero parece ser el resultado de la conjunción de varios factores genéticos, hormonales, infecciosos e inmunológicos o ambientales. El LES en edad pediátrica inicia antes de los 15 años en el 20% de los casos.

De igual manera que en el adulto, la enfermedad es de expresión difusa aunque polimorfa , y afecta de manera variable a numerosos órganos. Su pronóstico que antes era muy reservado, resulta aún preocupante, pero ha mejorado mucho debido a los progresos hechos, tanto en los medios de diagnóstico como terapéuticos.

---

* Hôpital des Enfants-Malades, INSERM U132, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.

I. Factores predisponentes

Esta enfermedad es muy poco frecuente en el niño pequeño; la edad de mayor incidencia se sitúa en el curso de la segunda década de vida *(fig. 4.1)*. La predominancia en mujeres es evidente en todas las series [7,13, 17, 18, 31, 33, 34, 44, 45], y en una serie personal *(fig. 4.1)*. Los sujetos de raza negra parecen ser más susceptibles [22, 43]. Una incidencia familiar es frecuentemente señalada [2,25]. Aún en casos ajenos al LES neonatal, la ocurrencia de LES en el niño, está en correlación con manifestaciones autoinmunes maternas [26]. Cierto terreno inmunológico, como un déficit del complemento, favorecen la ocurrencia de un lupus, especialmente los déficits de C4 o C2 [36].

Algunos autores han descrito una deficiencia de la función fagocitaria que puede favorecer un sindrome lúpico [27], particularmente en ciertas madres portadoras de la enfermedad granulomatosa crónica . Una asociación con el grupo tisular

HLA-DRw3 ha sido señalada [39]. Ciertos individuos, llamados "acetiladores lentos", son sensibles a ciertas drogas lupógenas [38, 41].

Finalmente, algunas anomalías cromosómicas como la del síndrome de Klinefelter, podrían favorecer la aparición de síndromes lúpicos en sujetos de fenotipo masculino [35].

Figura 4.1 Edad de inicio y repartición según el sexo de 40 niños afectados de LES

II. Signos clínicos iniciales y criterios diagnósticos

La American Rheumatism Association (ARA) ha propuesto una lista de criterios para el diagnóstico del LES [42].

Aunque fueron establecidos en adultos, son adaptables a niños. (tabla 4.1). De los once criterios estudiados, la presencia de cuatro criterios como mínimo permite el diagnóstico con un 96% de sensibilidad y un 96% de especificidad, contrario a otras afecciones inmunológicas de componente autoinmune, como la artritis reumatoide, la esclerodermia, las conectivitis mixtas, etc. [42].

Cuadro 4.I Criterios para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (ARA 1982)

1. Eritema facial
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Ulceración bucal
5. Artritis
6. Proteinuria 0.5 g/24 h
7. Crisis convulsivas o trastornos siquicos
8. Derramamiento pleural o pericárdico
9. Anemia hemolítica , leucopenia, linfopenia o trombopenia
10. Anticuerpos anti-DNA, o anti-Sm, o células LE, o falsos VDRL
11. Presencia de ANA

Hemos comparado los signos clínicos de inicio, observados a partir de los datos de la literatura disponible, con una serie de 40 niños estudiados en el departamento de pediatría del Hospital Enfants-Malades (tabla 4.II)

Cuadro 4.II Signos reveladores del lupus eritematoso sistémico en niños (en porcentajes)

	Literatura [7, 13, 15, 17, 18, 31, 33, 34, 44,45]	Nuestra serie (40 pacientes)
Fiebre	72	50
Signos articulares	78	42
Signos cutáneos	64	65
Esplenomegalia	32	22
Hemorragias	25	7
Factores antinucleares	92	100
Anticuerpos anti-ADN	100	97
CH50 disminuido	83	55
Anemia (Hb 10 g %)	65	33
Leucopenia (4 000 mm^3)	36	15
Trombocitopenia (100 000^3)	19	9
Disturbios de hemostasia	53	13

A. SIGNOS CLINICOS EVOCADORES

En más de la mitad de los casos, la asociación de fiebre con signos cutáneos y manifestaciones articulares, debe evocar el diagnóstico, y motivar que se agoten todos los medios posibles para llegar a confirmarlo.

* La *fiebre* es de aspecto variable, es irregular y se acompaña con frecuencia de una alteración del estado general.

* Los *signos* cutáneos están constituidos típicamente por la máscara lúpica, es decir, un eritema de la cara que afecta la base de la nariz y de las mejillas, en forma de alas de mariposa. Tiene aspecto escamoso y papular y puede ulcerarse. Otras zonas pueden estar afectadas: partes expuestas al sol (fenómeno de fotosensibilidad), máculas a nivel de las palmas de las manos, de las plantas de los pies y de los pulpejos , debidas a una vasculitis que puede llegar hasta la necrosis. Existe a veces un síndrome de Raynaud. No es extraño encontrar alopecia.

* *Los signos articulares* , muy frecuentes, se manifiestan a menudo por artralgias difusas, a veces auténticas artritis, que atacan sobretodo las pequeñas articulaciones distales.

* *La existencia de esplenomegalia y de adenomegalia* no es excepcional en niños, y se encuentra en 15 a 70% de los casos, según los autores.

B. SIGNOS CLINICOS ENGAÑOSOS

En ciertos casos, las manifestaciones clínicas iniciales no son tan típicas. La existencia de una localización visceral en primer plano puede inducir a errores. Sin embargo, una afección renal súbita es relativamente típico y debe impulsar a buscar los signos biológicos característicos. Son menos evocadores otros signos, como manifestaciones neurológicas, afección cardíaca (pericarditis) o afección pulmonar, e inclusive signos hematológicos autoinmunes (citopenia única o bicitopenia) , dentro de un contexto clínico pobre. Estas diferentes

manifestaciones están consideradas como complicaciones evolutivas en ciertos casos.

III. Exámenes de laboratorio

Son característicos y permiten confirmar o establecer el diagnóstico.

A. EXAMENES DE LABORATORIO NO ESPECIFICOS

La aceleración de la velocidad de sedimentación y la hipergamaglobulinemia policlonal son prácticamente constantes. Existe un hecho particular en el curso del LES : no hay hiperfibrinemia.

B. EXAMENES DE LABORATORIO TIPICOS

Los otros exámenes de laboratorio son característicos y son reflejo del proceso autoinmune.

1. Signos hematológicos

- La anemia, a veces inflamatoria y modesta, puede ser hemolítica y profunda , debida a la presencia de anticuerpos detectados por el test de Coombs. Los síntomas hemorrágicos pueden agravarla.

- La leucopenia es un signo simple, pero de importancia capital para orientar las investigaciones. Ataca los polinucleares y los linfocitos. Está ligada a la presencia de autoanticuerpos, en particular, de los anticuerpos antilinfocitos [32].

- Una trombocitopenia puede estar presente en cierto porcentaje de casos y está ligada a la presencia de anticuerpos antiplaquetas.

- Una pancitopenia de origen central con aplasia medular confirmada por el mielograma, es rara y está, sin duda, ligada a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra las propias células medulares.

2. Los autoanticuerpos

- Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes casi constantemente, en un título de dilución sérica frecuentemente

elevado (1/100). Son de especificidad anti-ADN, especialmente anti-ADN nativo, encontrados, sea por método radioinmunológico, (técnica de Farr), o por técnica de inmunofluorescencia sobre un flagelado, la *Crithidia luciliae*.

Otras especificidades de esos ANA pueden ser encontradas, dirigidas especialmente contra los antígenos solubles de tipo Sm.

Estas técnicas de búsqueda de anticuerpos antinucleares son preferibles a la búsqueda de células LE, técnica de interpretación delicada y actualmente abandonada.

- Los anticuerpos antielementos figurados de la sangre, responsables de las citopenias, deben ser buscados sistemáticamente.

- Los anticoagulantes circulantes no se traducen forzosamente en signos hemorrágicos, sino, a veces, por trombosis (la de los senos cavernosos, por ejemplo, responsable de una erección dolorosa). Con más frecuencia existen anticuerpos que inhiben la protrombinasa [23]. Han sido descritos casos excepcionales de

síndrome de Willebrandt adquirido [16]. Su presencia está relacionada con falsas serologías sifilíticas positivas y con la presencia de anticuerpo anticardiolipinas [5].

- Los factores reumáticos, anticuerpos anti-IgG de tipo IgM, detectados por la reacción al látex, o la de Waaler-Rose, están presentes en un 25% de los casos. Pueden ser hallados otros anticuerpos antiinmunoglobulinas como los anti IgA.

3. Los complejos inmunes

La presencia de complejos inmunes constituídos por anticuerpos anti-ADN y ADN , es responsable de la mayor parte de las manifestaciones viscerales. En el suero, éstos se traducen por la presencia de complejos inmunes hallados por medio de diversas técnicas (PEG o fijación del C1q) o por la presencia de crioglobulinas mixtas. La reducción de la actividad del complemento total del suero, así como de las fracciones C1q, C2, C3 y C4, está en relación con su consumo por parte de los complejos inmunes y refleja la actividad de la enfermedad. Con

frecuencia, la disminución de una de las fracciones del complemento, en especial de C2 y C4, puede estar ligada a un déficit familiar heterocigota, el cual debe investigarse cuando su título no sube lo suficiente bajo tratamiento.

IV. Localización en órganos

Esta puede inaugurar la enfermedad o aparecer en cualquier momento de la evolución (*tabla 4 III*).

Cuadro 4.III Localización clínica en el curso de la evolución (en 40 casos)

	Número de casos	Porcentaje
Cutánea	37	92.5
Renal	34	85
Articular	24	60
General	21	52.5
Reticuloendotelial	21	52.5
SNC	16	40
Pleuropulmonar	12	30
Cardíaca	12	30

A. MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS

Su frecuencia es difícil de evaluar, ya que estas manifestaciones se revelan solamente por medio del

electroencefalograma (ondas lentas difusas) [6]. Las manifestaciones clínicas patentes, se observan en un 18 a 20% de los casos.

Con mayor frecuencia, se trata de afecciones del sistema nervioso central, y pueden ser : crisis convulsivas no asociadas a hipertensión arterial , síndrome coreico, manifestaciones siquiátricas agudas o crónicas, (estados depresivos, maníacos, confusionales) que pueden plantear el problema de una posible contribución de la corticoterapia a estos síntomas. Con menor frecuencia, se observan manifestaciones neurológicas de tipo periférico. Su mecanismo etiológico es variable, puede ser inmunológico [47] o relacionado con vasculitis o con trombosis vasculares. Estos signos son transitorios, a veces difíciles de controlar con las terapias y, en general, no dejan ninguna secuela cuando responden al tratamiento.

B. MANIFESTACIONES CARDIACAS Y PULMONARES

La afección cardíaca puede afectar las tres túnicas. La pericarditis es la más frecuente, asociada a menudo a un

derrame pleural. Las miocarditis son escasas y su traducción más frecuente es eléctrica. Finalmente, si aparece un soplo cardíaco que manifieste la afección valvular, es evocada la clásica endocarditis de Libman-Sachs.

El uso de la ecocardiografía permite analizar mejor estas lesiones. Las localizaciones pulmonares específicas son raras . Frecuentemente se trata de infecciones intercurrentes que pueden asumir un carácter de gravedad no habitual en estos niños cuyas reacciones inmunitarias están disminuidas.

Las afecciones vasculares, esencialmente las de tipo flebitis , son también posibles.

C. AFECCION DIGESTIVA

Esta afección raramente es severa. Puede manifestarse por úlceras mucosas relacionadas con los fenómenos vasculares, los cuales pueden ser mejorados por el tratamiento . Pueden ser observadas afecciones pancreáticas y sobre todo hepáticas.

D. MANIFESTACIONES ENDOCRINAS

Las más frecuentes, que pueden haber precedido la ocurrencia del LES , son: las tiroiditis autoinmunes, la diabetes por producción de anticuerpos antiinsulina (aparte de cualquier problema de glicorregulación inducida por los corticoides) y las perturbaciones del ciclo menstrual.

Con respecto a esto, señalamos la importancia de una contracepción adaptada en las adolecentes. Estas pacientes deben ser informadas igualmente sobre el riesgo de un futuro embarazo, y éste debería estar bajo el control estricto de un grupo especializado.

E. MANIFESTACIONES RENALES

Su frecuencia varía, según los autores, de un 38 a un 100%. [17, 45]. Cuando la biopsia renal es efectuada, con un examen por inmunofluorescencia, la frecuencia de la afección renal se eleva, aún en ausencia de signos clínicos urinarios. El problema de indicar o no una biopsia renal, no es fácil ya que, si bien el

tener que hacerla parece indiscutible ante signos clínicos y biológicos, ésta es más difícil de proponer en ausencia de signos reveladores.

1. Nefropatía lúpica

Se expresa clínicamente de muy diversas maneras : La tabla 4.1 indica la frecuencia de los signos clínicos observados en una serie de 40 pacientes. Generalmente los signos renales son observados durante el primer año de evolución.

- La presencia de una hematuria se observa en 2/3 de los casos, asociándose a una proteinuria de intensidad variable.

- La proteinuria es a menudo sintomática de un síndrome nefrótico, asociado a un síndrome nefrítico en la mayoría de los casos; es decir, a una hematuria, hipertensión arterial y, a veces, insuficiencia renal aguda.

- La insuficiencia renal aguda no es rara al inicio, con elevación de la uremia y de la creatinemia. Esta es observada en la mitad de los casos de nuestra serie y , dichosamente, es con frecuencia reversible bajo tratamiento.

Cuadro 4.IV Signos renales en 40 niños afectados de lupus eritematoso sistémico.

		Número de casos	*Porcentaje*
Ausencia		6	15
Hematuria	10 000/min	25	60
Proteinuria		32	78
Insuficiencia renal		21	52
Síndrome nefrótico		16	38
Hipertensión arterial		19	47

2. Examen anatomopatológico

Este es estudiado con precisión en numerosas series [1, 3, 13, 15). Las lesiones observadas en nuestros enfermos son mencionadas en la tabla *4.V.* La clasificación utilizada es propuesta por R. Habib y M. Levy [19]. Pueden ser distinguidas tres categorías principales :

- Lesiones mínimas, focales o mesangiales: en algunos casos, no hay lesiones glomerulares visibles al microscopio óptico (lesiones mínimas). Por otra parte, puede ser observada una proliferación focal de las células mesangiales . Esta puede llegar a una proliferación mesangial difusa, de moderada importancia. En estas tres formas anatomopatológicas, el daño de las membranas

basales glomerulares es discreto y el carácter focal (o irregular) de la proliferación celular mesangial es particular. Sin embargo, el estudio de las biopsias renales bajo inmunofluorescencia, muestra depósitos granulares (con mayor frecuencia mesangiales) de IgG , asociados en menor proporción a depósitos de IgM y de IgA, de C3 y C1q.

Con poca frecuencia son encontrados esos depósitos a lo largo de las membranas basales glomerulares. A veces, algunos depósitos granulosos son encontrados a lo largo de las basales tubulares. El examen al microscopio electrónico muestra los mismos depósitos densos en el mesangio, asociados a un aumento del material mesangial y a una proliferación celular mesangial con carácter focal.

_ Glomerulonefritis proliferativa difusa : esta lesión está caracterizada, en microscopía óptica , por una proliferación más o menos intensa y difusa de las células mesangiales, endoteliales y aun epiteliales, que lleva a la formación de semi-lunas epiteliales. Las membranas basales están

engrosadas con un aspecto de "wire loop". Existe, con frecuencia, una infiltración de glomérulos por polinucleares, trombos capilares, cuerpos de hematoxilinas y residuos nucleares. Las lesiones túbulointersticiales se caracterizan por imágenes de atrofia tubular, edema intersticial e infiltración linfocitaria.

La pared de los grandes vasos sanguíneos puede mostrar aspectos de necrosis fibrinoide , y son frecuentes algunos infiltrados perivasculares. Dentro de esta variedad anatómica, los depósitos de inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA y de complemento (C3 y C1q) no son ya solamente mesangiales, sino que difunden a lo largo de las membranas basales, en posición subendotelial y, raramente, subepitelial. Al microscopio electrónico, es evidente el engrosamiento de las membranas basales por los depósitos de inmunoglobulinas.

- Glomerulonefritis extramembranosa : En este caso, en microscopía óptica , la proliferación celular está ausente o es mínima en los glomérulos. No se encuentra necrosis fibrinoide ni semiluna epitelial. La lesión característica es un engrosamiento difuso y homogéneo de las membranas basales

glomerulares. Bajo inmunofluorescencia, las membranas basales están bordeadas por depósitos regulares, extramembranales, de IgG globulinas, de C3 y de C1q.

En el microscopio electrónico, el aspecto caracteristico de la glomerulonefritis extra membranosa es encontrado por la presencia de depósitos densos sobre el lado epitelial de la membrana basal, ambos rodeados por expansiones de la membrana basal, tomando aspecto de mazo .

Varios estadios pueden ser descritos con una inclusión progresiva de los depósitos en el seno de la membrana basal.

Cuadro 4.V Lesiones renales de lupus eritematoso sistémico observadas en 40 niños.

	Número de casos	Porcentaje
Glomerulonefritis mesangial	7	17
Glomerulonefritis segmentaria y focal	8	20
Glomerulonefritis proliferativa difusa	11	28
Glomerulonefritis extramenmbranal	6	15
Lesiones glomerulares escleróticas	2	5
Ausencia de biopsia	7	17

3. Pueden ser establecidas algunas correlaciones clínicas y anatómicas

La existencia de una proteinuria y de una hematuria es muy frecuente cuando existen lesiones mínimas focales o mesangiales. Una proteinuria elevada, un síndrome nefrótico, insuficiencia renal e hipertensión arterial, son observados en las glomerulonefritis proliferativas difusas.

Son más raras las glomerulonefritis extramembranosas, que se manifiestan sobretodo por una hipertensión arterial y, también, por una proteinuria con síndrome nefrótico sin hematuria.

V. Diagnóstico y alcances de la enfermedad

A. EN SUS INICIOS

Diversos diagnósticos serán evocados, según sea la predominancia de uno u otro síntoma, y éstos serán relacionados con la enfermedad lúpica, ante la evidencia de signos biológicos específicos. De esta manera, cuando predominen los signos articulares, las posibilidades de que se trate de una fiebre reumática o bien de una artritis crónica juvenil, pueden

llegar a ser tema de discusión . La presencia de un síndrome neurológico súbito, como una corea, puede confundir. Una anemia hemolítica o una púrpura trombocitopénica imponen, entre otras cosas , la investigación de un terreno lúpico.

El lupus discoide, de localización cutánea, se puede difundir de manera secundaria, en particular después de una exposición solar.

B. SINDROME LUPICO NEONATAL

Se ha publicado durante los últimos años una vasta literatura sobre este tema. [29]. Este síndrome plantea el problema de la transmisión materno-fetal de una patología autoinmune materna, en la cual la pareja madre/feto lleva a cabo una situación más o menos experimental, para el estudio de la inducción pasiva de una enfermedad del feto , por transferencia transplacentaria de autoanticuerpos de isotipo IgG [10].

El síndrome lúpico neonatal se manifiesta bajo dos aspectos: sea por manifestaciones que implican un riesgo vital, por el

hecho de afectar anatómicamente los tejidos del corazón, o por manifestaciones transitorias, debidas a la presencia de los anticuerpos transmitidos como signos cutáneos y/o citopenias. Los signos cardíacos que parecen afectar más frecuentemente a niños varones [24] presentan a menudo bloqueo congénito . Este riesgo es particularmente elevado en mujeres que tienen un título elevado de anticuerpos anti-Ro (SSA), sean o no sintomáticas [37]. Ha sido demostrado, que los tejidos cardíacos de sus hijos contenían una fuerte concentración de antígeno Ro (SSA) [46].

El septum es fibroso y está infiltrado por células inflamatorias mononucleadas. El suero de las madres de recién nacidos afectados por bloqueo congénito reacciona con una proteína de peso molecular de 48 Kd [21] ; una proteína de 50 Kd que reacciona con anticuerpos anti La (SSB) es más abundante en los tejidos cardíacos de recién nacidos [28]. Las otras manifestaciones, ya sean cutáneas, hematológicas, y aun sistémicas [24], desaparecen a los seis meses, aproximadamente. Los signos cutáneos pueden verse mejorados por la fototerapia indicada para una ictericia neonatal.

C. LIMITES NOSOLOGICOS

Los límites nosológicos, con otras conectivitis en niños , pueden, igualmente, ser tema de discusión . Esto no se hace tanto en las poliartritis inflamatorias, las esclerodermias y las dermatomiositis, cuyo cuadro clínico es generalmente diferente, sino más bien en el caso de las conectivitis mixtas (síndrome de Sharp), que asocian sobre todo manifestaciones articulares y un síndrome de Raynaud.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones biológicas que muestran la presencia de un factor antinuclear en el suero, con títulos muy elevados , que llegan a veces hasta 1/1 000 000, ofreciendo un aspecto moteado en examen por fluorescencia , que no revela la naturaleza anti-ADN de este anticuerpo, sino su naturaleza anti-RNP.

El pronóstico es variable, la evolución puede llevarse a cabo . con afecciones viscerales. La autonomía de este síndrome es puesta en duda por ciertos autores que la consideran como una variante del LES.

El LES puede desarrollarse igualmente en ciertos terrenos de constitución. La frecuencia de los déficits de IgA parece más

elevada en los LES que en las poblaciones normales. Sin embargo no es posible afirmar que esos déficits sean secundarios a la enfermedad lúpica, si no hubo control antes de la enfermedad. Los casos en que haya restauración de un déficit de IgA durante la remisión, permiten afirmar esta hipótesis.

VI. Pronóstico y evolución

El pronóstico del LES en el niño está estrechamente ligado a la existencia de una afección renal. Esta enfermedad, que era catastrófica antes de la utilización de corticoides en dosis suficientemente elevadas, muestra curvas de sobrevivencia que indican un 100% de casos favorables en un período de 5 años, cuando no hay afección renal, y de 89% si esta afección existe [1]. La figura *4.2* indica nuestra experiencia personal y muestra claramente que el número de pacientes en recaída , retrocede con el tiempo y se vuelve nulo luego de 5 años.

El número de lupus aún activos es de aproximadamente un 25% en un período de 5 años, en tanto que el número de enfermos bien controlados alcanza un 75%.

Figura 4.2 Evolución del LES en el último examen a 40 niños.

C: enfermedad controlada A: enfermedad activa R: rebrote de la enfermedad

Nuestros resultados son en todo comparables con los de otras series publicadas recientemente. (*Tabla 4.VI)*

Cuadro 4.VI Pronóstico del lupus eritematoso sistémico.

	1981 *Gran Bretaña* *[7]*	1983 *Estados Unidos* *[18]*	1985 *Francia* *(nuestra serie)*
Retroceso Promedio (años)	7.1	8.8	5.2
Número de casos	42	55	40
Enfermedad controlada	19 (45%)	17 (31%)	25 (68%)
Actividad moderada	12 (28%)	21 (38%)	11 (32%)
Recaída	0	0	0
Defunciones	6 (14%)	9 (16%)	4 (10%)
Pacientes excluídos	5 (11%)	8 (15%)	0

La existencia de una nefropatía no necesariamente agrava el caso . La curación es posible y tiene secuelas nefrológicas variables. La glomerulonefritis proliferativa difusa es de pronóstico reservado, en tanto que las glomerulonefritis extramembranosas no evolucionan hacia la insuficiencia renal.

Las biopsias reiteradas son necesarias, con el fin de vigilar la evolución y la influencia de las decisiones terapéuticas.

La vigilancia biológica permite detectar un posible riesgo de afección visceral, aun antes de que se presenten los signos clínicos.

El descenso en los niveles de C3 parece ser el estigma biológico que debe hacer temer un rebrote evolutivo, o una localización visceral [40]. En cambio, la persistencia de anticuerpos anti-ADN no necesariamente tiene significancia peyorativa [9, 30].

El fallecimiento ocurre sobre todo en el curso del primer año de evolución. Sus causas son , en orden decreciente de frecuencia: la afección renal, las infecciones, la afección neurológica, la insuficiencia cardíaca y una vigilancia médica insuficiente.

VII. Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico. El objetivo del tratamiento es el de romper el círculo inmunológico responsable de la autoinmunidad. No existe un protocolo estricto, y los diversos grupos pediátricos especializados pueden tener una metodología variable. Existen sin embargo reglas generales, que se adaptan a cada caso particular. El tratamiento no solamente deberá ser eficaz, sino también limitar los efectos iatrógenos, desdichadamente difíciles de evitar en ciertos casos.

Los medicamentos utilizados están representados esencialmente por los corticoesteroides, por vía general. Las posologías son más elevadas en el niño que en el adulto, del orden de 2 o 3 mg/kg/24h de prednisona o equivalente. La posología será disminuída con regularidad , cuando sea obtenida una remisión clínica y biológica. Esta remisión debe ser controlada basándose en la normalización de las actividades ligadas a los compuestos del complemento, de preferencia al de los anticuerpos anti-ADN. Podrá ser intentado un tratamiento discontinuo, día alterno , debido al retraso en el crecimiento

ligado a la prescripción continua de corticoesteroides en niños. Esto, sin embargo puede favorecer la aparición de recaídas, si es instaurado de manera demasiado precoz. Esta modalidad de administración, generalmente se contempla hasta despúes de un año de tratamiento continuo, por lo menos. El tratamiento durará varios años en la mayoría de los casos. Un régimen dietético estrictamente exento de sodio , hiperprotéico, hipoglucídico y controlado en calorías, permitirá limitar las complicaciones "cushingoides", todavía observadas con demasiada frecuencia en la corticoterapias de largo plazo.

En los lupus de actividad moderada, hay quienes preconizan el uso de antiinflamatorios no esteroides , asociados o no a una corticoterapia moderada.

En estas formas de la enfermedad, los antipalúdicos de síntesis pueden ser propuestos igualmente.

Por lo contrario, en las formas particularmente graves, con afección neurológica o renal severa, algunos utilizan perfusiones intravenosas lentas de dosis masivas de corticoides (20 mg/kg de metilprednisolona) [4, 11].

Estas perfusiones deben ser utilizadas con prudencia, pues han sido reportados efectos secundarios a veces importantes, como trastornos neurosíquicos transitorios, modificaciones metabólicas e inmunológicas, variaciones tensionales, y sobre todo infecciones. De igual forma , en estos casos algunos intercambios plasmáticos (plasmaféresis), pueden ayudar a atravesar una crisis [20]. Si se depura el organismo de los complejos inmunes patógenos, los resultados inmediatos pueden ser espectaculares, en particular en las afecciones neurológicas agudas [8,20]. No obstante las plasmaféresis no podrían ser continuadas mas allá de los períodos de emergencia visceral, debido a su dificultad de ejecución y a los riesgos que éstas suponen. Las plasmaféresis están siempre asociadas a las otras modalidades terapéuticas, en particular al tratamiento corticoide.

Se han propuesto numerosos tratamientos inmunosupresores asociados con los corticoides, particularmente en casos de localización visceral grave [7,13,18]. Los más utilizados han sido la ciclofosfamida, el clorambucil y la azatrioprina.

Los dos primeros implican riesgos importantes (esterilidad, riesgos mutágenos), y en su lugar, nosotros preferimos con frecuencia el tercero. La ciclosporina A ha sido intentada en adultos con resultados positivos [12]. La indicación de estos medicamentos siempre deberá ser sometida a discusión, pues sus efectos secundarios no son despreciables .

Las tablas *4.VII y 4.VIII* indican a título de ejemplo las modalidades terapéuticas utilizadas en los 40 pacientes estudiados de nuestro grupo. Las complicaciones de estos tratamientos están lejos de ser despreciables *(tabla 4.IX)*. La mayor parte de ellas están relacionadas con la corticoterapia: obesidad, osteoporosis, osteonecrosis, aplastamientos vertebrales, trastornos del crecimiento y opacidad del cristalino. Las estrías cutáneas, totalmente benignas en sí , son particularmente mal toleradas, desde el punto de vista sicológico, por estos pacientes.

Cuadro 4. VII Tratamiento en 40 niños afectados de lupus eritematoso sistémico.

	Número de casos	Porcentaje
Corticoides	40	100
Hidroxicloroquina	19	47.5
Clorambucil	12	30
Ciclofosfamida	11	27.5
Azatrioprina	6	15
Plasmaféresis	6	15
Bolus	6	15

Cuadro 4. VIII Asociaciones terapéuticas en 40 niños afectados de lupus eritematoso sistémico.

	Número de casos	Porcentaje
Corticoides	12	30
Corticoides + APS^{+}	7	17.5
Corticoides + IMMS^{++}	9	22.5
Corticoides + APS^{+} + IMMS^{++}	12	30

$^{+}$APS: antipalúdico de síntesis
$^{++}$ IMMS : Inmunosupresor

Cuadro 4.IX Complicaciones terapéuticas en 40 niños afectados de LES

	Número de casos	Porcentaje
Síndrome de Cushing	36	90
Osteoporosis	23	57.5
Obesidad	22	55
Anomalías de crecimiento*	17	48.5
Citopenia	19	47.5
Osteonecrosis	5	12.5
Retinotoxicidad	4	10
Compresión vertebral	2	5
Opacidad del cristalino	2	5
Cistitis hemorrágica	2	5
Infecciones (13 de ellas severas)	94	5

* en 35 enfermos

No hay regla fija para indicar el cese de la terapéutica.

Curiosamente, no existen en la literatura datos (hasta donde nosotros sabemos), que indiquen el porcentaje de casos con seguimiento , durante suficiente tiempo , en los cuales todo tipo de terapia haya podido ser suspendida. Tampoco se sabe cuántos de estos pacientes pueden llegar un día a vivir una vida completamente normal.

La enfermedad lúpica, como toda enfermedad crónica de larga duración , trae al niño y a quienes le rodean, serias perturbaciones sicológicas . Estas están ligadas, a la vez, a la enfermedad propiamente dicha y a los efectos terapéuticos, sobre todo a la obesidad causada por los corticoides. Será necesario establecer una confianza absoluta entre el médico, el enfermo, y su familia. La responsabilidad de tratar una afección tal, solamente se puede enfrentar de manera eficaz, si hay de por medio todo un equipo experimentado en problemas de enfermedades crónicas en niños.

El LES continúa siendo una enfermedad severa, a pesar de la mejora indiscutible de las tasas de sobrevida bajo un tratamiento bien conducido y vigilado.

lotas bibliográficas

1. Abeles M, Iruan JD, Weistein A *et al.* Systemic lupus erythematosus in the younger patients : survival studies. J Rheumatol 1980 ; 7 : 4.
2. Arnett FC, Hamilton RG, Reveille JD *et al.* Genetic studies of Ro (SSA) and La (SSB) autoantibodies in families with systemic lupus erythematosus (SLE) and primary Sjögren syndrome (SS). Arthritis Rheum 1988 ; 31 : S20 (abstract 50).
3. Bacri JL. Lupus érythémateux avec atteinte rénale. Corrélations anatomo-cliniques. Evolution. Séminaire de néphrologie pédiatrique. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris 2-3 avril 1979.
4. Barron KS, Person DA, Brewer EJ *et al.* Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. J Paediatr 1982 ; 101 : 137.
5. Bernstein ML, Salusinski-Sternbach M, Bellefleur M. Thrombotic and hemorragic complications in children with the lupus anticoagulant. Am J Dis Child 1984 ; 38 : 1132-5.
6. Bresnihan B, Oliver M, Grigor R *et al.* Brain reactivity of lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus with and without cerebral involvement. Clin Exp Immunol 1977 ; 30 : 333.
7. Caiero F, Michielson FM, Bernstein R *et al.* Systemic lupus erythematosus in childhood. Ann Rheum Dis 1981 ; 40 : 325-31.
8. Couillault G, Gouyon TB, Chalopin JM *et al.* Intérêt des échanges plasmatiques lors des complications neurologiques du lupus érythémateux disséminés chez l'enfant. Arch Fr Pediatr 1985 ; 42 : 41-3.
9. Davis P, Percy JS, Rusell A. Correlation between levels of DNA antibodies and clinical disease activity in SLE. Ann Rheum Dis 1977 ; 36 : 157.
0. De Smet M. Maternal autoimmune disease and the fetus. Arch Dis Child 1985 ; 60 : 794-7.
1. Fessel WJ. Megadose corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1980 ; 7 : 486.
2. Feutren G, Guerin S, Chatenoud L *et al.* The effects of ciclosporin in twelve patients with severe systemic lupus. *In* : Schindler RM, ed. Cyclosporin in autoimmune diseases. Berlin : Springer-Verlag, 1985 : 366-72.
3. Fish AJ, Blau EB, Westerb NG *et al.* Systemic lupus erythematosus within the first two decades of life. Am J Med 1977 ; 62 : 99.
4. Fox RJ Jr, McCuistrion CH, Schoch ED. Systemic lupus erythematosus association with previous neonatal lupus erythematosus. Arch Dermatol 1979 ; 115 : 340.
5. Garin EH, Donelly WH, Fennell RS III *et al.* Nephritis in systemic lupus erythematosus in children. J Pediatr 1976 ; 89 : 366.
6. Gazengel C, Prieur AM, Jacques C *et al.* Antobody induced von Willebrand syndrome. Inhibition of VIII VWP and VIII AGN with staring of VIII ANF by the autoantibody. Am J Hematol 1978 ; 5 : 355.
7. Girardet JP, Fontaine JL. Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant. A propos de 13 observations. Rev Pediatr 1978 ; 14 : 39.
8. Glodeh RS. Systemic lupus erythematosus in childhood. Clinical manifestations and improved survival in 55 patients. Clin Immunol Immunopathol 1983 ; 29 : 196.
9. Haaib R, Levy M. Contribution of immunofluorescence microscopy to the classification of glomerular diseases. *In* : Kincaid-Smith P, ed. Progress in glomerulonephritis. New York, John Wiley and Sons, 1979 : 189.
0. Johannesen A, Guitteberg J, Husby G. Plasma exchange in the treatment of severe, childhood onset SLE. Acta Paediatr Scand 1982 ; 71 : 347.
1. Karp SW, Roubey RAO, Winchester RJ *et al.* Recognition of a 48 Kd component by sera from mothers of offspring with congenital heart block (CCHB) in Western blot analysis. Arthritis Rheum 1988 ; 31 : S66 (abstract B40).
2. Kaskow RA, Masi AT. Age, sex and race effects on mortality from systemic lupus erythematosus in the United States. Arthritis Rheum 1978 ; 21 : 273-84.
3. Lee SL, Moth AB. Disorders of hemostatic function in patients with systemic lupus erythematosus. 1975 ; 4 : 21.
4. Lee LA, Weston WL. New findings in neonatal lupus syndrome. Am J Dis Child 1984 ; 138 : 233.
5. Lehman TJA, Curd JG, Zwaifler NJ *et al.* The association of antinuclear antibodies, antilymphocyte antibodies and C4 activation among the relatives of children with systemic lupus erythematosus. Preferential activation of complement in sisters. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 556.
6. Lehman TJA, Harley JB, Silverman E *et al.* Maternal antibodies to SSA/Ro correlate with early age of onset and with sex in childhood SLE. Arthritis Rheum 1988 ; 31 : S93 (abstract C78).
7. Levinsky RJ, Harvey BAM, Roberton DM *et al.* A polymorph bactericidal defect and lupus like syndrome. Arch Dis Child 1981 ; 51 : 382.
8. Litsey SE, Noonan JA, O'Connor WN *et al.* Maternal connective tissue disease and congenital heart block : demonstration of immunoglobulin in cardiac tissu. N Engl J Med 1985 ; 312 : 98-100.

29. Lockshin MD, Bonfa E, Elkon F *et al.* Neonatal lupus risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1988 ; 31 : 697-701.

30. Manent-Oucreuzet CH, Margulis Y, Kahn MF. Comparaison de la gravité et du taux d'anticorps anti-ADN natif dans le lupus érythemateux disséminé. Les lupus serodiscordants. Rev Rhum 1981 ; 48 : 705.

31. Meisun AG, Rothfield N. Systemic lupus erythematosus in childhood. Analysis of 42 cases, with comparative data on 200 adult cases followed concurrently. Pediatr 1968 ; 42 : 37.

32. Moretta A, Mingars MC, Santou D *et al.* Human T lymphocyte subpopulations : alterations in systemic lupus erythematosus. Scand J Immunol 1979 ; 10 : 223.

33. Morris MC, Cameron JS, Chantler C *et al.* Systemic lupus erythematosus with nephritis. Arch Dis Child 1981 ; 56 : 779.

34. Morris DG, Colon AR, Stickler GD. Systemic lupus erythematosus in children. The complex problems of diagnosis and treatment encountered in 101 such patients at the Mayo clinic. Clin Pediatr 1977 ; 16 : 774.

35. Ortiz Nuv C, Leroy EC. The coincidence of Klinefelter's syndrome and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1969 ; 12 : 241-6.

36. Pelner AP. Déficits immunitaires, auto-immunité et maladies systémiques. *In* : Kahn MF, Peltier AP, eds. Maladies dites systémiques. Paris : Flammarion-Médecine-Sciences, 2e ed, 1985 ; 572-92.

37. Ramsey-Goldman R, Hoh D, Deng JS *et al.* Anti SSA antibodies and foetal outcome in maternal systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1986 ; 29 : 1269-73.

38. Reidenberg MM, Levy M, Drayer DE *et al.* Acetylation phenotype in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1980 ; 23 : 569-70.

39. Scherak O, Smolen JS, Mayr WR. HLA DRw3 and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1980 ; 23 : 294-7.

40. Singsen BH, Bernstein BH, King KK *et al.* Systemic lupus erythematosus in childhood correlations between changes in disease activity and serum complement levels. J Pediatr 1976 ; 89 : 358.

41. Singsen BH, Fishman L, Hanson V. Antinuclear antibodies and lupus like syndromes in children receiving anticonvulsants. Pediatrics 1976 ; 57 : 529.

42. Tan EM, Cohen AS, Fries JF *et al.* Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 1271-7.

43. Tejani A, Nicastri AD, Chon-Juo Chen. Lupus nephritis in black and hispanic children. Am J Dis Child 1983 ; 137 : 481.

44. Wallace C, Schaller JG, Emery H *et al.* Prospective study of childhood systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1978 ; 21 : 599.

45. Walravens PA, Chase HP. The prognosis of childhood systemic lupus erythematosus. Am J Dis Child 1976 ; 130 : 929.

46. Wolin SL, Steitz JA. The Ro small cytoplasmic protein and its binding site on the Ro RNA's. Proc Natl Acad Sci USA 1984 ; 81 : 1996-2000.

47. Zvaifler NJ, Bluestein HG. The pathogenesis of central nervous system manifestation of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 286-5.

CAPITULO 5

Dermatomiositis infantil

Robert Dumas* , Franck Rejou*

La dermatomiositis es una vasculitis de la piel y de los músculos. Bohan y Peter consideran que establecer su diagnóstico es seguro, si las lesiones cutáneas características están asociadas con una afección muscular simétrica proximal de los miembros, elevación de las enzimas musculares, anomalías electromiográficas y lesiones inflamatorias o necróticas de los músculos [1].

La enfermedad es probable, si las lesiones cutáneas están asociadas únicamente con dos de los criterios precedentes. La polimiositis, mucho menos frecuente en el niño, no presenta signos cutáneos.

I. Epidemiología

Si se asocian los casos de dermatomiositis con los de polimiositis, en los Estados Unidos son detectados entre 1 y 7 nuevos casos por año y por millón de habitantes [2].

---

*Hôpital Saint-Charles, Service de pédiatrie, rue Auguste Broussonnet, 34000 Montpellier

En niños que viven en Estados Unidos, la dermatomiositis es de 10 a 20 veces más frecuente que la polimiositis [3]. La enfermedad es más frecuente entre los 4 y 5 años y entre los 45 y 64 años. La predominancia femenina es bien conocida y, en un estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos, la frecuencia es de 62 niñas por 28 niños [4]. En el adulto, la dermatomiositis frecuentemente es reveladora de una afección maligna. Esto sucede excepcionalmente en el niño, aunque hayan sido descritas dermatomiositis en niños, asociadas a hemoreticulopatías [5,6], a un tumor de ovario [7] o a un neuroblastoma [6].

II. Fisiopatología

La dermatomiositis es una enfermedad vascular difusa que interesa las pequeñas arterias, los capilares y las vénulas del tejido conjuntivo de la piel, de los músculos y del tubo digestivo [9, 10]. Las lesiones inicialmente se encuentran situadas en el endotelio vascular, según lo muestran los

estudios al microscopio electrónico [10,12]. Las células endoteliales contienen estructuras reticulotubulares, que sufren una inflamación citoplásmica; una proliferación endotelial de las arteriolas y de los capilares es común, con fenómenos de obliteración o de trombosis [9,12]. Las lesiones de las fibras musculares, las calcificaciones subcutáneas y las lesiones digestivas, pueden ser secundarias a la enfermedad vascular y de origen isquémico [13]. Los orígenes de esta afección continúan aún en el misterio. Se ha insistido sobre las anomalías inmunológicas de la dermatomiositis del adulto y del niño [14]. La frecuencia de HLA B8 está elevada de manera significativa en los niños norteamericanos afectados de dermatomiositis, pero esta predisposición genética no aparece en los niños de raza negra o en los niños sudamericanos [14,15]. Existe también [16,17] una predisposición de los niños portadores de DR3 hacia la dermatomiositis. Se sabe que los antígenos B8 y DR3 están asociados con frecuencia a enfermedades autoinmunes, como la dermatitis herpetiforme, la

miastenia, la diabetes mellitus, el sindrome de Sjogren y la enfermedad de Basedow [14].

En el adulto afectado de dermatomiositis o de polimiositis, ha sido evidenciado, por inhibición de la fijación del complemento, un anticuerpo activo sobre un antígeno nuclear, extraído del timo de ternero o Mi[18]. Se trata en realidad de una familia de anticuerpos, en que los más comunes son los anti-Jo1 (presentes en un 18% de los adultos afectados de polimiositis), el anti-rRNP, el anti-PM-Scl (o anti-PM1), el anti-PM2, el anti-ku [19]. El anticuerpo anti-Jo1 se asocia fácilmente al HLA DR3 [20] o a una neumopatía intersticial [21] e inhibe la histidina ARNt sintetasa [22]. Los estudios realizados en niños son menos concluyentes. En un estudio realizado en 89 niños afectados de dermatomiositis [23], se encontró un aumento significativo, (en comparación con niños testigo), de la frecuencia de los sujetos portadores de anticuerpos antinucleares (ANA) y de los anticuerpos anti-PM1 (o anti-PMScl). En otro estudio [24], realizado en 14 niños, la búsqueda de anti-Jo1 resultó negativa.

No es posible entonces comparar los resultados obtenidos en la dermatomiosítis y la polimiosítis en adultos, con los de la dermatomiosítis en niños [24].

En la dermatomiosítis infantil, el titulo del complemento sérico es normal, aunque sea encontrado en cantidad anormal en el suero de los derivados de C3d [14]. No se han comprobado anomalías en la proporción de los T auxiliares o de los T supresores [25], aunque la tasa de los linfocitos T se haya encontrado disminuída en 3 niños afectados de dermatomiosítis [26]. La proliferación de linfoblastos en presencia de fitohemoaglutinina (PHA), de concanavalina A (Con A) y de antígeno muscular es normal [27]. Se ha encontrado en adultos afectados de dermatomiosítis una linfocitotoxicidad contra las fibras musculares de pollo [28], pero esta investigación dio resultados negativos en niños [27]. Finalmente, la actividad citotóxica, dependiente de un anticuerpo de las células mononucleadas de niños afectados de dermatomiosítis, es normal, mientras que la actividad citotóxica natural (actividad de las células asesinas NK) está disminuída [29].

Considerados en conjunto , estos resultados son muy diferentes y discordantes de los observados en la dermatomiositis del adulto, y no ofrecen argumentos a favor de un posible origen inmunológico para esta enfermedad. La naturaleza de las lesiones endoteliales observadas podría sugerir un origen infeccioso, en particular, viral [30] .

El papel que juega el virus Coxsackie es tema de discusión desde hace varios años. Algunos estudios [31-33] permitieron en el pasado, aislar el virus Coxsackie en las deposiciones de los enfermos afectados de dermatomiositis. También se pudo observar una positivización de los títulos de los anticuerpos que neutralizan o fijan el complemento. En un trabajo reciente [30], se ha observado la frecuencia, en niños afectados de dermatomiositis, de una elevación de los anticuerpos neutralizantes contra las Coxsaquias B2 y B4. Además, en ratones [34] y perros [35], contaminados por ciertas cepas de virus Coxsackie, se observan síndromes cercanos a la dermatomiositis.

III. Aspecto clínico

El modo de inicio de la enfermedad puede ser agudo, con fiebre, erupción, mialgias y trastornos en la deglución. Con frecuencia es insidiosa, durante algunas semanas o meses , y se traduce en ese momento por una fatiga muscular. En su fase estacionaria , la enfermedad presenta con frecuencia signos generalizados (cuadro *5.1*), como astenia, fiebre y adelgazamiento.

Cuadro 5.1 Características de la dermatomiositis infantil. A propósito de 10 casos observados en la Clínica de enfermedades de Niños de Montpellier entre 1958 y 1982.

Sexo	7 niños/ 3 niñas
Modo de inicio	6 agudo/4 progresivo
Fiebre	7/10
Alteración del estado general	9/10
Edema liláceo periorbital	6/10
Afección muscular	10/10
Forma evolutiva en un solo brote	3/10
Evolución hacia la cura sin secuelas	4/10
Calcinosis	4/10

A. SIGNOS CUTANEOS

En la mayoría de los casos se presenta un eritema violáceo periorbital difícil de diferenciar de las lesiones del lupus eritematoso sistémico (*fig. 5.1*). En las superficies de

extensión de las articulaciones, se observa una atrofia epidérmica, telangiectasias y zonas de hiperpigmentación . A veces sobre las caras de extensión de las articulaciones metacarpofalángeas, se observa un eritema verrugoso hiperqueratósico (signo de Gottron). Una infiltración edematosa de la dermis y de la hipodermis, de consistencia firme y elástica, afecta con frecuencia el rostro, el cuello y las partes distales de los miembros. Es posible también una fotosensibilidad de las lesiones cutáneas .

Algunas lesiones de vasculitis difusa con ulceraciones digitales, o de la mucosa bucal, son observadas como en el lupus eritematoso. La evolución de las lesiones cutáneas está disociada de la evolución de los signos musculares. La infiltración edematosa disminuye bajo los efectos del tratamiento, pero las lesiones del rostro y de las caras de extensión de las articulaciones, en particular las de las manos, persisten durante meses.

Figura 5.1 Lesiones del rostro en la dermatomiositis

B. CALCIFICACIONES SUBCUTANEAS

Esta es una complicación frecuente, hallada en un 40 a 70% de los casos [37]. Su detección precoz es posible por medio de un estudio por ultrasonido [38]. Es posible que las calcificaciones subcutáneas se vean favorecidas por un tratamiento demasiado tardío [39]. Se hallan presentes sobre todo en las formas prolongadas y severas. Por lo general se sitúan en el punto de presión (codo, rodilla) y pueden conducir a una limitación de los movimientos articulares.

Su extensión a segmentos enteros de un miembro puede provocar una severa invalidez. Fenómenos inflamatorios de aspecto seudo infeccioso pueden preceder a la evacuación de una calcificación subcutánea (*fig 5.2*).

C. AFECCION MUSCULAR

Esta afección es proximal y simétrica. En sus inicios, a menudo se manifiesta a nivel de la cintura pélvica, como una dificultad para subir las escaleras. Las caídas son frecuentes en

niños pequeños. El examen clínico de estos niños muestra la lebilidad muscular de la cintura pélvica , con balanceo al :aminar, tendencia a la hiperlordosis, dificultad para pasar de a posición acostada a la posición sentada o de pie. El aspecto :línico se aproxima al de una distrofia muscular progresiva. La lebilidad se localiza también en la cintura escapular y/o la nusculatura cervical y luego se generaliza. La evaluación de la uerza muscular, por medio de pruebas, seguirá siendo uno de os criterios de vigilancia más importantes durante todo el lesarrollo de la enfermedad.

La afección de los músculos faringolaríngeos y de la musculatura esofágica es un criterio de gravedad. La aparición de trastornos en la deglución de líquidos, ronquera o disfagia son signos que anuncian una forma severa de la enfermedad . La afección de la musculatura esofágica sería observada en aproximadamente un 50% de las dermatomiositis infantil, si ésta se investigara por medio de un tránsito esofágico que

muestre la acumulación de Bario en la faringe y la motilidad anormal del esófago [14].

Figura 5.2 Calcificaciones subcutáneas del muslo en el curso de una dermatomiositis con dos años de evolución.

Como es natural, la afección de la musculatura respiratoria va a condicionar la presencia de anomalías en la ventilación , adecuadamente evidenciadas por una exploración funcional, que muestra un síndrome restrictivo en cerca del 80% de los casos [14].

Sin embargo, la afección visceral , aunque rara , es posible en la dermatomiositis.

Se puede detectar en adultos una neumopatía intersticial en la mitad de los casos, sea por medio de exploraciones ventilatorias que muestran un bloqueo alveolocapilar o por medio de imágenes radiológicas evocadoras de una fibrosis pulmonar localizada en la base [40]. La afección pulmonar existe

en niños [14,41] y puede conducir a complicaciones agudas, como un enfisema subcutáneo o un neumotórax [40,41].

La afección cardíaca se traduce, ante todo, en anomalías electrocardiográficas, como una hipertrofia ventricular izquierda, trastornos de repolarización o un bloqueo de rama. Esta afección se observa en más del 50% de los casos [14]. La evolución electrocardiográfica es con frecuencia favorable bajo corticoterapia, con normalización del trazado, mientras que en el adulto se observan algunas muertes súbitas [42].

La afección digestiva es relativamente frecuente. Ha sido reportado un trastorno en la absorción de la D-xilosa [24] o de la cortisona [13].

Los episodios de diarrea, hemorragias digestivas y complicaciones abdominales agudas (perforaciones digestivas), están en relación con las lesiones de vasculitis, extendidas al tubo digestivo [9,12,43].

La afección oftalmológica se manifiesta por anomalías del fondo de ojo y , de manera excepcional, una atrofia óptica con

disminución de la agudeza visual. Se ha insistido sobre el aspecto algodonoso ("cotton wool") de las lesiones de la retina, lo que correspondería a lesiones oclusivas de los pequeños vasos retinianos o a lesiones de las fibras nerviosas [44,45].

IV. Diagnóstico

El diagnóstico de dermatomiositis, ante todo clínico , es por regla general, relativamente fácil de establecer . Los signos biológicos son inconstantes e inespecíficos, la velocidad de sedimentación está con frecuencia aumentada. Se pueden observar anomalías en el hemograma , como una anemia y una hiperleucocitosis. Recordemos que los niveles de complemento son normales en esta enfermedad. Es posible la presencia de anticuerpos antinucleares que dan una fluorescencia moteada .

No se trata de anticuerpos anti-ADN propio , y la búsqueda de anti-RNP y de anti-Sm tendría resultados negativos [23]. No hay correlación entre la presencia de esos anticuerpos y la duración o severidad de la enfermedad [23]. El aumento de los niveles

séricos de las enzimas musculares no es constante, pero sí muy frecuente. Este aumento se da en la creatina quinasa (CPK), la piruvato quinasa (PC), la aldolasa, la deshidrogenasa láctica (DHL), la transaminasa oxalacética (TSGO) y la transaminasa pirúvica (TSGP). El aumento de los títulos séricos de las enzimas musculares evoluciona paralelamente a los signos musculares y se normaliza bajo tratamiento.

A. ESTUDIO ELECTROMIOGRAFICO

Este estudio no es específico de esta enfermedad. Debe ser realizado en los músculos cuya fuerza está disminuída. Se observa una actividad eléctrica espontánea durante el reposo muscular, como en las distrofias musculares, así como un reclutamiento anormalmente elevado en la actividad de las unidades motoras, por un esfuerzo muscular moderado.

Se observa un empobrecimiento de las unidades motoras, tal como en la distrofia muscular progresiva. La presencia de

descargas de alta frecuencia, de baja amplitud y de forma extraña es evocadora de la enfermedad (fig 5.3)

B. BIOPSIA MUSCULAR

No es sistemática y se reserva para las formas que presentan un problema diagnóstico. Hay que tratar de realizarla en un músculo cuya fuerza motora esté disminuida, que no haya sido objeto de una inyección medicamentosa o de algún estudio electromiográfico. Al microscopio óptico, la afección histológica es inconstante. Las fibras de tipo I y II están igualmente afectadas [46]. Pueden ser puestas en evidencia fibras musculares atróficas, reemplazadas por grasa, o anomalías más discretas, con pérdida de las miofibrillas o con una posición central de los núcleos. Son visibles lesiones vasculares e infiltrados intersticiales linfoplasmocitarios. Al microscopio electrónico, las lesiones de los endotelios vasculares (ver más arriba) son evocadoras, aunque no características.

C. CAPILAROSCOPIA

Este examen ha sido propuesto como un apoyo al diagnóstico, ya que puede mostrar lesiones de los capilares ungueales, los cuales están considerablemente ensanchados [47].

El diagnóstico de una dermatomiositis es a veces difícil. Las afecciones musculares agudas o crónicas - sin manifestaciones cutáneas - pueden ofrecer un problema de diagnóstico, junto con las polimiositis. Este es el caso de las miositis virales agudas, que se resuelven en el término de 1 a 4 semanas [48] y están acompañadas de una positivización de la serología de la influenza A o B.

Un síndrome semejante a la dermatomiositis ha sido observado en hipogamaglobulinemias que presentan una afección cutánea y muscular [49,51]. La conectivitis mixta, o síndrome de Sharp, presenta a veces una sintomatología con afección cutánea y muscular. Sin embargo, es evocadora la naturaleza de los anticuerpos antinucleares hallados en esta enfermedad (anti-RNP).

Figura 5.3 Electromiograma de un músculo dañado por la dermatomiositis

V. Evolución

La dermatomiositis infantil no tratada, es una enfermedad severa, que en el pasado causaba un tercio de pacientes fallecidos , un tercio de pacientes con invalidez severa y un tercio de pacientes curados , con una fuerza muscular cercana a lo normal [52,53]. El uso de la corticoterapia ha reducido la mortalidad de un 30 a un 7% [3, 54, 55). La evolución bajo tratamiento es variable. Las formas evolutivas han sido objeto de múltiples clasificaciones [9,12, 47, 56]. En un trabajo reciente, Spencer [56], describe la evolución de 33 niños tratados con corticoterapia [40]. Una cuarta parte de los pacientes presentó un sólo brote evolutivo (forma monocíclica), que duró menos de 2 años.

Una cuarta parte de los niños presentó varios brotes evolutivos,

entrecortados por remisiones (forma policíclica).

Aproximadamente uno de cada dos niños presentó una forma persistente durante más de 2 años. Las recaídas de la enfermedad pueden sobrevenir después de un largo período de remisión, alcanzando a veces los 8 años [57]. Spencer-Green [47], y luego Crowe, [12] habían tratado anteriormente de distinguir formas evolutivas, en función de la presencia o ausencia de ulceraciones de la piel y del tubo digestivo. De esta manera, Crowe [12] describe cuatro evoluciones posibles:

- una forma "limitada" en la cual las manifestaciones cutáneas y musculares son corticosensibles y cuya evolución no va más allá de un año;
- una forma "ulcerativa" con ulceraciones cutáneas y manifestaciones digestivas, que corresponden a ulceraciones de la mucosa;
- una forma crónica no ulcerativa, en la cual la fuerza muscular permanece limitada, con anquilosis musculares y numerosas calcificaciones;

- una forma de polimiositis sin lesiones cutáneas.

Esta clasificación ofrece el interés de aislar las formas que implican secuelas osteoarticulares y calcificaciones a menudo invalidantes. Es necesario señalar también que, hace ya muchos años, había sido aislada una forma fulminante, letal, de la dermatomiositis del niño.

VI. Tratamiento

Hemos visto que la corticoterapia ha modificado la evolución de la enfermedad. Este sigue siendo el tratamiento inicial de cualquier dermatomiositis. Las dosis y la duración del tratamiento son difíciles de fijar con precisión, y deben ser moduladas según la evolución de la enfermedad, que sigue siendo caprichosa. Una corticoterapia de corta duración (6 meses) con dosis bajas (de 1 a 1,5 mg/kg/24 h de prednisona) ha sido propuesta recientemente [58,59]. Esta modalidad de tratamiento parece ser el indicado para las formas

monocíclicas, no complicadas. Los niños que presentan una enfermedad vascular más severa, en particular, ulceraciones cutáneas o digestivas, recibirán una corticoterapia administrada, primeramente por vía venosa, en tres inyecciones diarias en una dosis de 2 mg/kg/24 h de equivalente de prednisona.

La corticoterapia será administrada enseguida por vía oral, primeramente en dosis fraccionadas, luego en dosis diaria única. Esta será prolongada al menos durante un año. Se vigilará la fuerza muscular y el conjunto de las enzimas musculares, que deberán normalizarse [13]. Las complicaciones de tal corticoterapia son numerosas : ganancia de peso, hipertensión arterial, glaucoma, catarata por corticoides, detención del crecimiento, compresiones vertebrales (*fig 5.4*), fracturas, osteonecrosis ósea. La miopatía cortisónica es a veces difícil de distinguir de los signos propios de la enfermedad. Se mejora con la reducción de las dosis de corticoterapia, e interesa solamente las fibras de tipo I, en la biopsia muscular [86].

Esta es útil al diagnóstico de miopatía por corticoesteroides, pero no tiene interés en la vigilancia del tratamiento, puesto que los signos de inflamación pueden persistir después de la curación clínica de la enfermedad. [60]. Ha sido propuesto el uso de los inmunosupresores en las formas corticorresistentes, o que presentan signos mayores de intoxicación cortisónica. El metotrexate (por vía oral o intravenosa) ha sido utilizado [61,63], así como la azatriopina [63,64], asociado con una fuerte corticoterapia.

Es difícil apreciar la actividad de estos tratamientos asociados, los cuales exponen los inconvenientes de los inmunosupresores: zona, estomatitis, leucopenia, susceptibilidad acrecentada a las infecciones bacterianas, afección hepática.

El uso de las plasmaféresis es de interpretación difícil, puesto que las observaciones publicadas, implicaban tratamientos asociados con cloraminófeno [65] o con

azatioprina [66]. Más recientemente, la ciclosporina ha sido utilizada en la dermatomiositis del adulto, en asociación con una corticoterapia [67,68]. Estos tratamientos pertecen aún al campo de la experimentación.

Queda por precisar que las lesiones cutáneas que han resistido a una corticoterapia por vía general y local se han beneficiado con un tratamiento con hidrocloroquina en una dosis de 7 mg/kg/24 h [14].

Naturalmente, una fisioterapia es indispensable desde el momento en que el título de las enzimas musculares ha vuelto a la normalidad. Es necesario luchar contra las retracciones musculares y la anquilosis articular, por medio de una fisioterapia pasiva y estática.

Para intentar evitar los perjuicios de la corticoterapia, se emplea un tratamiento con vitamina D y un suplemento cálcico, y se trata de prevenir las infecciones como la varicela.

Notas bibliográficas

1. Bohan A, Peter JB, Bowman R. A computer assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. Medicine 1977 ; 56 : 255.
2. Medsger TA, Dawson WN, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. Am J Med 1970 ; 48 : 715-23.
3. Hanson V. Dermatomyositis, scleroderma and polyarthritis nodosa. Clin Rheum Dis 1976 ; 2 : 445-67.
4. Friedman JM, Pachman LM, Maryjowski MC *et al*. Immunogenetic studies of juvenile dermatomyositis. HLA antigens in patients and their families. Tissue Antigens 1983 ; 21 : 45-9.
5. Urbach E. Dermatomyositis, pseudoleukemia. Arch Derm Syphiligr 1950 ; 162 : 28.
6. Evans FJ, Hilton JHB. Polymyositis associated with acute monocytic leukemia. Can Med Assoc J 1964 ; 91 : 1272.
7. Bessot M, Maury G, Barrucaud D. Dermatomyosite évoluant parallèlement à une tumeur de l'ovaire et à ses métastases. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1970 ; 77 : 430.
8. Kalmanti M, Athanasiou A. Neuroblastoma occurring in a child with dermatomyositis. Am J Pediatr Hematol Oncol 1985 ; 7 : 387-8.
9. Banker BQ, Victor M. Dermatomyositis (systemic angiopathy) of childhood. Medicine 1966 ; 56 : 261.
0. Carpenter S, Karpati G, Rothman S *et al*. The childhood type of dermatomyositis. Neurology 1976 ; 26 : 952.
1. Banker BQ. Dermatomyositis of childhood : ultrastructural alterations of muscle and intramuscular blood vessels. J Neuropathol Exp Neurol 1975 ; 33 : 46.
2. Crowe WE, Bove KE, Levinson JE. Clinical and pathogenic implications of histopathology in childhood polydermatomyositis. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 126.
3. Bowyer SL, Clark RAF, Ragsdale CG *et al*. Juvenile dermatomyositis : histological findings and pathogenic hypothesis for the associated skin changes. J Rheumatol 1986 ; 13 : 753.
4. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis. Pediatr Clin North Am 1986 ; 33 : 1097-117.
5. Pachman LM, Potter E, Gonote C *et al*. Increased frequency of HLA B8 in patients with juvenile dermatomyositis. Lancet 1977 ; ii : 567-8.
6. Pachman LM, Maryjowski MC, Friedman JM *et al*. Immnogenetic studies in juvenile dermatomyositis (JDMS). II : Increased occurence of HLA-B8, DFw3 and their relation to PM1 and other autoantibodies. Arthritis Rheum 1980 ; 23 : 728.
7. Friedman JM, Pachman LM, Maryjowski MC *et al*. Immunogenetic studies of juvenile dermatomyositis : HLA-DR antigen frequencies. Arthritis Rheum 1983 ; 26 : 214.
8. Reichlin M, Arnett FC Jr. Multiplicity of antibodies in myositis sera. Arthritis Rheum 1984 ; 27 : 1150.
9. Mimori T, Akizuki M, Yamagata H *et al*. Characterization of a high molecular weight acidic nuclear antigen recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis scleroderma overlap. J Clin Invest 1981 ; 68 : 611.
0. Arnett FC, Hirsch TJ, Bias WB *et al*. The Jo-1 antibody system in myositis : relationships to clinical features and HLA. J Rheumatol 1981 ; 8 : 925.
1. Yoshida S, Akizuki M, Mimori T *et al*. The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue diseases, a marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. Arthritis Rheum 1983 ; 26 : 604-11.
2. Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J *et al*. Myositis-specific Jo-1 antibody inhibits histidine tRNA synthetase. Arthritis Rheum 1983 ; 26 : S9.
3. Pachman LM, Friedman JM, Maryjowski MC *et al*. Immunogenetic studies of juvenile dermatomyositis. III : Study of antibody to organ-specific and nuclear antigens. Arthritis Rheum 1985 ; 28 : 151.
4. Pachman LM, Hardin JA, Cobb MA *et al*. The antinuclear antibody (ANAN) in juvenile dermatomyositis (J. DMS) is not Jo-1, suggesting that J.DMS and polymyositis (PM) are different diseases. Arthritis Rheum 1984 ; 27 : 728.
5. Iyer V, Lawton AR, Fenichel GM. T-cell subsets in polymyositis. Ann Neurol 1983 ; 13 : 452.
6. Strelkauskas AJ, Schauf V, Dray S. Alterations in T, B, and null cells in children with autoimmune diseases. Clin Immunol Immunopathol 1976 ; 6 : 359.
7. Pachman LM, Christensen ML, Scott JP *et al*. Active juvenile dermatomyositis (JDMS) is associated with complement and coagulation activation, and increased titers to antinuclear (ANA) and coxsackie B (Cox B) viral antigens. Pediatr Res 1980 ; 18 : 262 A.
8. Dawkins R, Mastaglia FL. Cell mediated cytotoxicity to muscle in polymyositis. N Engl J Med 1973 ; 288 : 434.
9. Miller ML, Lantner R, Pachman LM. Natural and antibody dependent cellular cytotoxicity in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. J Rheumatol 1983 ; 10 : 640.
0. Christensen ML, Pachman LM, Maryjowski MC. Antibody to coxsackie B virus : increased incidence in sera from children with recently diagnosed juvenile dermatomyositis. Arthritis Rheum 1983 ; 26 : S24.
1. Tang TT, Sedmak GV, Siegesmund KA. Chronic myopathy associated with coxsackie virus type A9 : a combined electron microscopic and viral isolation study. N Engl J Med 1975 ; 292 : 608.
2. Travers RL, Hughes GRV, Cambridge G *et al*. Coxsackie B neutralisation titers in polymyositis-dermatomyositis. Lancet 1977 ; 1 : 1268.
3. Schiraldi E, Woodd E. Polymyositis accompanying coxsackie virus B2 infection. Infection 1978 ; 6 : 32.

34. Strongwater SO, Dorovinizis K, Balla RD *et al.* A murine model of polymyositis indicated by coxsackie virus B1 (Tus - can Strain). Arthritis Rheum 1984 ; 27 : 433.

35. Haupt KH, Prieur DJ, Hargis AM *et al.* Familial canine dermatomyositis : clinic, pathologic, immunologic and serologic studies. Am J Vet Res 1985 ; 46 : 1.

36. Kadouri Z. La dermatomyosite de l'enfant (à propos de 10 cas). Thèse, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, 1985.

37. Blane CE, White SJ, Braunstein EM. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. Am J Rheumatol 1984 ; 142 : 399.

38. Randle HW, Sander HM. Early diagnostis of calcinosis cutis in childhood dermatomyositis using computed tomography. J Am Med Assoc 1986 ; 256 : 1137.

39. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB *et al.* Childhood dermatomyositis : factors predicting functional outcome and de - velopment of dystrophic calcification. J Pediatr 1983 ; 103 : 882.

40. Dickey BF, Myers AR. Pulmonary disease in polymyositis, dermatomyositis. Semin Arthritis Rheum 1984 ; 14 : 60-76.

41. Park S, Nyhan WL. Fatal pulmonary involvement in dermatomyositis. Am J Dis Child 1975 ; 129 : 723-6.

42. Stern R, Goodgold JH, Chess O *et al.* ECG abnormalities in polymyositis. Arch J Intern Med 1984 ; 144 : 2185.

43. Hanson V. Dermatomyositis, scleroderma and polyarthritis nodosa. Clin Rheum Dis 1976 ; 2 : 445.

44. Harrison SM, Frenkel M, Grossman BJ *et al.* Retinopathy in childhood dermatomyositis. J Ophtalmol 1972 ; 76 : 786-90.

45. Fruman LS, Sullivan DB, Petty RE. Retinopathy in juvenile dermatomyositis. J Pediatr 1976 ; 88 : 267-269.

46. Carpenter S, Karpati G. The major inflammatory myopathy of unknown cause. Pathol Annu 1981 ; 16 ; 205.

47. Spencer-Green G, Crowe WE, Levinson JE. Nailfold capillary abnormalities in childhood dermatomyositis. Arthritis Rheum 1980 ; 25 : 954.

48. Meilszenkier JD, Saffran AE, Healy JJ. The myositis of influenza. Arch Neurol 1973 ; 29 : 441.

49. Webster ADB, Tripp JH, Haymard *et al.* Echovirus encephalitis and myositis in primary immunoglobulin deficiency. Arch Dis Child 1973 ; 53 : 33.

50. Lederman HM, Winkelstein JA. Congenital agammaglobulinemia (CAG) : the clinical course of 88 patients. Pediatr Res 1983 ; 254 A : absir 1007.

51. Woo TR, Rasmussen J, Callen JP. Recurrent photosensitive dermatitis preceding juvenile dermatomyositis. Pediatr Dermatol 1985 ; 2 ; 207.

52. Everett MA, Curtis AC. Dermatomyositis. Arch Intern Med 1957 ; 100 : 70.

53. Bitnum C, Dawsonor CW, Travis LB. Dermatomyositis. J Pediatr 1964 ; 64 : 101.

54. Miller JJ, Koehler JP. Persistence of activity in dermatomyositis of childhood. Arthritis Rheum 1977 ; 20 : 332.

55. Sullivan DB, Cassidy JT, Petty R. Dermatomyositis in the pediatric patient. Arthritis Rheum 1977 ; 20 : 327.

56. Spencer CH, Hanson V, Singsen BH *et al.* Course of treated juvenile dermatomyositis. J Pediatr 1984 ; 105 : 399.

57. Lovell HB, Lindsley CB. Late recurrence of childhood dermatomyositis. J Rheumatol 1986 ; 13 : 821.

58. Dubovitz V. Treatment of dermatomyositis in childhood. Arch Dis Child 1976 ; 51 : 494.

59. Miller G, Heckmatt JZ, Dubovitz V. Drug treatment of juvenile dermatomyositis. Arch Dis Child 1983 ; 58 : 445.

60. Miller JJ, Koehler JP. Persistence of activity in dermatomyositis of childhood. Arthritis Rheum 1977 ; 20 : 332.

61. Malaviya AN, Many A, Schwartz RS. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. Lancet 1968 ; ii : 485.

62. Melzger AL, Bohan A, Golberg LS *et al.* Polymyositis and dermatomyositis combined methotrexate and corticosteroid therapy. Ann Intern Med 1974 ; 81 : 182.

63. Jacobs JC. Methotrexate and azathioprine treatment of childhood dermatomyositis. Pediatrics 1977 ; 59 : 212.

64. Benson MD, Aldo MA. Azathioprine therapy in polymyositis. Arch Intern Med 1973 ; 132 : 547.

65. Dau PC, Bennington JL. Plasmapheresis in childhood dermatomyositis. J Pediatr 1977 ; 98 : 237.

66. Anderson L, Ziter FA. Plasmapheresis via a central catheter in dermatomyositis. A new method for selected pediatric patients. J Pediatr 1981 ; 98 : 240.

67. Zabel P, Leimenstoll G, Gross WL. Cyclosporine for acute dermatomyositis. Lancet 1984 ; i : 343.

68. Leif Ejstrup. Severe dermatomyositis treated with cyclosporine A. Ann Rheum Dis 1986 ; 45 : 612.

CAPITULO 6

Esclerodermias en el niño

Jean-Hilaire Saurat*

Introducción

La esclerodermia es una enfermedad crónica de etiología desconocida. Puede estar localizada y limitada a una sola placa de induración cutánea cuyo perjuicio es solamente estético o, en el otro extremo del espectro, puede tratarse de una enfermedad sistémica progresiva, gravemente invalidante y rebelde a todo tipo de tratamiento.

I. Patogenia

La fibrosis del colágeno y las alteraciones vasculares, son los denominadores comunes que permiten relacionar las diferentes formas de la enfermedad.

En las esclerodermias localizadas, estas anomalías están circunscritas a la dermis, mientras que , en las formas sistémicas, está implicado el tejido conectivo de numerosos órganos : la piel, el tracto gastrointestinal, los riñones, el corazón y los pulmones.

---

* Clinique de dermatologie, Hôpital Cantonal Universitaire. 1211 Genève 4

Existen dos escuelas con ideas opuestas [17] : unos piensan que el evento inicial consiste en una afección vascular, otros piensan que se trata, en los inicios, de una anomalía en el metabolismo del colágeno. Más recientemente, se ha hecho hincapié en la presencia de un infiltrado mononuclear, y en su finalidad moduladora de la función fibroblástica [13,15].

A. ANOMALIAS EN EL METABOLISMO DEL COLAGENO

El colágeno es la molécula principal del tejido conjuntivo. Es el constituyente más abundante de la dermis. Aunque han sido identificados numerosos tipos de colágeno, los tipos II y III constituyen la mayor parte de tejido conectivo. Los fibroblastos dérmicos producen colágeno, y un mismo fibroblasto es capaz de sintetizar diferentes tipos de colágeno. En el citoplasma del fibroblasto, tres cadenas de polipéptidos están arrolladas en una triple hélice, y forman un precursor soluble del colágeno, el cual es transportado fuera de la célula. Ahí, se agregan las moléculas para la constitución de enlaces covalentes

específicos, entre los residuos de lisina e hidroxilisina, para formar finas fibrillas de colágeno maduro.

La fibrosis colagénica es la anomalía más evidente de la esclerodermia ; la dermis y otros tejidos ricos en colágeno son los órganos afectados por la enfermedad. Esto implica que la fisiopatología de la esclerodermia comporta una anomalía en el metabolismo del colágeno. Está bien establecido que, al menos en ciertos estadíos de la esclerodermia, la síntesis de colágeno está aumentada, así como la formación de colágeno joven [52].

Fleischmajer *et al* [14] pusieron también en evidencia un aumento del colágeno de tipo III en la piel esclerodérmica, durante la "fase celular" de la enfermedad, mientras que, en un estadio más avanzado, llamado "fibroso", había, en comparación con la piel normal, una disminución o una adición del colágeno de tipo III en la dermis papilar. Rodnan *et al* [40] estudiaron biopsias de una misma zona cutánea en 147 pacientes esclerodérmicos y 58 sujetos normales . Así, observaron un

engrosamiento importante y significativo de la piel y de su contenido total de colágeno, en los pacientes esclerodérmicos. Cuando los fibroblastos tomados de un sujeto normal, se cultivan en presencia de suero de pacientes esclerodérmicos, ocurre que son seleccionadas clonas de fibroblastos "productores fuertes" de colágeno , mientras que son inhibidas clonas "productoras débiles" [4].

Lo anterior sugiere que, en la esclerodermia, un factor sérico selecciona electivamente fibroblastos programados para producir grandes cantidades de colágeno. El cultivo de fibroblastos provenientes de la piel de esclerodermia (sistémica y/o localizada), revela la existencia de un defecto en el control de la síntesis de colágeno, con producción excesiva de colágenos de tipo I y II normales, y el aumento de los ARN mensajeros correspondientes [1]. *In vitro* el interferón gama reduce esta hiperproducción de colágeno, así como los ARN mensajeros [42]. Con frecuencia se ha debatido sobre la

naturaleza primaria de la esclerosis colagénica o sobre el hecho de que ella podría ser secundaria a las anomalías vasculares de la esclerodermia [17].

B. ANOMALIAS VASCULARES

Estas anomalías implican lesiones endoteliales y sus correspondientes consecuencias. Afectan los capilares y las pequeñas arterias, con una reducción importante del número de capilares en la piel y en los músculos, inflamación y multiplicación de las células endoteliales, engrosamiento de las paredes arteriales, con un estrechamiento de su luz, una degeneración hialina y fibrinoide y un engrosamiento de la íntima [17]. En la práctica clínica , la capilaroscopía del lecho ungular que evidencia esta microangiopatía, es tomada en cuenta en lo sucesivo para el diagnóstico de la esclerodermia sistémica [53]. Se ha demostrado también un aumento de incorporación de timidina tritiada, en las células endoteliales

de los capilares de la piel esclerodérmica; esto sugiere un proceso de reparación de las lesiones endoteliales [16]. El mecanismo de estas lesiones es desconocido; se ha encontrado un factor citotóxico para las células endoteliales, en el suero de esclerodérmicos [27], así como un aumento del factor sérico VIII Willebrand, que puede ser un reflejo de las alteraciones del endotelio capilar [28]. Han sido igualmente incriminados, factores plaquetarios y metabolitos del ácido araquidónico.

El suero de los pacientes esclerodérmicos contiene asimismo anticuerpos dirigidos contra el colágeno intersticial de tipo I, y contra el colágeno de las membranas basales de tipo IV (que constituye la membrana basal de los vasos sanguíneos).

El suero de los pacientes afectados de artritis reumatoide, contiene de igual manera anticuerpos anticolágeno I, pero no contiene anticuerpos anticolágeno IV. En el grupo de los sujetos esclerodérmicos, se observa una correlación significativa entre el título de anticuerpos anticolágeno IV y la perturbación de la

difusión alveolocapilar del CO [33]. Todas estas anomalías pueden reflejar los procesos de destrucción/reparación capilar.

C. ESQUEMA PATOGÉNICO

Un infiltrado dérmico de células mononucleadas está frecuentemente asociado a la fibrosis del colágeno [13,15,43]. Estas células están situadas predominantemente alrededor de los capilares dérmicos y corresponden a macrófagos y linfocitos B, pero sobre todo a linfocitos T4. Se sabe que los linfocitos liberan varias linfoquinas que estimulan la producción de colágeno por los fibroblastos y su proliferación, y que son, igualmente, quimiotácticos para esas mismas células [8,26]. Estas observaciones han llevado a Fleischmager [17] a proponer la siguiente hipótesis unicista que integra las anomalías colagénicas, vasculares e inmunológicas:

La exposición a un factor (antígeno, tóxico, etc.) atrae a los linfocitos T y B a las zonas afectadas; las células T estimuladas, liberan linfocitos capaces de inducir alteraciones

vasculares y un estímulo de los fibroblastos. Otros factores de amplificación tienen a su cargo estimular células B, lo cual resulta en la producción de una variedad de autoanticuerpos. De éstos, algunos pueden amplificar el proceso de las lesiones vasculares.

Hay que subrayar que las observaciones más recientes, en especial aquellas que atañen a las citoquinas liberadas por los linfocitos y los macrófagos, fundamentalmente no ponen en duda este esquema patogénico.

Las esclerosis cutáneas extensas son una complicación frecuente y grave de las reacciones crónicas del injerto contra el huésped, después de un trasplante de médula ósea alogénica. Esto inicialmente fué propuesto como un modelo patogénico de la esclerodermia. Actualmente se considera que esas esclerosis cutáneas difieren de la esclerodermia en muchos aspectos , (como la frecuente ausencia de manifestaciones vasculares, inicio de la esclerosis en la dermis superficial, con evolución

descendiente hacia la dermis profunda, de manera inversa a la esclerodermia), para que puedan seguir siendo utilizados como un modelo patogénico adecuado [45]. Sin embargo, la esclerosis de los injertos contra el huésped, constituye un ejemplo privilegiado de esclerosis inmuno-inducida , que puede ser reproducido en animales de laboratorio.

II. Formas clínicas

La clasificación de las esclerodermias en el adulto, se puede aplicar a las de los niños. Por razones prácticas, es útil distinguir dos grandes formas de esta enfermedad (cuadro *6.1)*: las esclerodermias localizadas, que son las más frecuentes en el niño, y las esclerodermias sistémicas. La importancia de esta distinción reside en el hecho de que es raro ver evolucionar una esclerodermia localizada hacia una esclerodermia sistémica.

No está además totalmente excluida la posibilidad de que, con la evolución de los conocimientos, se pueda establecer que las dos

formas, cuyo punto común es la existencia de una esclerosis cutánea, resulten ser en realidad procesos patogénicos distintos.

Sin embargo, la observación de anomalías serológicas, tales como la presencia de anticuerpos anticentrómeros , que se torna más frecuente en las esclerodermias localizadas, desde que se utilizan técnicas de detección más sensibles [12,36,44,56], aboga más bien en favor de la unicidad de las esclerodermias.

Cuadro 6.1 Tipos de esclerodermias

Sistémicas	Esclerodactilia (CREST)
	Acroesclerosis
	Difusa
Localizadas	En placas (morfea)
	En bandas ("coup de sabre")
	En gotas
	Anular

A. ESCLERODERMIA SISTEMICA

La esclerodermia sistémica es rara en niños. Un estudio de la Mayo Clinic [51] basado en 727 casos estudiados, revela que únicamente un 1.5% de éstos se habían iniciado antes de los 9 años, y un 9%, antes de los 20 años. Larrêge [31] señala 4 casos de esclerodermia sistémica, en 9 000 niños examinados en dermatología pediátrica, y encuentra 57 observaciones sobre ésta, en la literatura consultada.

En adultos se acostumbra distinguir dos tipos de esclerodermia sistémica, en función del aspecto clínico y de la distribución de la esclerosis cutánea : Por una parte está la acroesclerosis, de la cual existen dos formas evolutivas, que comienza por un síndrome de Raynaud y que se localiza de preferencia en las extremidades y en el rostro. Por otra parte está la esclerodermia aguda difusa , que implica una afección del tronco, pudiendo respetar las extremidades . Las dos formas pueden implicar ataques viscerales idénticos, con frecuencia

más graves en las formas difusas (*cuadro 6.III*). La baja frecuencia de la esclerodermia sistémica en niños, explica la dificultad de aplicar la clasificación propuesta para adultos. Además esta clasificación no ha vuelto a ser utilizada en una revista reciente sobre el tema [31]. La ausencia del síndrome de Raynaud en un 28% de los casos, la afección del tronco en un 27% de los casos y la frecuencia de las afecciones cardíacas (un 38%) , y renales (un 23%), sugieren que un número importante de las esclerodermias sistémicas en niños, podría corresponder a esclerodermias difusas.

1. La acroesclerosis del niño

Al igual que para las otras conectivitis, existe una predominancia femenina (aproximadamente 3 de 4 casos). La edad promedio de inicio se sitúa hacia los 8 años, pero se han observado casos desde la edad de 2 años. La existencia de una forma congénita de esclerodermia, es motivo de discusión [29].

a. Aspectos cutáneos

El término de espera promedio entre los primeros signos para el diagnóstico de acroesclerosis, es de aproximadamente 2 años. Con mayor frecuencia, la enfermedad es inaugurada por un síndrome de Raynaud, aunque éste parece más raro en niños [31]. Luego de varios meses, se instala el edema permanente de las extremidades, sobre todo de los pulpejos . En este estadio, la sintomatología puede ser engañosa, pues se imponen los síntomas de una afección articular (la cual también puede preceder a la acroesclerosis y/o asociarse a ella) , sugiriendo el diagnóstico de artritis crónica juvenil.

Cuadro 6.II Tipos de esclerodermias sistémicas

	Otras aplicaciones	Características clínicas
Esclerodactilia	Tipo I de Barnett Estadio I de Winkelman	Raynaud, esclerodactilia, calcinosis, telangioestasias (CREST), anticuerpo anticentrómero*
Acroesclerosis	Tipo II de Barnett Estadio II de Winkelman	Idem (+/_ calcinosis) mas afección cutánea, extensión a las membranas y a rostro, fibrosis pulmonar, afección articular
Esclerodermia difusa	Esclerodermia maligna Tipo II de Barnett Estadio III de Winkelman	Esclerosis del tronco +/- acroesclerosis, insuficiencia renal, HTA afección cardíaca, anticuerpo anti-Scl.70.

* Ver texto.

Una vez establecida , la esclerosis predomina en las extremidades y en el rostro. La esclerodactilia se manifiesta en sus inicios por una pérdida de la elasticidad pulpar ("en bola de ping-pong"), antes de ponerse de manifiesto. La epidermis parece entonces adherirse al tejido subyacente; las articulaciones interfalángeas pueden anquilosarse. Son fracuentes las ulceraciones necróticas de los pulpejos , que indican de manera inconstante la presencia de calcificaciones

subcutáneas. La esclerosis sube al dorso de la mano , la muñeca y el antebrazo ; no está tan bien delimitada como en las formas localizadas de esclerodermia.

Los trastornos pigmentarios son frecuentes, con una depigmentación tipo vitíligo, salpicada de hiperpigmentación folicular. A veces la hiperpigmentación dibuja una red vascular [25].

La esclerosis centrofacial, que afecta la nariz y la zona peribucal confiere al facies un aspecto particular y característico . Las telangiectasias son un signo precoz importante de la acroesclerosis, pueden preceder en varios años la instalación de la esclerosis cutánea. Se trata con mayor frecuencia de telangiectasias cuadrangulares "mates", que de un aspecto de angiomas estelares (de forma estrellada). Estas pueden presentar durante largo tiempo, una engañosa apariencia de la enfermedad de Rendu-Osler, pero la existencia de un síndrome de Raynaud y la ausencia de anámnesis familiar de la

enfermedad de Rendu-Osler, permiten sospechar al inicio el diagnóstico de esclerodermia .

En forma paralela a la afección del rostro y de las extremidades, se pueden observar en el tronco zonas de esclerosis más o menos difusas, variables de uno a otro sujeto *(cuadro 6.II)*.

Las zonas esclerosadas están frecuentemente infiltradas por calcificaciones luego de algunos años de induración; estas calcinosis , a menudo dolorosas, son a veces sede de brotes inflamatorios de la piel, formando ulceraciones tumefactas.

b. Afecciones extracutáneas .

Las mialgias, amiotrofia y mioesclerosis retráctil, pueden estar asociadas a la acroesclerosis y plantean el problema de una esclerodermatomiositis [31]. La afección articular en forma de artralgia está presente en cerca de un 60% de los casos y se

aloja con mayor frecuencia en las zonas afectadas por la esclerosis cutánea. El aspecto radiológico de las articulaciones es normal durante un tiempo, pero con la evolución de la enfermedad aparecen calcificaciones periarticulares. También han sido reportados depósitos sobre periósteo de la diáfisis de los huesos largos [31]. Está claro que estas manifestaciones agravan más aún el estado funcional del órgano afectado. La disfagia puede ser inaugural [31], pero es más rara que las anomalías en la mobilidad esofágica reveladas bajo fluoroscopía. Con frecuencia, la disfagia se asocia a una sintomatología de reflujo gastroesofágico.

La afección intestinal con franca malabsorción es menos frecuente, al menos en los inicios de la enfermedad. La cirrosis biliar primaria, asociada a las esclerodermias del adulto, parece no haber sido reportada en niños.

La afección pulmonar es habitualmente asintomática en sus inicios. La radiografía pulmonar está normal, mientras que la difusión del óxido de carbono está perturbada.

La afección del miocardio o del pericardio pareciera ser responsable de un 50% de las muertes por esclerodermias sistémicas en niños. Esta es primaria o secundaria a una afección renal (HTA) o pulmonar (HTAP) [31].

Por último, la afección renal es también una complicación severa, que se señala en un 23% de los casos [31].

La esclerodermia sistémica en niños, también realiza la totalidad del espectro de la esclerodermia sistémica del adulto; su pronóstico depende esencialmente de la extensión y gravedad de las afecciones viscerales. La esclerosis y las calcinosis, son responsables de un perjuicio funcional grave que no tiende a mejorar, aún cuando, después de un periodo de instalación, la esclerosis cutánea tiene tendencia a estabilizarse.

Las complicaciones viscerales pueden presentarse , a pesar de la estabilización de la esclerosis cutánea, y ser responsables de la muerte del paciente, entre 5 y 20 años después del inicio de la enfermedad.

C. Laboratorio y diagnóstico

Desdichadamente, no hay marcador biológico apto para establecer el diagnóstico, seguir la evolución de la enfermedad y guiar el tratamiento . El complemento sérico está normal o aumentado, no hay anticuerpos anti-ADN propio que se puedan detectar, pero frecuentemente son encontrados por inmunofluorescencia, anticuerpos antinucleares en cultivos de líneas celulares [36]. Dichos anticuerpos , tienen con mucha frecuencia un patrón nucleolar, por lo tanto corresponden a anticuerpos anticentrómero, o anti-Scl.70. Aunque este tipo de estudio no haya sido todavía realizado en grupos suficientemente grandes de niños con acroesclerosis [31], parece que en el adulto, la presencia de anticuerpos .

anticentrómero es asociada a la forma menos evolutiva de esclerodermia, "CREST syndrome" (calcinosis,

fenómeno de Raynaud, afección esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) *(tabla 5.III)*, más que a las esclerodermias

sistémicas, muy activas y/o junto a la esclerosis difusa [35,36,50].

La identificación de los anticuerpos anti-Scl.70 se hace por inmunodifusión; el antigeno Scl.70 corresponde a la enzima nuclear ADN topoisomerasa I. Los anticuerpos anti-Scl. 70 parecieran ser muy especificos de la esclerodermia, de la cual constituyen un marcador diagnóstico importante, aunque inconstante en el caso de la acroesclerosis. La asociación a las formas difusas, como lo veremos más adelante, parece ser más frecuente [36]. La presencia de un titulo elevado de anticuerpos anti RNP plantea el problema aún muy debatido de la "conectivitis mixta" o síndrome de Sharp [49]. Actualmente algunos consideran este síndrome, que presenta signos clínicos similares a los de la esclerodermia, a los del lupus eritematoso y a los de la polimiositis, como una forma clínica de esclerodermia sistémica. Esto ocurriría debido a su evolución a largo plazo, y el pronóstico no sería tan favorable como parecía inicialmente.

Muchas otras anomalías biológicas han sido reportadas, sin valor práctico y de discutible valor patogénico [36]. El diagnóstico de esclerodermia sistémica en niños, sigue entonces perteneciendo aún al campo de la práctica clínica. Este diagnóstico resulta a veces difícil cuando la enfermedad se inicia ; por ejemplo, ante un síndrome de Raynaud y de telangiectasias . La capilaroscopía subungueal puede entonces resultar útil [53]. La búsqueda de anticuerpos antinucleares en líneas celulares de división rápida, junto con la búsqueda de anti-Scl.70 por inmunodifusión (y de anti-PM1 y anti-KU en casos de síntomas de afección muscular, asociados a los polimiositos [36]), presenta un interés quizás más importante en las formas de esclerodermias localizadas, que hagan temer una sistematización (ver más adelante). Finalmente, cabe recordar que la biopsia cutánea tiene poco interés diagnóstico en la acroesclerosis, por lo que resulta entonces prudente no imponer una biopsia del pulpejo.

d. Tratamiento

El tratamiento de la acroesclerosis en niños es muy decepcionante. La mayoría de los intentos terapéuticos contemplados para controlar el síndrome de Raynaud, han sido llevados a cabo en adultos (prazosina, nifedipina, vasodilatadores nitrados [38]) . Las mejorías observadas son moderadas, de modo que el escogimiento de tal terapia en niños debe ser discutido cuidadosamente.

La corticoterapia general, que hace todavía poco tiempo se consideraba como peligrosa en la esclerodermia sistémica, (debido a la posibilidad de agravar la afección renal), es actualmente más recetada, en ausencia de hipertensión arterial y de insuficiencia renal. Administrada en una dosis de ataque del orden de 1 mg/kg al inicio de la enfermedad, la prednisona puede frenar la extensión de la esclerosis y no tiene efecto sobre las lesiones viejas . Las otras indicaciones para esteroides sistémicos son: afección cardíaca (pericarditis, trastornos de conducción), afección muscular o articular, como para un gran síndrome inflamatorio.

La duración de la corticoterapia no está codificada; si se considera globalmente, no pareciera que ésta modifique la evolución general de la enfermedad [30,31].

La D-penicilamina ha sido administrada en ciertos casos durante varios meses, sin aportar mejoría [2, 31, 54] ; la azatioprina, el clorambucil y la ciclofosfamida han sido probados [2,3,30] sin resultados que se puedan demostrar , y su uso para combatir esta enfermedad en niños no nos parece justificado. La colchicina [20] y el factor XIII [21], han sido igualmente probados en niños.

La acroesclerosis en niños puede evolucionar hacia una estabilización espontánea; inclusive puede llegar a una ligera regresión, de manera que es difícil evaluar la utilidad de un nuevo tratamiento para esta enfermedad crónica. Por otra parte, la gran limitación de conocimientos sobre su patogenia, explica la dificultad de una escogencia terapéutica racional [39].

2. La esclerodermia aguda difusa en niños

Se trata de un aspecto diferente del de la acroesclerosis, aun y cuando existan transiciones entre las dos formas *(cuadro 6.III).* En la esclerodermia difusa, la inflamación y la induración comienzan a nivel del tronco , y respetan por regla general las extremidades. Usualmente no hay síndrome de Raynaud. Algunas manifestaciones viscerales idénticas a las de la forma acroesclerótica, y a menudo más graves y más difusas, pueden estar asociadas. Parece ser que los anticuerpos anti-Scl.70 son hallados con más frecuencia en esta forma de esclerodermia, en adultos [36]. La esclerodermia difusa puede comprometer en gran medida el pronóstico funcional, debido a la extensión de la afección cutánea. Esta puede plantear un problema de diagnóstico diferencial con:

- formas muy extendidas de esclerodermia localizada [10] , y probablemente el paso de las formas "localizadas" a formas "sistémicas", corresponda a estas situaciones;

- esclerodermias de tipo Buschke, de las cuales han sido reportados varios casos en niños, y cuya evolución frecuentemente es benigna, con una regresión completa que dura de 6 a 24 meses [55].

La esclerodermia de Buschke, que implica una infiltración de la piel por un mucopolisacárido ácido (y no una esclerosis por colágeno puro, como en la esclerodermia), aparece clásicamente en el período de decadencia de un episodio infeccioso, el cual frecuentemente sería estreptocóccico, bajo la forma de escudo edematoso en forma de "capuchón" , de la nuca y hombros, que se extiende a continuación al tronco y a los miembros, respetando manos y pies. En adultos, algunos casos se asocian a una gamapatía monoclonal, con mayor fracuencia IgG kappa ; esto no parece haber sido observado en niños. Esta esclerodermia es distinta de la infiltración cutánea que a veces se observa en el diabético insulinodependiente, de la cual algunos casos han sido observados en niños [19].

En la práctica, la distinción entre un esclerodema y ciertas formas de esclerodermia difusa, con inicio edematoso, no es siempre fácil, y un examen microscópico cutáneo precoz, con preparación de los cortes en congelación (pues la fijación podría alterar el ácido hialurónico), puede facilitar un argumento importante de distinción [55].

El tratamiento de la esclerodermia difusa en niños no está codificado. Se ha llegado a creer que la administración de prednisona en la fase inflamatoria inicial está justificada.

B. ESCLERODERMIAS LOCALIZADAS

Las formas localizadas son más frecuentes en los niños. Larrêgue [31] señala 30 casos en 9 000 niños a los que se dió seguimiento en dermatología pediátrica, hecho que quizás sea ligeramente subestimado. Estas formas se distinguen de la esclerodermia sistémica porque la esclerosis permanece circunscrita a la piel; por lo general, solamente dejan secuelas estéticas o, con menor frecuencia, retracciones y atrofias segmentarias. Se acostumbra separar las formas llamadas "en placas", de las formas llamadas "en bandas". Las otras formas (gotas, anulares) representan variantes de tamaño o de localización. Los diferentes "tipos" de esclerodermia localizada , por ejemplo placas y bandas, pueden existir en un mismo niño (se trata entonces con seguridad de una forma muy evolutiva), lo cual hace resaltar la unicidad de estas diferentes formas. Sin embargo, en ausencia de una explicación fisiopatológica que justifique la localización preferencial del proceso en uno u otro segmento del tegumento, resulta útil

separar estas dos formas principales, debido no solamente a su forma de presentación clínica, sino también a su diferente riesgo evolutivo. (*cuadros 6.I y 6.III).*

1. Esclerodermia en placas o morfea

No es una enfermedad rara. En la serie de Christian *et al*. [7], de 191 casos de morfea, un 10% se iniciaban en niños menores de 10 años. En la serie de Jablonska [23], un 25% eran casos pediátricos.

a. Características clínicas

El aspecto clínico es característico y ayuda al diagnóstico. Al principio se trata de una placa inflamatoria, color lila , redondeada, que es estacionaria mientras que su centro toma un aspecto blanco nácar y se indura. La placa es más o menos de forma oval, y sus dimensiones varían de uno a otro caso, así como en un mismo sujeto que presente varias placas. Mientras

que la fase inflamatoria persiste, la placa está rodeada por una banda eritematosa menos indurada, "el anillo lila" . La superficie blanco marfil de la morfea está lisa y tensa. La sudación y las excreciones sebáceas han desaparecido. Al ser palpada , esta induración cerosa interesa todo el espesor de la piel, pero ésta puede ser movilizada sobre el plano muscular. Las placas pueden aparecer en cualquier zona del tegumento, pero sobre todo en el tronco, en cantidad variable, sin simetría ni sistematización. Cuando alcanzan el cuero cabelludo, hacen zonas de alopecia cicatrizal, cuya induración es bien distinta de la tiña.

Cuadro 6.III Diagnóstico de las esclerodermias

Forma clínica de esclerodermia		Diagnóstico diferencial
SISTEMICA		
Acroesclerosis	Afecciones hereditarias o congénitas del metabolismo	Síndrome de Werner, progeria, acrogeria poiquilodermias congénitas ataxia telangiectasia, porfirias, fenilcetonuria, glicogenosis musculares, mucopolisacaridosis, mucopolidosis
	Tóxicas	Cloruro de vinil, percloretileno, xileno, etc, síndrome tóxico español, bleomicina, sotalol D-Penicilamina*
	Inmunes	Reacción crónica del injerto contra el huésped
Aguda difusa		Esclerodermia tipo Buschke Esclerema del recién nacido Adiponecrosis subcutánea del recién nacido Amilosis primitiva, hipotiroidea
LOCALIZADA		
En placas		Inyecciones de vitamina K1 (y otras) Lipodistrofia insulínica Lipoatrofias: - primitivas: tipo Gowers - secundarias: inyecciones de corticoides Liquen escleroatrófico Linfagitis carcinomatosa
En bandas		Melorreostosis Hemiatrofia facial (Romberg) Inyecciones de vitamina K1
Anulares		Liquen escleroatrófico queratodermias hereditarias mutilantes Bridas congénitas

* [37]

b. Evolución

La esclerodermia en placas tiene una evolución espontánea que dura entre 3 y 5 años, evolucionando hacia la regresión de la infiltración; las zonas afectadas permanecen marcadas, a menudo hasta la edad adulta, por una pigmentación café característica, a veces salpicada de zonas de depigmentación lenticular. Las secuelas en esta forma son entonces de naturaleza meramente estética.

Con frecuencia la enfermedad se limita a menos de una docena de placas. En ciertos casos ocurre lo contrario y las placas son tan numerosas que pueden confluir para tomar un aspecto de "morfeo generalizado" y presentar síntomas engañosos de una esclerodermia sistémica difusa. Estas formas parecen ser más frecuentes en niños que en adultos [10, 23].

A veces, las placas de esclerodermia localizada son múltiples y superficiales y toman el aspecto llamado de " atrofodermia'; ciertas formas toman aspectos lenticulares, llamados "esclerodermia en forma de gota".

A veces la afección se localiza en orificios , especialmente en área genital, haciendo un anillo escleroso ("esclerodermia anular") . Las formas " en gota" y anular de la esclerodermia localizada hacen dudar entre el diagnóstico de un liquen escleroso y el de un líquen atrófico [8], del cual existe un pico de frecuencia bien demostrado en los niños [6]. Se tiene información de asociaciones excepcionales de esclerodermia localizada con líquen escleroatrófico [9].

c. Diagnóstico

El diagnóstico de morfea es clínico , y el examen histológico no se hace necesario, salvo en caso de duda, sobre todo por un líquen escleroso y atrófico. Pareciera que esta enfermedad muestra en su estadio inicial una afección de la dermis profunda e hipodermis adyacente , con infiltrados mononucleados perivasculares y perinerviosos; la cantidad y el grosor de las fibras colágenas están aumentadas; la dermis superficial y la epidermis están intactas . En un estadio mas

evolucionado la epidermis se adelgaza, la unión entre dermis y epidermis se vuelve rectilínea y los husos de colágeno, espesos y comprimidos unos contra otros, dispuestos horizontalmente, invaden toda la dermis a partir de la parte más profunda ; los vasos sanguíneos son menos numerosos, tienen una pared endurecida y su luz está disminuida ; los folículos pilosos desaparecen, las glándulas sudoríparas envainadas por la esclerosis están anormalmente separadas del panículo adiposo residual, por una espesa capa de colágeno. Los infiltrados inflamatorios se ven atenuados o a veces han desaparecido. La inmunofluorescencia directa no muestra depósito de inmunoglobulina o de complemento.

En niños afectados por algunas placas de morfea, es inútil recurrir a una exploración plurivisceral, tal como la que se practica en una esclerodermia sistémica . Es posible limitarse a la investigación de un síndrome inflamatorio (habitualmente ausente) y de anticuerpos antinucleares (clásicamente ausentes); el uso de cultivos de células de división rápida,

muestra que éstos pueden ser observados en cerca de un 50% de los casos; frecuentemente son de aspecto nuclear [11], que corresponden a veces a anticuerpos anticentrómero [44].

Recientemente, se ha vuelto usual pedir una serología para *Borrelia burgdoferi*, puesto que algunos casos de morfea en adultos estaban asociados a una serología elevada; no obstante, las relaciones entre la esclerodermia y la infección por esta espiroqueta responsable de la enfermedad de Lyme, parecen actualmente ser muy improbables.

Es posible abstenerse de todo tratamiento y explicar a los padres que la enfermedad evolucionará espontáneamente hacia la regresión al cabo de unos cuatro o cinco años. Recientemente, se ha observado que la aplicación de corticoesteroides tópicos poderosos (tipo propionato de clobetasol), disminuía la extensión de las placas y la esclerosis. No obstante, una atrofia cortisónica con telangiectasias e hiperpilosidad, siempre regresivas, es casi una constante con este tratamiento. No está

pues indicado su empleo cuando las placas son numerosas,

pues existe igualmente el riesgo de los efectos sistémicos.

2. Esclerodermia en bandas o esclerodermia linear.

Privativa del niño y del adolescente, más que del adulto, esta enfermedad trae consigo el riesgo de dejar secuelas funcionales graves.

a. Características clínicas

La edad promedio de inicio se sitúa entre los 7 y los 8 años; esta afección parece ser más frecuente en niñas. Existe a veces un factor "desencadenante", un episodio febril o un traumatismo. El aspecto de la lesión elemental es idéntico al de una placa de morfea, pero su distribución es lineal, extendiéndose en una longitud que va de 30 a 40 cm., a veces más y una anchura variable de 5 a 10 cm; se localiza con mayor frecuencia en los miembros y la distribución no corresponde a un territorio radicular o a una línea de Blaschko. Varias veces ha

sido reportada una artritis inflamatoria localizada en la zona afectada , contemporánea de la fase de instalación de la esclerosis cutánea [32]. Con el paso del tiempo, la lesión tiende a progresar en extensión y profundidad, afectando también los músculos, con el riesgo de bloquear un segmento de miembro y una articulación con retracciones tendinosas, anquilosis articulares y un bloqueo en el crecimiento del miembro. Existen a veces lesiones esqueléticas (atrofia e hiperostosia linear simulando un derrame) , que plantean un problema nosológico [34] junto a la melorreostosis.

b. Evolución

La evolución espontánea se lleva a cabo a lo largo de varios años, luego de una fase inflamatoria inicial que puede durar más de 3 años; a veces, cuando la lesión parecía haberse estabilizado en un estadio escleroso , se producen nuevos brotes inflamatorios y aparecen nuevas lesiones. No es raro además,

que las lesiones nuevas sean tipo esclerodermia en placas (morfea , etc), lo cual señala que estas formas pertenecen al mismo espectro.

Se ha insistido a menudo [12, 56] , sobre la frecuencia en estas formas lineales de los anticuerpos antinucleares, sea de tipo homogéneo o de tipo moteado, y de anticuerpos anti-ADN de cadena simple, ante la ausencia de cualquier otro signo de conectivitis. No se conocen casos de evolución a largo plazo en niños, con presencia de estos anticuerpos.

c. Diagnóstico

La esclerodermia conocida como "en forma de sablazo" (" en coup de sabre") es un tipo de esclerodermia lineal que afecta el cuero cabelludo, la frente y a veces la hemicara.

Con mayor frecuencia que en las otras formas de esclerodermia, ésta se produce luego de un traumatismo local. El daño a las estructuras más profundas puede producir un aspecto de

hemiatrofia facial progresiva, semejante al del síndrome de Parry-Romberg. La relación de este síndrome con la esclerodermia " en forma de sablazo " (" en coup de sabre") continúa causando controversia [34] Estas formas pueden ser mejoradas por una cirugía de reparación , una vez que el proceso inflamatorio ha cesado.

Ciertas formas de esclerodermia lineal son muy extensas, cubren grandes extensiones y pueden afectar un hemicuerpo, ("esclerodermias regionales", "esclerodermias dimélicas"), cuyas secuelas funcionales están en relación con la extensión del proceso. Estas formas no presentan usualmente signos de esclerodermia sistémica. No obstante, plantean los mismos problemas nosológicos y evolutivos de las morfeas extensas , sobre todo en lo concerniente a la relación con la esclerodermia sistémica difusa. Por último, algunos casos han desarrollado, luego de varios años de evolución, signos de lupus eritematoso sistémico o crónico (*in* [32]).

d. Tratamiento

El tratamiento de las esclerodermias en banda no está bien establecido. En las formas extensas, sin duda se justifica el recurrir, en la etapa inicial, a una corticoterapia general (1 mg/kg/24h), durante un mes, que será luego disminuida durante 6 meses [32], para evitar la extensión del proceso hacia las zonas profundas , evitando así que se produzcan secuelas definitivas. Sin embargo no existen estudios bien controlados que demuestren el buen fundamento de esta actitud terapéutica recientemente propuesta. La fisioterapia no está contraindicada.

III. Otros estados esclerodermiformes en el niño: diagnóstico diferencial y límites nosológicos

La esclerodermia debe ser distinguida de cierto número de enfermedades que implican una esclerosis cutánea y que deben ser eliminadas sistemáticamente antes de establecer el

diagnóstico de esclerodermia en niños *(cuadro 6.III)*. Algunas de estas esclerosis cutáneas son tan excepcionales en niños, que es inútil someterlas a discusión; por ejemplo, la porfiria cutánea tardía, el síndrome carcinoide, el cáncer en forma de coraza o el escleromixedema [34].

A. FASCITIS CON EOSINOFILIA O SINDROME DE SCHULMAN

Este síndrome fue descrito en 1974 y se consideró como distinto a la esclerodermia [24, 45]. Han sido reportados algunos casos en niños [46]. Muy recientemente, este concepto ha sido revisado, y algunos consideran que se trata en realidad de una variante profunda de esclerodermia localizada, y que algunos casos pueden evolucionar, incluso hacia una esclerodermia sistémica [22].

Esta tiene un inicio brutal, sin síndrome de Raynaud, a menudo después de un esfuerzo . Afecta sobre todo la base de los miembros, a veces un solo segmento de miembro, como en la

esclerodermia en bandas; la esclerosis predomina en la hipodermis y en las fascias, lo que explica el aspecto "acolchado" de la piel, muy característico. Existe una hipereosinofilia sanguínea transitoria y una hipergamaglobulinemia, usualmente por aumento de los IgG; no hay afección visceral. Una biopsia cutánea profunda, examen diagnóstico importante, debe llegar hasta la fascia y el músculo; ésta muestra que la esclerosis por colágeno interesa la dermis profunda, la hipodermis y la fascia, y que existe un infiltrado inflamatorio rico en elementos mononucleados, y sobre todo en polinucleares eosinófilos en disposición perivascular. La fascitis con eosinófilos puede mejorarse bajo corticoterapia general, cuyo efecto es tanto más marcado, cuanto más precozmente sea administrada. Son igualmente descritas algunas regresiones espontáneas. Algunas formas evolucionan hacia retracciones y un perjuicio funcional.

Varios tipos de anomalías hematológicas están asociados a la fascitis con eosinófilos : aplasia medular y púrpura

trombocitopénica [22] . A propósito del síndrome de Shulman, parece útil recordar que la presencia de una eosinifilia sanguínea y cutánea es observada en un 15 a 20% de las esclerodermias sistémicas y/o localizadas [18], y que ésta no constituye por tanto, un criterio especifico de la fascitis con eosinófilos.

Jablonska ([23 et *in* [32]) y otros autores polacos [5] han reportado casos de "fascitis difusa generalizada", iniciados en los primeros años de vida, bajo la forma de una induración progresiva de la piel, las fascias y los músculos. El aspecto histológico es compatible con el de una fascitis evolucionada. Algunos consideran que esos casos pueden ser semejantes a la fascitis tipo Shulman.

B. OTROS ESTADOS ESCLERODERMIFORMES Y SEUDOESCLERODERMIAS

Gran cantidad de afecciones señaladas en el cuadro *6.III* pueden implicar una esclerosis cutánea y de este modo tornar dudoso un diagnóstico de esclerodermia en el niño.

Algunas de ellas han sido señaladas con anterioridad, y es imposible detallar en el marco de este trabajo las características distintivas de todas las otras. Se encontrará sobre este tema una revisión extraordinaria en el artículo de Mauduit *et al* [34]. En la práctica clínica en niños, solamente algunos de esos "estados esclerodermiformes" y "seudoesclerodermias" deben ser discutidos en el marco del diagnóstico diferencial, pero ha parecido útil el señalarlas todas en el cuadro *6.III*, por su interés conceptual y por la posibilidad de hallar, de manera excepcional en niños, formas hasta ahora descritas únicamente en adultos, como las hipodérmicas esclerodermiformes, posteriores a inyecciones de vitamina K1 [41].

otas bibliográficas

Abergel RP, Chu ML, Bauer EA, Uitto J. Regulation of collagen gene expression in cutaneous diseases with dermal fibrosis : evidence for pretranslational control. J Invest Dermatol 1987 ; 88 : 727-31.

Ansell BM, Nassen GA, Bywaters EGL. Scleroderma in childhood. Ann Rheum Dis 1976 ; 35 : 189-97.

Bauer R, Pichler E. Herzbeteiligung bei progressiver Sklerodermie bei einem Kind. Mschr Kinderheilk 1969 ; 117 : 631-3.

Botstein GR, Sherer GK, Leroy EC. Fibroblast selection in scleroderma : alternate model of fibrosis. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 189-95.

Bowszyc J, Stepien B, Janicka D. Fasciitis eosinophilica. Dermatologica 1983 ; 167 : 331-4.

Chalmers RJG, Burton PA, Bennett RF, Goring CC, Smith PJB. Lichen sclerosus et atrophicus. Arch Dermatol 1984 ; 120 : 1025-7.

Christianson HB, Dorsey CS, O'Leary PA, Kierland RR. Localized scleroderma. A clinical study of 235 cases. Arch Dermatol 1956 ; 74 629-39.

Claman HN. Mast cells, T cells and abnormal fibrosis. Immunol Today 1985 ; 6 : 192-5.

Connely MG, Winkelman RK. Coexistence of lichen sclerosus, morphea, and lichen planus. J Am Acad Dermatol 1985 ; 12 : 844-51.

Diaz-Perez JL, Connoly SM, Winkelmann RK. Disabling pansclerotic morphea of children. Arch Dermatol 1980 ; 116 : 169-73.

Falanga V, Medsger TA, Reichlin M. Antinuclear and anti-single-stranded DNA antibodies in morphea and generalized morphea. Arch Dermatol 1987 ; 123 : 350-3.

Falanga V, Medsger TA, Reidhlin M. High titers of antibodies to single-stranded DNA in linear scleroderma. Arch Dermatol 1985 ; 121 : 345-7.

Fleischmajer R, Perlish JS, West WP. Ultrastructure of cutaneous cellular infiltrates in scleroderma. Arch Dermatol 1977 ; 113 : 1661-6.

Fleischmajer R, Gay S, Meigel WN, Perlish JS. Collagen in the cellular and fibrotic stages of scleroderma. Arthritis Rheum 1978 ; 21 : 418-28.

Fleischmajer R, Perlish JS. Cellular infiltrates in scleroderma skin. Arthritis Rheum 1977 ; 20 : 975-84.

Fleischmajer R, Perlish JH. ^{3}H thymidine labeling of dermal endothelial cells in scleroderma. J Invest Dermatol 1977 ; 69 : 379-82.

Fleischmajer R, Perlish JS, Duncan M. Scleroderma : a model for fibrosis. Arch Dermatol 1983 ; 119 : 957-62.

Giordano M, Ara VM, Valentini G, Chianese U, Sencivenga T. Presence of eosinophilia systemic sclerosis and localized scleroderma. Arch Dermatol Res 1981 ; 271 : 411-7.

Hanna W, Friesen D, Boubardier C, Gladman D, Hanna A. Pathologic features of diabetic thick skin. J Am Acad Dermatol 1987 ; 16 : 546-53.

Harpey JP, Renault F, Roy C, Lafourcade J. Sclérodermie de l'enfant. Traitement par la colchicine. Nouv Press Med 1980 ; 9 : 2844.

Hermier M, Micolle JP, Beteno B, Hermier CP, Perrot M, François R. A propos d'un cas de sclérodermie aiguë diffuse chez un nourrison. Ann Dermatol Venereol 1977 ; 104 : 725-30.

Herson S, Piette JC, Frances C *et al.* Evolution a long terme des fasciites avec éosinophilie. Ann Med Interne 1984 ; 135 : 611-4.

Jablonska S. Scleroderma and pseudoscleroderma. Warsaw : Polish Medical, 1975. 2^{n} ed.

Jarratt M, Bybee D, Ransdell W. Eosinophilic fasciitis : an early variant of scleroderma. J Am Acad Dermatol 1979 ; 1 : 221-6.

Jawitz JC, Albert MK, Nigra TP, Bunning RO. A new skin manifestation of progressive systemic sclerosis. J Am Acad Dermatol 1984 ; 11 : 265-8.

Johnson RL, Ziff M. Lymphokine stimulation of collagen accumulation. J Clin Invest 1976 ; 58 : 240-52.

Kahaleh MB, Leroy EC. Endothelial injury in scleroderma. A protease mechanism. J Lab Clin Invest 1983 ; 101 ; 553-60.

28. Kahaleh MB, Osborn I, Leroy EC. Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and activity in scleroderma and in Raynaud's phenomenon. Ann Intern Med 1981 ; 94 : 492-4.

29. Kass H, Hanson, Patrick J. Scleroderma in childhood. J Pediatr 1966 ; 68 : 243-56.

30. Kornreich HK, Koster King K, Bernstein BH, Singsen BH, Hanvon V. Scleroderma in childhood. Arthritis Rheum 1977 ; 20 (suppl 2) : 343-50.

31. Larregue M, Canuel C, Bazex J, Bressieux JM, Ramdene P, Laidet B. Sclérodermie systémique de l'enfant. A propos de 5 cas. Revue de la littérature. Ann Dermatol Venereol 1983 ; 110 : 317-26.

32. Larregue M, Ziegler JE, Laurent P *et al.* Sclérodermie en bande chez l'enfant (à propos de 27 cas). Ann Dermatol Venereol 1986 ; 113 : 207-24.

33. Mackel AM, Delustro F, Harper FE, Lery EC. Antibodies to collagen in scleroderma. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 522-31.

34. Maudouit G, Cambazard F, Falgie M, Thivolet J. Pseudosclérodermies et états sclérodermiformes. Ann Med Interne 1984 ; 135 : 615-23.

35. McCarthy GA, Rice JR, Bembe ML, Barada FA. Anticentromere antibody : clinical correlations and association with favorable prognosis in patients with scleroderma variants. Arthritis Rheum 1983 ; 26 : 1-7.

36. Meyer O. Que peut-on attendre des examens biologiques dans les sclérodermies ? Ann Med Interne 1984 ; 135 : 584-90.

37. Miyagawa S, Yoshiola A, Hatoko M, Okuchi T, Sakamoto K. Systemic sclerosis-like lesions during long-terme penicillamine therapy for Wilson's disease. Br J Dermatol 1987 ; 116 : 95-100.

38. Peterson LL, Vorhees C. Raynaud's syndrome : treatment with sublingual administration of nitroglycerin, swinging arm maneuver, and biofeedback training. Arch Dermatol 1983 ; 119 : 396-9.

39. Priollet P, Baudot N, Fiessinger JN, Vayssairat M, Housset E. Traitement de la sclérodermie systémique. Ann Dermatol Venereol 1984 ; 111 : 595-607.

40. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. Arthritis Rheum 1979 ; 22 : 130-40.

41. Rommel A, Saurat JH. Hypodermite lessière sclérodermiforme et injections de vitamine K1 a la naissance. Ann Pediatr 1982 ; 29 : 64-6.

42. Rosenbloom J, Feldman G, Freundlich B, Jimenez SA. Inhibition of excessive scleroderma fibroblast collagen production by recombinant gamma-interferon. Association with a coordinate decrease in types I and III procollagen messenger RNA levels. Arthritis Rheum 1986 ; 29 : 851 (abstr).

43. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA Jr, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1984 ; 27 : 645-53.

44. Ruffatti A, Peserico A, Glorioso S *et al.* Anticentromere antibody in localized scleroderma. J Am Acad Dermatol 1986 ; 15 : 637-42.

45. Saurat JH. Graft versus host reaction. *In* : Mackie RM, ed. Current perspectives in immunodermatology. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1984 : 236-52.

46. Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia : a new syndrome. J Rheumatol 1974 ; 1 (suppl) : 46 (abstr).

47. Sills EM. Diffuse fasciitis with eosinophilia. Johns Hopkin's Med J 1982 ; 151 : 203.

48. Singsen BH, Bernstein BH, Kornreich HJK, King KK, Hanson V, Tan EM. Mixed connective tissue disease in childhood. J Pediatr 1977 ; 90 : 893-900.

49. Singson BH, Bernstein BH, Kornreich HK, King KK, Hanson V, Tan EM. Mixed connective tissue disease in childhood – a clinical and serologic survey. J Pediatr 1977 ; 90 : 893-900.

50. Steen VD, Ziegler GL, Rodman GP, Medsger TA. Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1984 ; 27 : 125-31.

51. Tuffanelli DL, Winkelman RK. Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. Arch Dermatol 1961 ; 84 : 359-71.

52. Uitto J, Holme J, Hannukesela M. Protocollagen proline hydroxylase activity in the skin of normal human subjects and of patients with scleroderma. Scand J Clin Lab Invest 1969 ; 23 : 241-7.

53. Vayssairat M, Fiessinger JN, Priollet P, Goldberg J, Housset E. Intérêt de la capillaroscopie pour le diagnostic de la sclérodermie généralisée. Rev Med Interne 1981 ; 2 : 333-40.

54. Velayos EE, Cohen SB. Progressive systemic sclerosis. Diagnostic at the age of 4 years. Am J Dis Child 1972 ; 123 : 57-60.

55. Venencie PY, Powele FC, Su WPD, Perry HO. Scleroderma : a review of thirty-three cases. J Am Acad Dermatol 1984 ; 11 : 128-34.

56. Woot TY, Rasmussen JE. Juvenile linear scleroderma associated with serologic abnormalities. Arch Dermatol 1985 ; 121 : 1403-5.

MEMORIA DE LA TRADUCCION

INTRODUCCION

La inmunología es una disciplina médica que estudia la base de la vida, es decir, el funcionamiento molecular, biológico y bioquímico de las células. Muchos médicos piensan actualmente, que esta especialidad es la base de la medicina, ya que el conocimiento de la función celular explica diferentes patologías infecciosas, reumáticas, tumorales, etc.,. Al analizar las interacciones celulares que garantizan la defensa del organismo ante diversas agresiones, la inmunologia facilita el descubrimiento de nuevas enfermedades. Al explicar sus mecanismos, permite la concepción, tanto de tratamientos específicos, como de medicamentos químicos y biológicos que puedan combatirlas.

Por las razones antes explicadas, conforme pasa el tiempo, los avances en inmunologia abarcan más y más campos especializados de la medicina: actualmente, forma parte importante de la oncología, de la infectología y del trasplante de médula ósea y de órganos sólidos.

El libro Immunopathologie et rhumatologie pédiatriques es un texto de orientación, sobre la inmunología y la reumatología pediátrica . Está dirigido a los médicos generales, pediatras generales e, inclusive, a los estudiantes de medicina que hacen su especialización en pediatría.

Este libro fue realizado y coordinado por dos profesores de la Universidad de Medicina René Descartes de Paris . el Doctor Claude GRISCELLI, Jefe de Servicio de la Unidad de Inmunohematología del Hospital Necker y la Doctora Anne-Marie PRIEUR , reumatóloga pediatra, quien forma parte del Grupo de Reumatología Europeo.

Cada uno de sus capítulos ha sido redactado por profesores franceses y de otros países de Europa, quienes describen sus propias experiencias sobre el tema específico tratado en él.

Por las razones explicadas , este libro reúne los trabajos más recientes e importantes, realizados en materia de inmunología y reumatología pediátrica a nivel europeo y con el mismo se trata de realizar un consenso, uniformando conceptos propios de la inmunología y reumatología pediátricas.

Esto resulta de gran utilidad en el momento de realizar conferencias, trabajos de investigación o simplemente consultas escritas entre expertos en la materia de países diferentes, ayudándolos a comunicarse de la manera más completa posible y propiciando intercambios enriquecedores entre ellos.

B Justificación y relevancia de la traducción.

Entre los textos cuya traducción fue considerada con el fin de optar al grado de Licenciado en Traducción, se escogió el libro Immunopathologie et rhumatologie pédiatriques , propuesto por el Hospital Nacional de Niños, más concretamente, por el Servicio de Inmunologia de este Hospital. Los pediatras que trabajan en este centro ofrecieron dos argumentos principales para justificar tal solicitud: en primer lugar, explicaron la enorme importancia que tienen los conocimientos adquiridos en inmunologia para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de enfermedades originadas en deficiencias del sistema inmunológico humano , así como los avances vertiginosos logrados en este campo a nivel mundial .

En segundo lugar, hicieron énfasis en el uso que se le daria a la traducción al español de éste texto, la cual sería puesta a la disposición de médicos generales, pediatras y estudiantes de medicina pediátrica que deseen especializarse en inmunologia.

Explicaron además, que solamente una cantidad muy limitada de estudiantes de medicina en nuestro país tiene la posibilidad de hacer su práctica en la sección de Inmunología del Hospital Nacional de Niños. Este libro serviría entonces como medio de difusión de los avances realizados en la materia , para los médicos y estudiantes que se vean excluidos de realizar su práctica en dicho centro de salud.

Por las razones anteriormente expuestas, se procedió a la traducción de los primeros seis capítulos del libro, un total de 187 páginas a doble espacio, considerando que esta cantidad de páginas es suficiente para poder vislumbrar los diferentes tipos de problemas que se seguirán presentando en los siguientes capítulos del libro.

Desde el punto de vista de la traductología, se considera que los numerosos problemas identificados durante la traducción, así como algunas soluciones que se proponen, pueden servir de guía a futuros traductores que deseen incursionar en la traducción de

textos médicos.

En la siguiente sección, dedicada a la exposición de objetivos, se explicitará el tipo de traductor que podría estar capacitado para este tipo de trabajo.

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS DEL TRABAJO DE GRADUACION

- Generales: Poner al alcance de los médicos costarricenses especializados en pediatría, un libro que expone los últimos alcances de la medicina francesa en el campo de la inmunología pediátrica. De esta manera, se intenta contribuir a la difusión de conocimientos científicos dentro del ámbito profesional de nuestro país , esperando que esto redunde en beneficio de los niños costarricenses.

- Específicos:

I) Analizar algunos problemas de traducción inherentes a un texto médico, en este caso especializado, así como ofrecer posibles soluciones para éstos. Sugerir además, a los futuros traductores costarricenses, los métodos de investigación que resulten más efectivos y realizables en nuestro medio.

2) Analizar algunos problemas relacionados con la traducción del francés al español, comparando características morfosintácticas de las dos lenguas.

3) Contribuir a la apertura en Costa Rica de un campo de traducción científica de tipo profesional. Soy de la opinión que el programa ofrecido por el CUTRA, para optar al grado de Licenciado en traducción, puede resultar sumamente atractivo para gran cantidad de costarricenses que dejaron inconclusos estudios universitarios avanzados en alguna de las disciplinas científicas y técnicas.

4) Comprobar si una persona que ha efectuado estudios en una rama de las ciencias médicas, como en mi caso particular, puede aprovechar los conocimientos generales y el caudal lingüístico adquirido en esta disciplina para aplicarlos en el campo de la traductología.

C CONCEPCION DE LA MEMORIA DE TRADUCCION, SU ESTRUCTURA GENERAL Y SU ORGANIZACION.

El enfoque de la Teoria del Sentido, elaborada en la ESIT (Escuela Superior de Interpretes y Traductores), de Paris y concebida por Daniça Seleskovich y Marianne Lederer, se articula en dos etapas principales:

a - Comprender el significado del texto original que se va a traducir.

b - Expresarlo en la lengua de llegada de manera correcta.

Esto supone una anterioridad de la comprensión con respecto al proceso de pasar , de la lengua de partida, a la lengua de llegada. De acuerdo con esta teoría, no se puede reexpresar con la debida corrección y claridad algo que no se entiende. De allí que un traductor debe siempre tener en mente que "no se traduce para comprender; se comprende para traducir".

La presente memoria fue concebida con base en los postulados anteriormente expuestos. Para tratar de poner en práctica todo lo que ellos implican fue necesario recurrir a varios métodos de investigación. En primer lugar se procedió a la consulta de los

términos problemáticos en diccionarios monolingües de uso general en francés, con el fin de entender las definiciones que de ellos se ofrecían en el idioma original . Una vez realizado este tipo de investigación, se consultaba un diccionario bilingüe, para examinar cuál de las posibilidades de traducción se adaptaba más a la definición ofrecida por el diccionario monolingüe, tomando siempre como punto de partida el contexto en que el término o la expresión se encontraba.

Otro método de investigación, tan importante o más que el primero que se citó, fue el que se detalla a continuación: para problemas relacionados con el vocabulario propio de la medicina, en los campos de la patología , bioquímica, farmacología, etc., se utilizó como libro principal de consulta el Dictionnaire de Médecine Flammarion del cual se hablará con más detalle en el Capítulo I. Las consultas en este diccionario monolingüe fueron hechas con el mismo propósito que se explicó al principio: el de tratar de entender en lo posible los temas tratados, para así buscar siempre la opción de traducción más apropiada al caso

Una vez que, gracias a la consulta realizada en los dos diccionarios anteriormente indicados, se creía tener identificado dentro de un campo específico el lexema o la expresión considerados como problemáticos, se consultaba el libro Inmunología básica y clínica de los doctores Stites, Stobo

y Wells, del cual se hablará con más detalle en el Capítulo I. Este procedimiento se siguió para tratar de encontrar en español, un discurso similar al encontrado en el libro que se estaba traduciendo, así como para corroborar los diversos tipos de nomenclatura que aparecen en el libro de los doctores Prieur y Griscelli.

Debido al grado tan elevado de especificidad del libro que se traducía, fue necesario llevar a cabo otro método de investigación recomendado en casos similares por algunos lineamientos de la Teoría Interpretativa de la ESIT (Escuela Superior de Intérpretes y Traductores) de Paris y puesto en práctica por esta aspirante a traductora durante aproximadamente seis meses . Dicho método consistió en la consulta directa con un médico especialista en inmunología del Hospital Nacional de Niños.

Este trabajo se llevó a cabo de la siguiente manera: al haber aceptado la Dra Iris Leiva, inmunóloga del hospital antes mencionado, ser la consultora y lectora oficial de la traducción para los aspectos relacionados con el vocabulario de la medicina inmunológica , se fijaron con ella citas cada quince días, que implicaban sesiones de trabajo de aproximadamente dos horas cada una . El estudiante asistía a estas sesiones llevando los borradores de cada uno de los capítulos, a medida que los iba traduciendo y procesando en computadora . Cuando,

pese a las investigaciones realizadas en los libros anteriormente mencionados, persistían las dudas con respecto a términos o expresiones propias del lenguaje especializado , el traductor transcribía las traducciones tentativas concebidas para estos segmentos, utilizando escritura itálica, para llamar así la atención de la inmunóloga sobre estos términos.

Al mismo tiempo que se efectuaba este trabajo, las fotocopias del borrador que se trabajaba con la Dra. Leiva, eran sometidas a la consideración de la Directora de tesis, Dra. Katia Benavides Romero, del CUTRA, para que ella hiciera las observaciones pertinentes sobre la calidad de la traducción que se estaba llevando a cabo. Dicha especialista supervisaba, no solamente la traducción, sino también la redacción de esta memoria, en lo que respecta a la identificación de problemas e intentos de buscar soluciones para resolverlos.

Un método de investigación menos sofisticado, pero también de considerable utilidad para el traductor, consistió en pedir en algunas farmacias y a personas que manipulan medicamentos,que le facilitaran prospectos de los que suelen utilizar las compañías farmacéuticas para acompañar sus productos . El interés que se les encontró, es que muchas veces estos pequeños folletos traen traducido un mismo texto en cuatro idiomas, por lo general: español, inglés francés y alemán. En ellos se

encuentran nombres de componentes medicamentosos, indicaciones de uso, contraindicaciones, posologías, nombres de trastornos de la salud, etc., en los cuatro idiomas antes citados. Tomado con las reservas del caso, al no tratarse muchas veces de un trabajo de traducción muy riguroso, este es un método de investigación fácil de realizar y barato para un traductor que trabaje en este entorno, en el que textos de consulta más elaborados son difíciles de encontrar.

El trabajo de traducción realizado en los primeros seis capítulos del libro Immunologie et rhumatologie pédiatriques , permitió la elaboración de una memoria de traducción cuya finalidad es discutir algunos problemas relacionados con el trabajo de traducción. Esta se divide en cuatro capítulos:

El Capítulo I presenta un primer grupo de problemas de vocabulario relativos a la nomenclatura especializada y está dividido en tres secciones:

- Nomenclatura de patologías
- Nomenclatura de enzimas, proteínas y otros compuestos que participan en las reacciones inmunológicas.
- Traducción de siglas.

El Capítulo 2, complementario del primero, presenta un segundo grupo de problemas de vocabulario, derivado de las particularidades del discurso médico y los diferentes problemas que éste presenta al traductor.

El Capítulo 3 se refiere a los problemas de morfosintaxis y está dividido en dos secciones:

- Adaptación al español de expresiones exclusivas de la morfosintaxis del francés
- Problemas generales de morfosintaxis.

El Capítulo 4, denominado " Otros problemas y sus posibles soluciones", agrupa tres problemas de índole diferente:

- El tratamiento dado a los términos que aparecen en inglés en el texto.
- El tratamiento dado a términos que aparecen en latín en el texto.
- El tratamiento dado a las notas al pie de página.

En los tres primeros capítulos, los problemas son presentados de manera sistemática, en forma de lista que detalla la página y el renglón en que aparecen, se ofrece luego el contexto que resultó problemático en la lengua de partida , se explica la metodología de la investigación llevada a cabo y finalmente se ofrece el

texto resultante en la lengua de llegada. En algunos casos de especial interés, la aspirante a traductora se permite ofrecer algunas recomendaciones a posibles futuros traductores de este tipo de textos.

El último capítulo presenta una única solución para cada uno de los tres grupos de problemas (con excepción de un caso particular de traducción al español de una expresión en latín), y justifica el escogimiento de las soluciones adoptadas.

CAPITULO I

PROBLEMAS DE VOCABULARIO

NOMENCLATURA ESPECIALIZADA

Con el fin de informarse debidamente sobre la manera más adecuada para traducir nomenclatura especializada en el campo de la inmunología (nombres de enfermedades, medicamentos, estructuras celulares, reacciones químicas y bioquímicas propias del sistema inmunológico humano y animal), fue necesario consultar diversos manuales especializados en la materia, tanto en español como en francés. El libro más consultado en español fué Inmunología básica y clínica, de los doctores Stites, Stobo y Wells, que tiene la particularidad de ser una traducción al español, puesta al dia según su sexta edición, por un médico latinoamericano, el Doctor Jorge Orizaga Samperio, de la Universidad Autónoma de México.

Para obtener en francés información pertinente sobre definiciones y nomenclatura de enfermedades, así como de medicamentos y de compuestos químicos que intervienen en las reacciones de inmunidad, se consultó el Dictionnaire de Médecine Flammarion. Cabe señalar aquí, que este excelente diccionario

monolingüe de medicina de fama mundial, se basa, para el escogimiento de sus definiciones, en los tratados tradicionales de nomenclatura médica internacional: para los términos de anatomía, en el PNA: Parisiensa Nomina Anatomica; para los términos de bacteriología, en el " Approved list of Bacterial Names"; para el campo de la farmacología, se sigue la clasificación del Index Nominum, y en el campo de la virología se utiliza la nomenclatura del " International Commitée on Taxonomy of viruses". Contiene este libro, además, cinco anexos que fueron de gran utilidad, sobre todo el de abreviaciones, cuando se presentaron problemas de traducción de siglas.

Otra particularidad del Diccionario Flammarion, que resultó de gran utilidad para el traductor, es la de especificar, como parte de la información suministrada en el campo de la farmacología, los nombres de algunas ramas de especialización médica. Esto orientó mucho sobre el tipo de texto médico que se debía consultar en español, con el fin de investigar sobre el discurso o las nomenclaturas tradicionalmente utilizadas.

Se ofrece a continuación un listado de los principales problemas que fueron encontrados, en relación con diversas nomenclaturas.

NOMENCLATURA DE PATOLOGIAS

En la página 21, renglón 6, dentro de una enumeración de enfermedades aparece el nombre siguiente: (...) "la leucémie aigue lymphocytaire", este nombre fue traducido originalmente como "leucemia aguda linfocitaria"; sin embargo, consultas posteriores con médicos especialistas, señalaron que esta enfermedad es más conocida en español bajo el nombre de "leucemia linfocítica aguda". Además de esta fuente de información, se consultó el libro Inmunología básica y clínica, de Stites, Stobo y Wells y en la página 395 se encontró evidencia escrita de esta nomenclatura para dicha enfermedad.

En esa misma página, renglón 10, el autor hace referencia a la enfermedad conocida en francés como " le lupus érythémateux disséminé". En un principio, ésto se tradujo literalmente como " lupus eritematoso diseminado", y las veces subsiguientes que se hizo referencia a esta enfermedad por medio de siglas, se utilizaron las mismas de la versión francesa: "LED". Sin embargo, la posterior consulta con la inmunóloga , reveló que en español esta enfermedad se denomina más bien : "lupus eritematoso sistémico" y que, en consecuencia, las siglas apropiadas para referirse a ella son en español "LES". En el libro Inmunología Básica y Clínica de Stites *et al* se corroboró esta nomenclatura,

(pag. 708) y se encontró además otra, al parecer menos frecuente: " Lupus Eritematoso Generalizado" "LEG" (p. 708). Se decidió, en la traducción que nos ocupa, dejar la versión indicada por la inmunóloga del Hospital de Niños : "Lupus Eritematoso Sistémico" y "LES".

En la página 23 , renglón 3, se menciona un síndrome conocido en francés con el nombre de " syndrome pseudo-lupique sévère". Una vez efectuadas las investigaciones pertinentes para la traducción de esta nomenclatura al español, se plantearon dos posibilidades a la especialista: "síndrome seudo lúpico severo " y " síndrome seudo lupoide severo ", ya que se encontraron ambas denominaciones en diferentes libros . La doctora Leiva admitió que se pueden utilizar las dos, pero manifestó su preferencia por el adjetivo "lúpico", en vez de "lupoide". Según su criterio, este último término es más utilizado en el discurso médico cotidiano. Por lo tanto, ésta es la versión que aparece en esta traducción.

En la página 39, renglón 20, se habla de una enfermedad conocida como " granulomatose septique". En un principio este nombre se tradujo como: "granulomatosis séptica". La especialista explicó que en español a esta misma enfermedad se

le conoce con el nombre de "enfermedad granulomatosa crónica ". Esta afirmación pudo ser corroborada, al encontrar dicha nomenclatura en las páginas 296, 300 y 341 del libro Inmunologia Básica y Clínica de Stites *et al.*

En la página 33, y otras páginas, se menciona una enfermedad conocida en francés como "rhumatisme articulaire aigu"; ésta expresión se tradujo originalmente como "reumatismo articular agudo". Al consultar esta traducción con la especialista, ésta explicó que en español se conoce a esta enfermedad como "fiebre reumática", probablemente por influencia del inglés, ya que en este idioma se le denomina " acute rheumatic fever". Por lo tanto, en ésta y en las otras páginas en que tal expresión aparece, se tradujo como "fiebre reumática".

En la página 65 y otras páginas del Capítulo 6, el autor habla de la enfermedad conocida en francés como "sclérodermie", la cual en español se debe traducir como "esclerodermia". Un eventual traductor de textos que desarrollen el mismo tema, debe estar muy atento en cuanto a un sustantivo similar: "sclerœdème", que suele también aparecer en esos contextos y que debe ser traducido de manera diferente: "esclerodema". Puede resultar de utilidad saber que el nombre de la enfermedad conocida como "sclérodermie" , tiene género femenino ("la sclérodermie").

En cambio, el sustantivo "sclerœdème", que define a un tipo de hinchazón y endurecimiento de la piel y no constituye la enfermedad propiamente dicha, sino que más bien se puede constituir en una de sus manifestaciones clínicas , tiene género masculino en los dos idiomas.

En la página 68, renglón 4 del cuadro 6.1, y páginas subsiguientes se menciona un tipo de esclerodermia conocido en francés como "morphée". El nombre de esta enfermedad en español es muy similar: "morfea". Así se traduce pues este nombre, cada vez que aparece en el texto.

En la misma tabla, un renglón más abajo, se menciona otro tipo de esclerodermia localizada, que en francés es denominada según su aspecto clínico como: "en bandes", y junto a esta denominación, entre paréntesis, se da el otro nombre con que se le conoce: "coup de sabre". Se decidió traducir la primera denominación por "en bandas", y como en español a esta enfermedad no se le conoce como "sablazo", que sería la traducción literal de "coup de sabre", se decidió dejar este nombre en francés entre paréntesis y entre comillas. La especialista aprobó esta traducción, así ampliada con una expresión entre paréntesis. Por lo tanto, en la tabla 6.1, línea 5, se lee en la columna de la derecha, lo siguiente :

" En bandas ("coup de sabre") "

En la página 72, último renglón, aparece como denominación para un tipo de dolencia el sustantivo "la pelade". La investigación en el diccionario monolingue, dio como resultado la definición siguiente: "maladie qui fait tomber par places les poils et les cheveux", es decir: "enfermedad que hace caer en diferentes sitios, los pelos (de los animales) y los cabellos".

El diccionario bilingue propone como posibles traducciones para este término: " (...) peladera, alopecia". Por un proceso de asociación de ideas, se buscó en este mismo diccionario la definición dada en francés para el sustantivo "tiña", en español, y se encontró, entre otras definiciones: "MED teigne ", o sea: "en lenguaje médico teigne"

Se tradujo entonces tentativamente todo el sintagma:

(...)

"... elles réalisent des zones d'alopécie cicatricielle dont l'induration est bien distincte de la pelade...' , que aparece en los dos últimos renglones de la página antes mencionada, de la manera siguiente:

(...)

" ...hacen zonas de alopecia cicatrizal cuya induración es bien distinta de la tiña." Esta traducción fue aprobada por la especialista.

En el capítulo IV y en otros capítulos del libro, se hace referencia a la enfermedad conocida en francés como "le diabète sucré". Esta enfermedad en español tiene género femenino, se debe por lo tanto traducir como "la diabetes"; además de esto, en lugar de traducir el adjetivo "sucré" por "azucarado", en español se utiliza el adjetivo " mellitus" , derivado del sustantivo griego "meli"," melitos", o sea "miel". Por esta razón en la traducción del capítulo IV y en otros capítulos del libro se lee "la diabetes mellitus". El diccionario Flammarion explica que, al existir varios tipos de diabetes, se utiliza la denominación "diabete sucré" para distinguir una de las variaciones de la enfermedad. Sin embargo, advierte que esta definición muy restrictiva de este trastorno, ya no debería ser aceptable. Esto, debido a que " *stricto sensu,* definiría una presencia anormal de azúcar en la orina, ligada a una elevación anormal del índice de glucosa en la sangre ", y hoy día sabemos que este aspecto es solamente uno de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, tanto en francés como en español , se sigue haciendo uso de esta nomenclatura para esta patología en particular.

NOMENCLATURA DE ENZIMAS Y PROTEINAS

Los nombres de proteínas, enzimas y otras sustancias químicas que aparecen en el texto en francés, no ofrecieron grandes dificultades de traducción , ya que la mayoría de ellos, tanto en francés como en español, se derivan del latín o del griego, por lo tanto los cambios que se hicieron, fueron en su mayoría de tipo ortográfico; por ejemplo: "kalicreine" pasa a ser "calicreína". Sin embargo, los nombres de algunas enzimas musculares que aparecen en el Capítulo V del libro, se constituyeron en un problema que merece mención especial .

En la página 58, renglones 9,10 y 11, el texto original dice así:

(...)

" Elle porte sur la créatine kinase (CK), la pyruvate kinase (PK), l'aldolase, la lacticodéshydrogénase (LDH), l'aspartate aminotransférase (AST ou SGOT), l'alanine aminotransférase (ALT ou SGPT)."

Al no haber tenido mayor problema con la nomenclatura de enzimas y proteínas en los capítulos precedentes, se trabajó de la siguiente manera este trozo:

(...)

" Este aumento se da en la creatinin quinasa (CQ), la piruvato quinasa (PQ), la aldolasa, la lacticodeshidrogenasa (LDH), la

aspartato aminotransferasa (AST o SGOT), la alanino aminotransferasa (ALT o SGPT) "

Cuando este capítulo fue presentado a la inmunóloga, ésta introdujo varios cambios en la nomenclatura, que en algunos casos se limitaron a un cambio en las siglas con que se resumen sus nombres, en otros a un reordenamiento de los componentes y, en otros casos, se constituyeron en cambios totales.

Estos cambios fueron los siguientes:

- La "creatinin quinasa" queda igual, pero las siglas con que es conocida en el discurso médico son "CPK", en lugar de "CK", ya que en nuestro entorno se utilizan las siglas en inglés.

- En vez de decir "lacticodeshidrogenasa", se cambia el orden de los elementos y se le llama: " deshidrogenasa láctica", por lo tanto las siglas que resumen este nombre son " DHL", en vez de "LDH".

- La "aspartato aminotransferasa" cambia por completo su nombre y en español se le conoce como "transaminasa oxalacética", por lo tanto las siglas que resumen su nombre son "TSGO".

- La "alanino aminotransferasa" cambia su nombre totalmente a "transaminasa pirúvica", y las siglas que la designan son "TSGP".

Luego de todos estos cambios la versión definitiva de la traducción quedó de la siguiente manera:

(...)

"Este aumento se da en la creatinin quinasa (CPK), la piruvato quinasa (PQ), la aldolasa, la deshidrogenasa láctica (DHL), la transaminasa oxalacética (TSGO), la transaminasa pirúvica (TSGP)."

Como información adicional relativa a la nomenclatura de enzimas, se hace notar que en textos en francés es posible encontrar casos en que el autor se refiere a ellas confiriéndoles género femenino, según la nomenclatura recomendada por la "Académie des Sciences" desde 1966; en otros casos, los autores se refieren a las enzimas utilizando el artículo definido "le", "el" en español, reconociéndoles así género masculino. Los diccionarios monolingües definen el sustantivo "enzyme" como "nom masculin", pero ambas nomenclaturas son aceptadas en francés. Esta dualidad no existe en español y un traductor debe traducir siempre los nombres de enzimas en femenino.

LA TRADUCCION DE SIGLAS

Citando a Michel Paillard, diremos que " se puede considerar el uso de las siglas como un proceso completo de formación lexical". (1) Este connotado traductor explica además que, tanto las siglas como los acrónimos, se han convertido por sí mismos en nuevas unidades léxicas, de uso bastante corriente para algunas personas. Continúa explicando Paillard que es tal la importancia de las siglas y los acrónimos en la lengua contemporánea, que ya los diccionarios no las aíslan como antes dentro de anexos, sino que muchas de ellas son integradas al texto normal de dichos diccionarios. Añade Paillard que las siglas y los acrónimos están a la cabeza en lo que respecta a la formación de neologismos y que para confirmar sus afirmaciones, basta consultar un diccionario reciente, para encontrar siglas tales como: "SIDA", convertidas en lexemas de transparencia total.

En el discurso médico se utiliza gran profusión de siglas para abreviar los nombres de diferentes enfermedades, factores de la sangre que participan en las reacciones de inmunidad, tipos de animales utilizados en experimentación , etc. En el caso particular de la inmunología, se utiliza gran cantidad de siglas convencionales, fáciles de reconocer por los médicos en la mayoría de los países, con algunas variaciones en el orden de los grafemas dentro de las siglas, dependiendo del idioma en que se esté escribiendo, o del país en donde se originan los términos definidos por esas siglas.

Al traducir este libro, se encontró gran cantidad de siglas que corresponden casi siempre con las que se utilizan en el discurso médico en español. Esto se pudo comprobar consultando una vez más el libro Inmunología Básica y Clínica de Stites, Stobo y Wells , sobretodo en la sección "Acrónimos y abreviaturas comúnmente empleadas en inmunología", que forma parte del Apéndice de ese libro. Se pudo comprobar además, que la mayoria

de ellas están ordenadas de la misma manera en los dos idiomas, debido a coincidencias en el orden de los elementos morfosintácticos del francés y del español. Hubo sin embargo casos que ofrecieron problemas particulares, los cuales se explicarán en detalle, así como su posible solución.

El caso en que se acentúan más las diferencias, se encuentra en el Capítulo 3, en el cual, a partir de la página 32, entre otras siglas, se utiliza : " CMH" , para referirse al complejo principal de histocompatibilidad en los seres humanos. Se trató de comprobar en el libro de Stites *et al* la correspondencia en ambos idiomas de la sigla antes mencionada, pero éstas no fueron encontradas allí. Se intentó entonces localizar las siglas correspondientes, utilizando un método "a la inversa" del usual; es decir, en la sección antes dicha del libro, se buscó la definición : "Complejo principal de histocompatibilidad" , para ver cuales siglas la resumían . Se encontraron dos posibles

maneras de hacerlo. Textualmente el libro dice: " CPH (o MHC en inglés): complejo principal de histocompatibilidad." Este hallazgo hizo suponer que en la versión española se debía utilizar la siglas CPH, y en la primera versión de la traducción así se hizo. Sin embargo, al someter este trabajo a la consideración del médico lector, éste aconsejó cambiar "CMH", por la sigla "HLA", ya que esta abreviación es utilizada con mayor frecuencia en el discurso médico. Para entender las razones de este cambio total de nomenclatura, se decidió investigar un poco más en el libro de Stites *et al*, concretamente en el capítulo 6, página 46. Se descubrió que las razones parecen ser históricas: el descubrimiento del complejo principal o mayor de histocompatibilidad, fue llevado a cabo en 1950, época en la que se le conocía con la sigla CPH en español, CMH en francés y MHC en inglés. Unos años después, conforme se fueron perfeccionando los conocimientos y el vocabulario propio de la inmunología se fue ampliando, se prefirió seguir llamando a este mismo complejo con la sigla HLA, que resume la

expresión "antígenos de los leucocitos humanos", colocada según el orden de los elementos de la morfosintaxis inglesa. Esta es la forma en que son conocidas actualmente en el mundo, aunque en Europa algunos profesores prefieren utilizar los dos tipos de siglas: " CMH" o "HLA" . Tomando en consideración lo anterior y, una vez más, que el objetivo principal de esta traducción es el de ser útil a cualquier médico de habla española , no necesariamente especializado en Europa, cada vez que fue necesario, se cambió la sigla CMH por HLA.

Un problema algo más simple que el anterior, se encontró en la página 33, renglón 22, y en otros sitios en que aparece la sigla "VIH" para definir al virus de inmunodeficiencia humana. En el texto en francés se utilizan en el orden antes dicho, mientras que en libros de inmunología en español, traducidos del inglés, aparece la sigla ordenada según el orden de los elementos de la morfosintaxis inglesa , "HIV" . Además de esto,

en muchas publicaciones en español, especializadas o no , aparecen indiscriminadamente las siglas VIH o HIV, según criterio del autor. Las consultas con los especialistas no aportaron nada nuevo al respecto, ya que en Costa Rica, los médicos especializados en Inglaterra o los Estados Unidos llaman a este virus "HIV", y los especializados en Francia, Bélgica, Italia, etc., lo llaman "VIH". Existe sin embargo una ligera tendencia en nuestro entorno , a preferir la sigla ordenada a la manera inglesa, por influencia de la cultura estadounidense. No obstante, en el momento de decidir cuál de los dos ordenamientos se le daría a esta sigla en la traducción, se decidió ordenarla conforme a la morfosintaxis española y francesa, más que nada por respeto a los médicos franceses que hicieron las primeras investigaciones sobre el SIDA y el VIH a nivel mundial.

En la página 34, renglón 7, y en muchas otras páginas del libro, se hace referencia a un tipo de ratón experimental, conocido en francés, en el campo de la inmunología, como "la souris NOD". Como se explica en el capítulo IV de esta memoria, al referirse a los términos que aparecen en inglés en el libro original, la sigla "NOD" es abreviación de la enfermedad conocida en inglés como "Non Obese Diabetes", uno de los tipos existentes de diabetes. El criterio de este traductor fue el de dejar la sigla tal y como aparece . Por esta razón, la expresión "la souris NOD" se tradujo como "el ratón NOD", término que se utiliza en el discurso médico en español, para denominar a los ratones que padecen esta enfermedad.

En la página 40, línea 10 del cuadro 4.1, aparece, formando parte de una enumeración, la expresión: "faux BW+". Esto fue traducido al pie de la letra como: "falsos BW+", sin embargo la especialista explicó que esta sigla no se utiliza en español y que, siguiendo los criterios usuales para la enfermedad conocida

como Lupus Eritematoso Sistémico, esta sigla debería ser traducidas por "VDRL", la sigla tradicional en español para denominar la prueba realizada para detectar la sífilis:(Venereal Disease Research Laboratory). Por estas razones, en dicho cuadro se substituyó la sigla " BW+" por " VDRL+."

En la línea siguiente del mismo cuadro , fue necesario cambiar la sigla "FAN", abreviación en francés de " Facteur Antinucléaire" por: "ANA" , abreviación de : "Anticuerpo Antinuclear", que es el término indicado en español, aunque, como se verá luego, esta manera de colocar la sigla está influenciada por la morfosintaxis del inglés.

En la página 42, renglón 22, aparece la sigla "AAN", entre paréntesis, para indicar que es la abreviación de "anticorps antinucléaires". El sintagma completo dice así:

(...)

"Les anticorps antinucléaires (AAN), sont présents presque constamment..."

La primera versión de la traducción parecía lógica , ya que la sigla se ajustaba al orden lógico de la morfosintaxis del español; ésta era la siguiente:

(...)

" Los anticuerpos antinucleares (AAN), están presentes casi constantemente..."

Se consultó el libro de inmunología de Stites *et al.* y efectivamente, se encontraron estas mismas siglas ordenadas de la misma manera, en la sección de acrónimos y abreviaturas (p. 706). Sin embargo, el médico especialista que leyó esta versión, aconsejó alterar el ordenamiento original , cambiándolo por: "ANA", ya que en su opinión, esta sigla es más conocida y utilizada con sus elementos ordenados de acuerdo con la morfosintaxis del idioma inglés.

También en la página 42, a partir del renglón 24 y en páginas subsiguientes, se encuentra la sigla ADN, para designar al ácido desoxiribonucléico, constituyente casi universal de la

materia viviente. El traductor decidió dejar la sigla ordenada de acuerdo con la morfosintaxis del español y del francés (ADN), aunque la versión inglesa (DNA), sea igualmente conocida y utilizada desde hace muchos años en textos científicos en español. Las razones de este escogimiento se fundamentan en la gran difusión y uso que se hace de esta sigla , la que no permitiría dudas o equivocaciones con respecto a su significado, por parte de posibles lectores médicos de la traducción.

En la página 49, renglones 33 y 36, aparece la expresión "échanges plasmatiques" y luego, entre paréntesis la sigla EP, que en francés se utilizan como abreviación de este término. En la primera versión de la traducción, se había dejado la sigla tal y como aparecía en la versión francesa, aunque ésta no correspondiera a la abreviación en español, con el fin de pedir la opinión de la inmunóloga , ya que la traducción de esta expresión es "intercambios plasmáticos". Se pensaba que dicha

especialista sugeriría utilizar la sigla "IP", por las razones anteriormente explicadas.

Sin embargo su sugerencia fue completamente diferente de lo esperado: eliminar por completo todo tipo de siglas y substituirlas en todos los casos, por el sustantivo "plasmaféresis", que es el término indicado en el discurso médico en español.

Un procedimiento idéntico fue seguido en la página 50, línea 6 del cuadro 4.VII .

Aunque el problema que se tratará a continuación no pertenezca estrictamente a la traducción de siglas, se decidió colocarlo en esta sección por considerarla la más indicada para mencionarlo: Un traductor de textos de inmunología debe prestar especial atención a los textos que se refieran al "sistema de complemento" (mediador humoral primario de las reacciones antígeno-anticuerpo). En dichos textos van a aparecer en forma de siglas seguidas de números, los nombres de varios complejos inmunes. Es muy importante notar que algunos de éstos según sea el caso, llevan sobre los números una raya horizontal, para indicar que ese complejo está activado. Como esta raya horizontal, colocada en forma semejante al signo que va sobre la "Ñ", no es fácil de encontrar en el teclado de la computadora, podría suceder que el traductor decida posponer su colocación y que luego olvide hacerlo. Precisamente ésta fue mi experiencia personal.

En las páginas 9 y 10, líneas 22 y 19 respectivamente, hay dos ejemplos de esto. El primero de los textos dice lo siguiente:

(...) " Ce dernier se lie à la surface des cellules, formant l'enzime C1423, agissant avec C5 en coupant les fragments C5a, suivis de C6 et de C7, pour former le complexe C567, de haut poids moléculaire..."

Este trozo se tradujo así:

(...)

" Este último se liga a la superficie de las células, formando la enzima C1423, actuando con C5 para cortar los fragmentos C5a, seguidos de C6 y de C7, para formar el complejo C567, de alto peso molecular..."

El segundo de los textos dice:

(...)

" cette étape est la plus influencée par ces produits C3a,C5a et C567, ces produits...."

La traducción fue:

(...)

" esta etapa és la más influenciada por C3a, C5a y C567, esos productos..."

Cuando la especialista en inmunología leyó estas traducciones, las encontró apropiadas, pero hizo notar que era importantísimo colocar sobre los números "567" de " C567", en ambos casos, la raya horizontal, para explicar que este complejo está activado.

CAPITULO II

EL DISCURSO PROPIO DEL CAMPO DE LA MEDICINA

La teoría impartida en el curso de traducción técnica del CUTRA, expone la especial dificultad de traducir una de las llamadas "lenguas de especialidad". En este curso se insistió sobre la necesidad de que el traductor no limite su búsqueda temática a una mera investigación terminológica, sino mas bien, que éste emprenda una verdadera tarea de documentación al respecto. Así, no solamente se podrán resolver las dificultades inherentes a la terminología, sino también aquellas que estén estrechamente relacionadas con el discurso propio del texto de la especialidad que se desea traducir. Esta recomendación está basada en las tres características principales de una "lengua de especialidad", propuestas por Christine Durieux [2] : el empleo de un vocabulario esotérico, el uso de giros particulares y el empleo de nociones que se convierten en un obstáculo para la comprensión por parte de los no iniciados. Tal y como se explica en la introducción de este trabajo, esta aspirante a traductora utilizó varios métodos de investigación, con el objetivo de entender en la medida de lo posible, no solamente la terminología, sino también las nociones expuestas en el

discurso propio del campo de la medicina. Para la resolución de los problemas que se exponen en este capítulo fue indispensable la colaboración de la inmunóloga, consultora y lectora de este trabajo de graduación , Dra. Iris Leiva.

Contrariamente a lo que muchas personas piensan, el discurso médico en cualquier idioma, no solamente está compuesto por términos eruditos derivados del latín o del griego, sino que también en este tipo de "jerga", se utilizan muchas palabras que pueden ser neologismos, metáforas, comparaciones, calcos de otros idiomas, galicismos, anglicismos, etc. Además de esto, en el vocabulario médico se pueden encontrar muchas expresiones que se utilizan en el discurso corriente de todos los días, las cuales algunas veces conservan solamente parte de la carga semántica usual y otras veces la pierden por completo, adquiriendo otras connotaciones para los profesionales de la medicina. Si se toma en cuenta que por lo general un traductor profesional realiza su formación académica en el campo de las letras , podría suceder que incluso pueda encontrar no del todo "correctas", desde el punto de vista lingüístico, algunas de las expresiones utilizadas por los médicos en su "jerga". Al encontrarse con este tipo de problema mientras se realizaba la traducción de este texto, se trató de seguir las recomendaciones

de autores como Komissarov, quien en una de sus máximas metodológicas afirma que el traductor no puede intervenir en el texto en su propio nombre y que el traductor no debe ni aclarar ni mejorar un texto que traduce (3). Esto no implica que cuando esta aspirante a traductora creyó encontrar algunos errores de tipo gramatical o sintáctico en el texto original , no haya evitado repetir esos errores en el texto de llegada.

Ante la enorme cantidad de problemas derivados del empleo del discurso médico, no es de extrañar que éste sea el capítulo más largo de esta memoria. Aún así, en él se presentan solamente algunos de los problemas más interesantes que se encontraron al respecto.

En la página 3, renglón 3, aparece por primera vez el adjetivo "atteint", en la forma pasiva, término que se repetirá muchas veces a lo largo del libro, cada vez que los autores se van a referir a un tejido o una zona del cuerpo que está sufriendo un estado fuera de lo normal debido a factores físicos, químicos o de índole viral. Al buscar en varios diccionarios bilingües los diferentes significados para "atteint", se encontraron los siguientes: " aquejado", "atacado", "herido", y para "être atteint": " padecer de". En vista del contexto en que el término se encontró en esta página: "Le processus

inflammatoire est une succession de changements qui surviennent dans un tissu vivant lorsque celui-ci a été atteint...", inicialmente éste texto se tradujo como: " El proceso inflamatorio es una sucesión de cambios que ocurren en un tejido viviente, cuando éste ha sido

lesionado..." Cuando la inmunóloga examinó esta primera versión, aun estando de acuerdo con la connotación de la palabra, prefirió que el adjetivo "lesionado" fuese cambiado por "afectado", ya que en la jerga médica este término es más utilizado. En páginas subsiguientes se continuó traduciendo de la misma manera.

Sin embargo, no siempre el término" atteint" y sus derivados, fueron tan fáciles de traducir: la consulta con la especialista en inmunología, ayudó a comprender que expresiones como: "avec atteinte de", o "une atteinte de", son tanto en francés como en español, una combinación de lexemas que se han constituido , dentro del discurso de la medicina, en lo que en castellano se denomina como frases hechas . Michel Paillard explica al respecto, que este tipo de asociación de lexemas, llamado en francés "collocations", puede dar lugar a problemas lexicológicos, lexicográficos y estilísticos y, por ende, a problemas de traducción(4). La traducción de esta expresión al español da como resultado : "con compromiso de", otra asociación de lexemas muy utilizada, como se pudo comprobar,

en el discurso médico en nuestro idioma. La importancia de traducir en forma adecuada tales asociaciones de palabras, ha sido reconocida desde hace muchos años. Peter Newmark opina al respecto lo siguiente: " la traducción es a veces una lucha continua para encontrar un apropiado ordenamiento de palabras," (...) (5)

Un ejemplo concreto de este procedimiento de traducción , se encuentra en la página 24, renglón 21, en la que el texto original es el siguiente:

(...)

" Ce sous-groupe d'ACJ [31,30] est caractérisé par un début précoce (avant l'âge de six ans), une atteinte de quatre articulations au maximum,..."

La traducción dió como resultado la versión siguiente:

(...)

Este subgrupo de ACJ [30, 31] está caracterizado por un inicio precoz (antes de la edad de 6 años), con compromiso de cuatro articulaciones como máximo,..."

En la página 22, renglón 9, el texto en francés dice lo siguiente:

(...)

" d'une partie transmembranaire et d'une extremité intracytoplasmique..."

Se consultó el diccionario monolingüe en francés para tratar de entender el significado de "transmembranaire" y se pudo

comprobar que este término no está registrado, ni en francés ni en español. Se pensó entonces que tentativamente se debía traducir por: " transmembranal". Por esta razón la primera versión de la traducción fue la siguiente:

(...)

" de una parte transmembranal y de una extremidad intracitoplásmica... "

Al ser consultada la especialista opinó que, aunque la traducción palabra por palabra parecía ser aquí la más correcta, en el discurso médico en español usualmente no se utiliza el adjetivo "transmembranal", sino que se prefiere emplear el grupo nominal " de transmembrana" . Además de este cambio, se substituyó la primera preposición "de", que aparecía en la versión original, por la preposición "con", para evitar la repetición y se eliminó la segunda preposición "de", por la misma razón. La versión resultante fue la siguiente:

(...)

" con una parte de transmembrana y otra extremidad intracitoplásmica."

En la página 22, renglón 12, del texto original, se encuentra el siguiente sintagma:

(...)" Ils forment ainsi une cible pour la reconnaissance du "soi".

Al analizar uno a uno los elementos que forman este sintagma, el significado de cada uno de ellos parece fácil de comprender:

"ellos forman así un blanco para el reconocimiento de sí mismos" , pero no así el significado de la expresión, que pareciera pertenecer más bien a un discurso de índole filosófica. El hecho de encontrar el término "soi", entre comillas, indicaba de antemano, que esta manera de utilizarlo tampoco es usual en francés. Antes de consultar a la inmunóloga , se concibió tentativamente la siguiente traducción :

(...)

" ellos forman así un blanco para el reconocimiento de "si mismos"

Luego se le formularon dos preguntas a esta. especialista:

- ¿ qué significa en la jerga médica francesa, la expresión: "du soi" ?

- ¿ es posible utilizar en la jerga médica en español, la expresión "de sí mismo", como vocablo correspondiente ?

La especialista respondió de la manera siguiente: normalmente el cuerpo humano y el de los animales sabe "reconocer" sus propios tejidos (su propia piel, sus propios órganos, etc.), pero puede llegar el momento en que no lo reconoce y lo llega a "ver" como algo extraño. En este caso, ya no sería parte de su "yo" o de "sí mismo".

Es entonces cuando aparecen los llamados auto-anticuerpos. Auto de "propios" y anticuerpos, que son sustancias que se producen por un mecanismo inmunitario.

Luego de ofrecer esta explicación, sugirió utilizar las expresiones "el reconocimiento de su yo", o " de sí mismo".

Explicó que no ha tenido la oportunidad de leer personalmente estas expresiones en español, pero que en este contexto le parecían ser las más indicadas.

En la página 32, renglón 6, esta misma expresión se encontró en el siguiente contexto, ligeramente diferente del anterior, esta vez sin aparecer entre comillas:

(...)

" On sait qu'un peptide issu d'une protéine du soi peut être présenté comme un autoantigène à des lymphocites T "

Basándose en la explicación ofrecida anteriormente por la especialista, sobre la connotación de este término, esta vez se tradujo de la manera siguiente, siendo aceptada por ella:

(...)

" Se sabe que un péptido perteneciente a una proteína propia, puede ser presentado como un autoantígeno a linfocitos T"

En la página 33, renglón 15, aparece la palabra "lignée", dentro de la siguiente expresión:

(...)

" Dans un grand nombre de lignées de souris génétiquement susceptibles de développer des maladies auto-inmunes..."

Habiendo encontrado ya en el texto alusiones a los animales de

laboratorio, y sabiendo que éstos son desarrollados selectivamente con determinados códigos genéticos durante generaciones, para reproducir reacciones de inmunidad experimentales, se creyó que las definiciones para el sustantivo "lignée", ofrecidas por diferentes diccionarios bilingües, se adaptaban bien al contexto. Estas definiciones eran: "prole", "descendencia", "linaje", "cepa". Se consultaron todas estas posibilidades a la especialista, quien, a pesar de estar de acuerdo en que estas connotaciones eran las indicadas, sugirió usar el sustantivo "grupos", por considerar que ésa es la palabra más utilizada en ese tipo de discurso en español.

En la página 8, renglón 2, el texto original dice lo siguiente:

(...)

" ... les neutrophiles disparaissent et les monocytes établis dans le foyer inflammatoire sont devenus macrophages." . Las connotaciones encontradas para la palabra "foyer", en diversos diccionarios bilingües fueron: "hogar", "fogón", "residencia". En el Grand Dictionnaire de Larousse, además de las connotaciones anteriores, se encontró otra connotación utilizada en medicina, fisiología y matemática : "foco". Sin embargo en el contexto antes explicado, no cabía la traducción como "foco inflamatorio", ya que en la jerga médica en español se utiliza este sustantivo, pero solamente para referirse a un foco

infeccioso, no necesariamente inflamatorio. Se decidió entonces traducir "foyer", por una palabra que está más cercana de las primeras connotaciones encontradas. El resultado fue el siguiente:

(...)

"...los neutrófilos desaparecen, y los monocitos establecidos en el sitio de la inflamación se han convertido en macrófagos."

El sustantivo "taux" aparece en varios capítulos del libro, sobre todo cuando se habla de diferentes lecturas de exámenes de laboratorio.

Para este sustantivo, los diccionarios bilingues ofrecen las siguientes connotaciones: "tasa", "tipo de interés", "tanto por ciento", "rédito", "porcentaje", "proporción", "índice", "coeficiente", "nivel" y "precio". El Grand Dictionnaire ... de Larousse agrega, detallando que se trata de vocabulario especializado de la medicina, la expresión siguiente:

"taux de cholesterol", y la traduce por"índice de colesterol".

Para dar ejemplos concretos de la utilización de este sustantivo en el libro, comenzaremos por la página 11, renglones 13 y 14:

(...)

" Les protéines synthétisées sont des glycoprotéines et leur taux de synthèse est variable. Pour certaines protéines, comme

la protéine C réactive et la protéine amyloïde sérique A, ce taux est multipliée par 1.000".

Basándose en las definiciones ofrecidas en los diccionarios antes mencionados, se propusieron a la lectora médica tres sustantivos en español: "título", "tasa" o "nivel", encontrados en discursos de índole similar . La especialista explicó que las tres posibilidades tienen connotaciones parecidas en este contexto, pero indicó que en el discurso médico en español si se utiliza el sustantivo "nivel", se prefiere su utilización en plural.

Por lo tanto el párrafo antes mencionado fue traducido de la siguiente manera:

(...)" Las proteínas sintetizadas son glicoproteínas y sus niveles de síntesis son variables. Para algunas proteínas, como la proteína C reactiva y la proteína amiloide sérica A, estos niveles están multiplicados por 1.000 "

(...)

" Las proteínas sintetizadas son glicoproteínas y su nivel de síntesis es variable. Para ciertas proteínas, como la proteína C reactiva y la proteina amiloide sérica A, este nivel está multiplicado por 1.000"

Por las mismas razones, el siguiente texto que aparece en la página 58, renglón 4 :

(...)

" Rappelons que le taux du complément est normal dans cette maladie" , fue traducido asi:

" Recordemos que los niveles de complemento son normales en esta enfermedad"

En la página 58, renglón 8, se encuentra un ejemplo análogo de traducción del sustantivo "taux". El sintagma completo dice asi:

(...)

" L'augmentation des taux sériques des enzimes musculaires n'est pas constante..."

Tomando en cuenta las razones anteriormente explicadas, la traducción propuesta y aceptada por el lector médico fue:

(...)

" El aumento de los niveles séricos de las enzimas musculares no es constante..."

En la página 25, renglón 14, se encuentra la siguiente expresión:

(...)

" ...chez des patients pour lesquels le recul minimal était de 5 ans."

En el vocabulario de uso corriente, el sustantivo "recul" puede ser traducido al español de diversas maneras, según indica el Grand Dictionnaire ... de Larousse: "retroceso", "alejamiento", "distancia", y , dándole una connotación figurativa, el

diccionario señala : "perspectiva (dans le temps)" . Tomando en cuenta el contexto, se consideró que la traducción más adecuada era esta última. Para completar el significado y adaptarlo al discurso médico, se agregaron unas cuantas precisiones.
El resultado fue el siguiente:

(...)

" ...en pacientes cuya historia de la enfermedad era de no menos de 5 años. "

En la página 16 y en páginas subsiguientes, aparece la expresión: "inflammation chronique d'emblée" . Al buscar en el diccionario monolingüe la definición para "d'emblée", se encontró lo siguiente: " Du premier coup, au premier effort fait" (desde el primer golpe, con el primer esfuerzo hecho).

El diccionario bilingüe ofreció como traducciones posibles las siguientes: " de golpe", "de entrada", " al primer asalto". Teniendo esto en consideración, la primera traducción para esta expresión (página 16, línea 32) fue la siguiente:

(...)

" inflamación crónica súbita "

Al someter esta traducción a la consideración de la inmunóloga, ésta señaló que, aunque la connotación de "súbita" es pertinente, en la jerga médica a este tipo de inflamación crónica se le llama "directa". A causa de esto, la traducción definitiva

fue: "inflamación crónica directa", tanto en esta página, como en las otras en que la misma expresión aparece.

En la página 26, renglón 25, y en otras páginas del libro, aparece el sustantivo "orteils", que en francés se utiliza en el lenguaje corriente, para referirse a los dedos de los pies. Es interesante notar que, en el discurso utilizado por los médicos en español, existe el sustantivo "ortejo", el cual se prefiere a: "dedos de los pies", utilizado en el discurso corriente.

Por esta razón, en la página y renglón a que nos referimos anteriormente, el sintagma :

(...)

" d'une atteinte inflammatoire importante des doigts ou des orteils..."

fue traducido así:

(...)

de una afección inflamatoria importante de los dedos de las manos o de los ortejos..."

En esta misma página, una línea más abajo se habla de " un aspect piqueté des ongles"

En el diccionario bilingue de Larousse no fué posible encontrar el adjetivo "piqueté", solamente se encontró el verbo "piqueter", cuyas traducciones posibles son las siguientes: " jalonar", "señalar con estacas *ou* piquetes ", " puntear (marquer par des points) ". Al no ser capaz esta traductora de visualizar por sí

sola un aspecto "piqueté" en una uña humana, le solicitó a la inmunóloga describir este aspecto clínico con palabras propias, o con el vocabulario perteneciente a la jerga médica que mejor lo definiera.

La inmunóloga explicó que se trata de una especie de "huequitos en la uña" y que , a su criterio, la mejor manera de traducir "piqueté", sería "punteado". Por lo tanto, en la página y renglón antes señalados, se habla de " un aspecto punteado de las uñas"

En la página 28, renglón 32, el texto original dice:

(...)

" et entraîner une présentation anormale des antigènes autologues et donc une auto-immunité"

Este trozo se había traducido en un principio de la manera siguiente:

(...)

" y provocar una presentación anormal de los antígenos autólogos y por ende una autoinmunidad "

Después de las consultas pertinentes, con personas conocedoras de la jerga médica, la última parte de este sintagma fue cambiada de la manera siguiente: el grupo nominal " una autoinmunidad ", se substituyó por el grupo nominal "un proceso autoinmune". La versión definitiva fue entonces:

(...)

" Y provocar una presentación anormal de los antígenos autólogos y por ende un proceso autoinmune"

En la página 27, renglón 17, se encuentra la siguiente expresión:

(...)

"...par un ensemble de circonstances d'environnement malheureuses (par exemple une infection ou...) "

En este caso el problema lo presentaba el adjetivo "malheureuse", dentro de ese contexto, ya que éste es muy utilizado en el lenguaje común, con una connotación que en español equivaldría a "desgraciada", "desdichada", " desafortunada", o "infeliz".

<u>En el Grand Dictionnaire...</u> de Larousse, se encontró exactamente la misma expresión "circonstance malheureuse", con la traducción siguiente: "circunstancia aciaga". Sin embargo, se consideró que esta traducción no era la más apropiada dentro del discurso médico. Por esta razón se decidió traducirla por "circunstancias desfavorables", versión que fue aceptada por los médicos consultados. De esta manera, la versión final de todo el trozo antes transcrito en francés, es la siguiente:

(...)

"...por un conjunto de circunstancias desfavorables de ambiente (por ejemplo una infección o...)"

En la página 31, renglón 2, el capítulo comienza con la siguiente declaración: " Il n'existe pas une, mais plusieurs maladies

auto-inmunes. Elles peuvent se distinguer par leurs cibles". Al buscar en un diccionario monolingüe una definición para "cible", se encontró la siguiente: " But que l'on vise et contre lequel on tire", y como ejemplo de su uso se encontró la siguiente expresión: *tirer à la cible* Luego, al consultar un diccionario bilingüe, se encontró la siguiente traducción para este sustantivo: "blanco", y de nuevo el mismo ejemplo ofrecido por el primer diccionario: *"tirer à la cible* "con su correspondiente traducción "tirar al blanco". Tomando en cuenta el contexto en que se encontraba, en un principio se decidió traducir el sintagma completo de la siguiente manera:

(...)

" No existe una, sino varias enfermedades autoinmunes, las cuales se pueden distinguir por su órgano blanco.." Se creyó que era necesaria la adición del sustantivo "órgano", como una precisión, con el fin de eliminar posibles ambigüedades. Sin embargo, el especialista médico consultado, aconsejó eliminar el sustantivo "órgano", ya que, según su criterio, para los médicos el término en español "blanco" para "cible" ofrece una transparencia total. Debido a lo anterior, la versión definitiva es la siguiente:

" No existe una, sino varias enfermedades autoinmunes, las cuales se pueden distinguir por su blanco"

En la página 34 , renglón 6 y en varias otras páginas del libro original, se hace referencia a "la souris nue"; este término se aplica a un tipo de ratón de experimentación, cuya principal característica física es la de estar desprovisto de pelo. La denominación que se le da en español es una traducción literal del francés:"ratón desnudo" . Cabe señalar aquí que, para los inmunólogos, este tipo de ratón representa el modelo animal de la inmunodeficiencia combinada severa del hombre y que fue desarrollado por medio de cruces genéticos selectivos.

En la página 39, renglón 9, se lee el siguiente subtítulo:

" I. Facteurs favorisants "

Se buscó el adjetivo "favorisants" en ambos diccionarios, monolingüe y bilingüe y no se encontró. Si existe el verbo " favoriser ", cuya definición en francés es: " aider, protéger, soutenir " (ayudar, proteger, apoyar). La traducción que propone el Larousse es : "favorecer".

Tomando en cuenta tanto la definición como la traducción del verbo, se propuso la traducción: "factores predisponentes", la cual es utilizada en el discurso médico y en otro tipo de textos que hacen referencia a problemas de salud. Esta traducción no fue objetada por la experta.

En esta misma página, seis renglones más abajo, se encontró la expresión: "certains terrains immunologiques", la cual se

tradujo literalmente como: "ciertos terrenos inmunológicos". Los médicos lectores aconsejaron cambiar esta expresión en plural, por la misma en singular, más utilizada en español, en el discurso médico.

En la página 34, renglón 30, en forma de subtítulo aparece la siguiente expresión:

(...)

" E. Réseau idiotypique "

Antes de consultar los libros especiaiizados en inmunologia, esta expresión habia sido traducida literalmente por " red idiotípica "; la consulta con la especialista condujo a creer que ésta era la traducción indicada para ese término. Sin embargo, al consultar literatura especializada en la materia, se observó que el término utilizado es : "red idiotipo-antiidiotipo" (Stites *et. al.* p. 147) Consultada de nuevo la inmunóloga al respecto, ésta aconsejó utilizar esta misma nomenclatura, ya que la que había sido escogida inicialmente, pertenece más al registro oral del discurso médico, que al escrito.

En la página 42, renglones 1, 3, y 6, aparece la expresión: "signes biologiques". En un principio, ésta se tradujo tentativamente por : "signos biológicos". La búsqueda de una expresión similar en textos médicos, no resultó positiva. Por

esta razón se interrogó a la inmunóloga, sobre esta posibilidad de traducción.

La especialista opinó que la expresión: "signes biologiques" es típica del discurso médico en francés en ese contexto, pero que en el discurso correspondiente en español, es mucho más usada la expresión "exámenes de laboratorio". Sugirió por lo tanto utilizar dicha expresión en los tres renglones antes mencionados. Sin embargo, en el renglón 7: "les autres signes biologiques", aprobó la traducción literal "los otros signos biológicos" , y en el renglón 8 : " signes hématologiques", aprobó la traducción literal "signos hematológicos", por considerar que en ambos contextos, ésta era la traducción pertinente.

En la página 43, renglón 14, como un subtítulo, aparece la expresión siguiente:

" IV. Localisations viscérales "

Este subtítulo fue traducido inicialmente de la manera siguiente:

" IV. Localización en vísceras "

La especialista opinó que, aunque esta es la versión que más se acerca semánticamente al texto original, sería conveniente cambiar "vísceras" (órganos huecos) por "órganos", sustantivo que denomina no solamente a las vísceras, sino también al sistema nervioso central. Esta sugerencia se debe a que la

enfermedad de que se habla, tiene manifestaciones viscerales y también neurológicas.

En la página 45, renglón 16, y otras páginas en las que se habla de biopsias, en la versión francesa se utiliza la expresión "en inmunofluorescence". En la página y renglón antes mencionados, el sintagma completo dice lo siguiente:

(...)

" ... Cependant, l'étude des biopsies rénales, en inmunofluorescence..."

Aunque la traductora tenía ciertas nociones sobre la técnica de inmunofluorescencia al microscopio, no estaba segura de cual era la preposición más indicada para traducir la expresión: "en inmunofluorescence". Se trató entonces de buscar un tipo de discurso similar en español . En el libro de Stites *et al.* se encontró en las páginas 264 y 265 una definición muy completa del sustantivo "inmunofluorescencia", así como datos históricos sobre este tipo de examen. Se hallaron expresiones tales como: " la técnica de inmunofluorescencia", " la fluorescencia de color azul", "los colorantes fluorescentes", "las muestras inmunofluorescentes", " el examen de la fluorescencia", "microscopio de fluorescencia", etc., pero no se logró encontrar la expresión que se buscaba. Por esta razón se propusieron a la lectora médica tres posibilidades: las preposiciones "en","por" o

"bajo", colocadas antes del sustantivo "inmunofluorescencia". La especialista escogió "bajo". Por esta razón, en esta página y en las otras en que se hacen referencias de tipo idéntico , se utiliza "bajo".

En el caso concreto de la página 45, renglón 16, la versión definitiva es la siguiente:

(...)

"Sin embargo, el estudio de las biopsias renales bajo inmunofluorescencia ..."

Una variación sobre el mismo tema, puede ser encontrada en la página 58, renglón 4, en la que el texto original dice lo siguiente:

(...)

" La présence d'anticorps antinucléaires donnant une fluorescence mouchetée est possible"

Al leer este trozo, el traductor sabe que se trata una vez más de un examen de inmunofluorescencia, el cual presenta un aspecto determinado al microscopio, por lo cual traduce este texto de la manera siguiente:

(...)

" Es posible la presencia de anticuerpos antinucleares que dan una fluorescencia moteada"

En muchos capítulos del libro, se utiliza el verbo "réaliser", en contextos diferentes. Como siempre, se debe estudiar detalladamente este contexto para tratar de encontrar la traducción más apropiada. En la página 46, renglón 8, cuando se están describiendo aspectos característicos de algunos tejidos de órganos afectados, al examinarlos al microscopio, el texto dice así:

(...)

"...encadrés par la membrane basale, réalisant des aspects en massues..."

Se buscó un tipo de discurso similar en diversos libros y se encontró que la mejor manera de traducir: "réaliser" y sus formas conjugadas, es por medio del verbo "tomar".

La traducción del texto antes mencionado sería entonces la siguiente:

"...rodeados por la membrana basal, tomando el aspecto de mazos..."

En la página 47, renglón 8, se utiliza de nuevo el verbo " réaliser ", pero en un contexto diferente: aquí no se trata de describir un aspecto, sino de explicar la presencia de un defecto congénito. El texto original es el siguiente:

(...)

" Les signes cardiaques qui paraissent affecter plus fréquemment les garçons [24] réalisent le plus souvent des blocs congénitaux."

La traducción propuesta a la doctora encargada de la lectura de la traducción , fue la siguiente:

(...)

" Los signos cardíacos que parecen afectar más frecuentemente a niños varones [24] presentan a menudo bloqueo congénito..."

Esta versión fue aprobada por la especialista.

Un caso diferente de traducción del verbo " réaliser", puede ser observado en la página 69, renglón 21, luego del cuadro 6.II.

El texto dice lo siguiente:

(...)

" ...ces calcinoses, souvent douloureuses, sont parfois le siège de poussées inflammatoires et s'ouvrent à la peau, réalisant des ulcérations torpides"

Este texto, traducido de la manera siguiente, fue aceptado por la especialista:

(...)

" estas calcinosis, a menudo dolorosas, son a veces sede de brotes inflamatorios en que la piel se abre, formando ulceraciones tumefactas"

En la página 46, renglón 18, aparece el subtítulo siguiente:
"V. Diagnostic et frontières de la maladie"
Una traducción literal de este texto sería:
"V. Diagnóstico y fronteras de la enfermedad". Sin embargo, se consideró que el sustantivo "fronteras" no cabe en este contexto, ya que no es utilizado en el discurso médico en español. Por esta razón, se substituyó por el sustantivo "alcances", que sí es utilizado en contextos similares. Por lo tanto la traducción resultante es: " Diagnóstico y alcances de la enfermedad".

En la página 46, aparecen tres términos que son muy empleados en el discurso corriente: el grupo nominal "la mise en", que constituye una locución en francés, el adjetivo "discutés" y el verbo "égarer" . En el discurso médico y sobretodo en el contexto de esta página (diagnóstico diferencial), el traductor debe analizar con sumo cuidado sus connotaciones, las cuales, aunque conservando la misma carga semántica, deben ser traducidas de manera ligeramente diferente de la usual.
Para que lo antes afirmado sea más fácil de comprobar, se transcribirán completos los 6 renglones del texto (19 a 25), en el que se está desarrollando un razonamiento sobre síntomas y diagnóstico diferencial. Los tres términos a los que me refiero serán escritos en cursiva , para que sea más fácil apreciar su colocación en el texto.

inmediatamente después del renglón 18, del que se habló en la página precedente, el subtítulo: " Diagnostic et frontières de la maladie", el texto original continúa de la manera siguiente:

(...)

" a. AU DEBUT

Suivant la prédominance de tel ou tel symptôme, divers diagnostiques seront évoqués, et rapportés à la maladie lupique par *la mise en évidence* des signes biologiques spécifiques. Ainsi, lorsque prédominent les signes articulaires, c'est un rhumatisme articulaire aigu ou une arthrite chronique juvénile qui sont parfois *discutés*. Un syndrome neurologique d'emblée comme une chorée peut *égarer*. Une anémie hémolytique, un purpura thrombopénique imposent, entre autres, la recherche d'un terrain lupique."

Siguiendo el método usual en esta traducción, primero se corroboraron en el diccionario monolingüe las definiciones en francés para cada uno de estos términos y luego en el diccionario bilingüe se analizaron las posibles traducciones.

Para la locución "mise en", que era la más problemática de las tres, se encontró lo siguiente en el diccionario monolingüe:

1 ."...action de mettre quelque part." (...)

3. *Loc.* (avec en, a) Action de mettre dans un état nouveau, une situation nouvelle.(...)

El diccionario bilingüe señala para el sustantivo "mise", las traducciones siguientes: "postura", "puesta", "apuesta", y luego da una extensa lista de expresiones formadas por "mise en" + diferentes sustantivos y sus posibles traducciones.

Aunque allí no aparece específicamente "mise en évidence", las traducciones que se ofrecen para las otras expresiones, contribuyen a deducir que "puesta en evidencia" podría ser una buena opción; sin embargo, tal versión no apareció en discursos similares encontrados en español.

Para "discuter" y "discutés", las posibilidades parecen ser: "discutir" y "discutidos". En cuanto a " égarer", la consulta de los dos diccionarios da como resultado las opciones: "extraviar", "perder", "desorientar" , despistar" y "confundir".

Adaptando las connotaciones antes explicadas al discurso médico y efectuando adaptaciones acordes con la morfosintaxis del español, el resultado propuesto a la especialista y aceptado por ésta, fue el siguiente:

(...)

" A. EN SUS INICIOS

Diversos diagnósticos serán evocados, según sea la predominancia de uno u otro síntoma, y estos serán relacionados a la enfermedad lúpica, *ante la evidencia* de signos biológicos específicos. De esta manera, cuando predominen los signos articulares, las posibilidades de que se trate de una fiebre

reumática, o bien de una artritis crónica juvenil, pueden *llegar á ser tema de discusión*. La presencia de un síndrome neurológico súbito, como una corea, puede *confundir*. Una anemia hemolítica o una púrpura trombocitopénica imponen, entre otras cosas , la investigación de un terreno lúpico "

Es muy importante tomar en cuenta que en contextos como el anterior, el verbo "imposer", se debe traducir por su correspondiente en español, es decir "imponer". En el contexto antes analizado, el autor afirma que ciertos síndromes y signos clínicos, imponen la investigación de otra posible enfermedad asociada como el lupus.

Sin embargo, cuando el traductor de un texto médico se encuentre con la expresión "en imposer pour " , debe tener mucho cuidado y prestar gran atención al contexto en el cual se encuentra, ya que "en imposer pour ", seguido del nombre de una enfermedad, puede tener aquí connotaciones muy diferentes. Un ejemplo concreto de ésto se puede encontrar en la página 69, renglón 14, despues del cuadro 6.II. El texto dice lo siguiente:

(..)

" Elles peuvent longtemps en imposer pour une maladie de Rendu-Osler, mais l'existence d'un syndrome de Raynaud et l'abscence d'anamnèse familiale de maladie de Rendu-Osler permettent de soupçonner le diagnostic de sclérodermie au début."

Luego de analizar en detalle este texto, se dedujo que la expresión "en imposer", podría ser traducida al español como "presentar una engañosa apariencia de". Por lo tanto este texto se tradujo así:

(...)

" Estas pueden presentar, durante largo tiempo, una engañosa apariencia de la enfermedad de Rendu-Osler, pero la existencia de un síndrome de Raynaud y la ausencia de anámnesis familiar de la enfermedad de Rendu-Osler, permiten sospechar el diagnóstico de esclerodermia al inicio."

En la página 48, cuadro 4.VI, en los renglones 5 y 7, aparecen dos expresiones pertenecientes al discurso médico en francés, las cuales no pueden ser traducidas como si formaran parte de un

discurso común y corriente: la primera de ellas es: " maladie en poussée", la cual en un principio fue traducida por : "rebrote de la enfermedad", la segunda es: "perte de vue", la cual fue traducida como "pacientes que se perdieron de vista". Aunque ambas expresiones transmitían poco más o menos la misma carga semántica de las originales, resultaban demasiado extensas. Además de ésto, el médico consultado explicó, que en el discurso médico en español hay términos que les corresponden más exactamente. Para "maladie en poussée", basta con decir simplemente : "recaída", y para "perte de vue", se debe

decir:"pacientes excluídos", o simplemente "excluídos". Con este adjetivo se definen los pacientes que no volvieron, los que por alguna razón discontinuaron el tratamiento, etc. Para ser denominado así , el paciente debe haber sido excluído del estudio por diferentes causas de índole personal ajenas a la voluntad del investigador.

En esa misma página, siete renglones más abajo de la tabla de que se habló anteriormente, se encuentra el sintagma siguiente:

(...)

" C'est l'abaissement du taux du C3 qui paraît le stigmate biologique devant faire redouter une poussée évolutive ou une localisation viscérale..."

Para traducir: " une poussée évolutive", esta traductora había escogido: "un rebrote evolutivo", expresión utilizada en el discurso médico usual. Sin embargo la especialista consultada sugirió traducir esta expresión con un solo sustantivo: "recaída", el mismo término conque se había traducido, siete renglones arriba : "maladie en poussée". También en este caso se acató la sugerencia de la profesional en medicina . Por lo tanto la traducción del segmento antes mencionado fue:

(...)

" El descenso en los niveles de C3, parece ser el estigma biológico que debe hacer temer una recaída, o una localización visceral..."

En la página 49, renglón 16, aparece la expresión "un jour sur deux", muy frecuente en todo tipo de textos y que por lo general se traduce como: "uno de cada dos días" o como " día de por medio". Debido a ésto, la traducción inicial de todo el sintagma:

(...)

" Un traitement discontinu, un jour sur deux, pourra être tenté.."

que aparece entre las líneas 15 y 16, fue la siguiente:

(...)

" Podrá ser intentado un tratamiento discontínuo, día de por medio..."

Al ser consultada al respecto, la inmunóloga indicó la necesidad de cambiar la expresión: " día de por medio", por:"día alterno", propia del discurso médico.

El texto resultante fue entonces el siguiente:

(...)

" Podrá ser intentado un tratamiento discontínuo, día alterno, ..."

En la página 53, renglón 3 y en otras páginas del libro, se utiliza la expresión: "les racines des membres". El diccionario monolingue de Robert, ofrece como tercera connotación para el sustantivo "racine" la siguiente definición : " Partie par laquelle un organe est implanté. *La racine du nez* . - *Racine d'une dent.*

Los diccionarios bilingues consultados ofrecen las siguientes posibilidades de traducción: (...) raíz (...) raigón (des dents)(...)

Un traductor podría basarse en estos hallazgos, para pensar que la traducción indicada de la expresión es: "las raíces de los miembros". Sin embargo el discurso médico consultado en español, no permitió encontrar esta expresión en contextos semejantes. En el capítulo sobre enfermedades reumáticas del libro de inmunología de Stites *et al.* , página 373, cuando se describen los síntomas de la dermatomiositis, se explica lo siguiente: "los músculos proximales de las extremidades se encuentran afectados...". Luego de efectuar esta investigación se estudiaron las posibilidades de traducción para el sintagma siguiente:

(...)

" ...sont associées à une atteinte musculaire symétrique des racines des membres..."

de la página y renglón anteriormente especificados. Como traducción tentativa se propuso a la inmunóloga la opción siguiente:

(...)

" están asociadas con una afección muscular simétrica (*de las raíces, de las partes proximales de los miembros)* . El lector aprobó la segunda opción, sugiriendo algunos cambios en la morfosintaxis, los cuales dieron lugar a la siguiente versión:

(...)

" están asociadas con una afección muscular simétrica proximal de los miembros..."

En la página 56, renglón 2, y en otras páginas del libro, se emplea la expresión "étude scanographique". Esto fue inicialmente traducido como "estudio escanográfico", aún sabiendo que, tanto en francés como en español éste es un calco del inglés. Sin embargo en textos médicos similares no se encontró esta expresión. La profesional en medicina explicó que se prefiere decir en español "ultrasonido", un sinónimo derivado también de un calco del inglés . Por esta razón, cada vez que "étude scanographique" aparece en el texto, se le cambia por "ultrasonido" . Es interesante notar que en esta ocasión la inmunóloga aprovechó el momento para explicar que cuando se encuentre el sustantivo "échogramme" en el libro que se traduce, se le cambie también por "ultrasonido", ya que es más utilizado en el discurso médico en español. No obstante cabe señalar que en España , a lo que en estas latitudes conocemos como "ultrasonido", se le llama "ecografía", término derivado del griego "eco" (reflexión de sonido por un obstáculo que lo repercute) y que sería realmente el más indicado, dada la etimología de este lexema.

En la página 58, renglón 3 y otras páginas del libro, se utiliza la expresión "la formule sanguine", lo que en español se podría traducir correctamenta como: "la fórmula sanguínea"; sin embargo los médicos en su discurso prefieren utilizar "hemograma", lo que se comprobó en diversos textos de medicina

y microbiología y clínica y en consulta directa con la especialista. Por esta razón, cada vez que aparece en el texto original el grupo nominal "formule sanguine,", la manera de traducirlo será "hemograma".

En la página 58, renglón 6 y en otras páginas del libro, aparece la expresión " anticorps anti-ADN natif". La traducción que parecía más indicada era "anticuerpos anti-ADN nativo", sin embargo, al buscar tal expresión en discursos similares en español, este término no apareció. En el libro de inmunología de Stites *et al.*, en la página 124, se encontraron términos como "anticuerpos antinucleares anti-DNAds, anti_DNAss, anti-Z-DNA. En la sección de Acrónimos y abreviaturas de este mismo libro, página 707, se encuentran las siglas "DNA-n", definidas como " DNA natural ". Ante tantas posibles opciones la traductora optó por traducirlo tentativamente por " anti-ADN natural". Al ser consultada al respecto, la especialista propuso dejar provisionalmente esta traducción, mientras ella realizaba la respectiva consulta con algunos de sus colegas, ya que este término no es aún muy conocido en el medio. Luego de realizada esta consulta, la inmunóloga sugirió cambiar el adjetivo "natural" por "propio", el cual parece ser el más indicado. Por lo tanto, cuando en la versión original se lee "DNA natif " o " anti-DNA natif" , estos términos son traducidos como: " ADN propio " o "anti- ADN propio".

En la página 60, renglón 18 y otras páginas, en el discurso médico en francés se utiliza el adjetivo "cortisonique", en el caso concreto de la página y renglón a los que me refiero, este adjetivo está calificando al sustantivo "cataracte". La expresión completa es "cataracte cortisonique". En un principio, ésta se tradujo, como "catarata cortisónica". Dos renglones más abajo, en la página 61, se habla de "la myopathie cortisonoque", expresión que se repite tres renglones más abajo. En los tres casos antes mencionados, "cortisonique" se tradujo como "cortisónica". Para corroborar la utilización de este adjetivo, se buscó un discurso similar en el libro de Stites *et al*, sobre todo en los textos que hacen referencia a los efectos de la terapia con cortisona. No se logró encontrar ahí este término, ya que en estos textos solamente se hace referencia a "complicaciones por corticoterapia". Ante la duda sobre si el empleo en español de "cortisónico" es apropiado, se interrogó a la especialista del Hospital de Niños. Esta explicó que en discursos médicos similares, ha leído y escuchado utilizar en español, en vez de un adjetivo, los grupos nominales "por corticoides" o "por corticoesteroides". Siguiendo su recomendación, las expresiones antes mencionadas quedaron traducidas como: "catarata por corticoesteroides" , "miopatía por corticoesteroides" e "intoxicación por corticoesteroides".

En estas mismas páginas, la doctora aprobó la traducción

literal de "corticothéraple", término que aparece en este sitio y en otros capítulos del libro, por "corticoterapia". Por esta razón, éstos fueron los términos definitivos en la traducción.

En la página 61, el último párrafo del Capítulo V comienza de la manera siguiente:

(...)

" Naturellement, une kinésithéraple est indispensable..."

En el diccionario bilingüe de Larousse, se encontró la traducción literal para "kinésithérapie", siendo esta "kinesiterapia". Sin embargo, consultas en libros en español no revelaron el uso de este sustantivo en el discurso médico en esta lengua. Se tradujo entonces este término tentativamente de dos maneras: la literal, antes mencionada y por medio de un sustantivo que es sinónimo del primero: "fisioterapia". Este segundo término fue aprobado por la lectora médica. La versión definitiva del texto antes indicado fue la siguiente:

(...)

"Naturalmente, una fisioterapia es indispensable..."

En el mismo párrafo, dos renglones más abajo, se habla de: "une kinésithérapie passive et des postures". Una vez realizada la investigación pertinente sobre el término "postures", la traducción de este trozo da como resultado: "una fisioterapia pasiva y estática".

En la página 70, renglón 2, aparece el sustantivo "radiocinéma", para denominar un examen al que se somete a ciertos pacientes. El sintagma en que se encuentra es el siguiente:

(...)

"...mais elle est plus rare que les anomalies de la mobilité œsophagienne révélées par radiocinéma..."

Se buscó este término en discursos similares en español, sin llegar a encontrarlo. Se decidió entonces traducirlo tentativamente como: "radiocinema", escribiéndolo en caracteres itálicos, para someterlo a la consideración de la especialista. Esta explicó que en el discurso médico en español no se utiliza este término , sino uno completamente diferente: el de "fluoroscopía". Además, en este contexto, se debe utilizar el sustantivo "bajo", en función gramatical de preposición, antecediendo a "fluoroscopía". Tomando en cuenta estas indicaciones y luego de algunos cambios de adaptación a la morfosintaxis del español, el texto resultante fue el siguiente:

(...)

"... pero es más rara que las anomalías en la movilidad esofágica reveladas bajo fluoroscopía."

En la página 71, renglón 10, cuando se define la posología de un medicamento, se afirma lo siguiente:

(...)

" Administrée à une dose d'attaque de l'ordre du mg/kg au début de la maladie..."

En un principio los detalles sobre la dosis se habían traducido así:

(...)

"Administrada en una dosis de ataque del orden mg/kg al inicio de la enfermedad..."

La especialista hizo notar que en el discurso médico en español, es necesario especificar el número de kg, es decir:

(del orden de) 1 mg/kg.

Basándonos en esta explicación, la versión final fue la siguiente:

(...)

" Administrada en una dosis de ataque del orden de 1 mg/kg al inicio de la enfermedad..."

En la página 72, renglón 1, el autor describe el aspecto de un signo clínico, un escudo edematoso, presentado por los pacientes de una enfermedad especifica (la esclerodermia de Buschke), de la siguiente manera:

(...)

" ...sous la forme de blindage œdémateux en pèlerine de la nuque et des épaules..."

Se trató de traducir este texto, de índole descriptiva, con la mayor fidelidad posible a la descripción del médico autor. Con

este fin se buscó en el diccionario monolingüe la defición de "pélerine" y se encontró lo siguiente: "2 Manteau sans manches, ample, souvent muni d'un capuchon", es decir: "Manto sin mangas, amplio, frecuentemente provisto de un capuchón". Se procedió luego a buscar las posibilidades de traducción en el diccionario bilingüe de Larousse. La única opción ofrecida fué: " *f.* esclavina (vêtement). Gracias a estas explicaciones se pensó haber comprendido el aspecto del edema mencionado y el sintagma fue traducido así:

(...)

" bajo la forma de escudo edematoso en forma de capuchón, de la nuca y hombros..."

Esta versión fue aceptada por la especialista, quien no obstante sugirió colocar el sustantivo "capuchón" entre comillas. Su razonamiento fue el siguiente: aunque en estos entornos se define este tipo de edema, simplemente como " un escudo edematoso, a nivel triangular, que abarca nuca y hombros", es necesario respetar la forma en que el médico autor del artículo describe esta apariencia. Tanto la traductora como la lectora médica, llegamos a la conclusión, de que el autor del artículo utiliza este símil por motivos culturales. Desde la Edad Media, el pueblo francés sabe lo que es una "pèlerine" y puede fácilmente imaginar este aspecto clínico. La versión definitiva en español fue entonces:

(...)

" bajo la forma de un escudo edematoso en forma de "capuchón", de la nuca y hombros..."

En la página 75, renglón 8, aparece un término que resultó bastante difícil de traducir y requirió de mucha reflexión y consulta con el especialista. El texto dice lo siguiente:

(...)

" Il existe parfois des lésions squelettiques (atrophie et hyperostose linéaire en coulée) qui posent un problème nosologique..."

Para el sustantivo " coulée", se encontaron dos posibilidades de traducción: "corriente" o "derrame". En los discursos análogos consultados en español, no se pudo encontrar esta expresión. Se consultó entonces a la Doctora Leiva , con el fin de entender lo que se quería traducir. Ofreció la siguiente explicación: en los casos de esta enfermedad , uno de los miembros inferiores del paciente "cae", no lo puede subir, no lo moviliza ni lo puede flexionar, dando la impresión de ser paralítico.

A un miembro afectado así se le llama "en caída". Sugirió entonces traducir la expresión " en coulée" como: "en caída", o como: "simulando un derrame". Luego de esta explicación, la traducción propuesta al lector médico y aprobada por el mismo , fue:

(...)

• Existen a veces lesiones esqueléticas (atrofia e hiperostosia linear simulando un derrame) que plantean un problema nosológico..."

CAPITULO III

PROBLEMAS DE MORFOSINTAXIS

A TRANSFORMACION O ADAPTACION AL ESPAÑOL DE EXPRESIONES EXCLUSIVAS DE LA MORFOSINTAXIS DEL FRANCES

Los textos en francés, sean científicos o literarios, ofrecen al traductor al español numerosos problemas relacionados con estructuras o expresiones típicas de la morfosintaxis francesa. En el libro traducido, lógicamente, se halló gran cantidad de éstas. A continuación se ofrecen algunos ejemplos de estos problemas y sus posibles soluciones.

* EL GALICISMO " C'EST...QUE "

Es utilizado en francés para colocar, en medio de los dos términos que lo componen , alguna idea que quiera ser destacada de manera particular. Este galicismo se encuentra en cualquier tipo de texto, sea éste de tipo literario o científico , dada su función de énfasis. Al traducir este libro se encontraron numerosos casos de su uso, de los cuales solamente citaremos algunos ejemplos:

En la página 3, renglones 26 y 27, se lee lo siguiente:

"... Lors de la réaction inflammatoire, C'EST dans cette microcirculation et essentiellement dans les veinules QUE se produit une augmentation de la permeabilité..."

La adaptación al español de este sintagma es la siguiente:

" ...Cuando ocurre la reacción inflamatoria, en esta microcirculación y esencialmente en las vénulas, se produce un aumento de la permeabilidad ..."

* EL GALICISMO C'EST...QUI

Este galicismo tiene una función análoga a la explicada anteriormente para C'EST...QUE, la única diferencia es que el elemento del sintagma que se quiere destacar es el sujeto.

En la página 24, último renglón se lee:

(...)

" Si l'on veut affirmer que C'EST l'association à la spécificité supertypique DRw52, largement représentée QUI est en cause, et que l'association avec DR5 et DR8 est secondaire..."

Por las razones ya explicadas, la adaptación al español de este galicismo da el siguiente resultado:

(...)

" Si se desea afirmar que la asociación con especificidad supertípica DRw52 , apliamente representada es la causa principal de esto , y que la asociación con DR5 Y DR8 es secundaria..."

* ELIMINACION DE PRONOMBRES QUE RESULTAN INNECESARIOS EN ESPAÑOL

La morfosintaxis francesa exige que un verbo conjugado sea antecedido siempre por el sujeto, sea éste un nombre o un pronombre. La morfosintaxis del español permite que el verbo conjugado aparezca sin antecedente. Por esta razón resulta innecesario y reiterativo el traducir literalmente muchas expresiones que en francés contienen verbos antecedidos de pronombres. Es así como en esta traducción fue eliminada gran cantidad de pronombres, o bien éstos fueron sustituidos por otros elementos gramaticales, sobre todo cuando el sujeto que representan acaba de ser mencionado.

Algunos ejemplos de este procedimiento son los siguientes:

En la página 6, renglón 5, aparece primeramente un título:

" I. Caractéristiques des phagocytes"

En el siguiente renglón aparece un subtítulo:

"a. Neutrophiles"

Y el renglón que sigue comienza con las siguientes palabras:

" *Ils* possèdent de nombreux granules cytoplasmiques...

Esto se tradujo en español de la siguiente manera:

(...)

" I. Características de los fagocitos

a. Neutrófilos

Poseen numerosos gránulos citoplásmicos..."

El mismo procedimiento se utilizó 11 renglones más abajo en un caso idéntico:

(...)

" b. Monocytes-macrophages

//s viennent des promonocytes de la moelle sanguine..."

Obteniendo la siguiente versión en español:

(...)

" b. Monocitos macrófagos

Proceden de los promonocitos de la médula sanguinea..."

Otro ejemplo de este procedimiento se encuentra en la página 13, renglón 1. La versión en francés dice:

(...)

"Les plaquettes sont aussi capables de participer à la réaction inflammatoire; *elles* sont activées lors de la coagulation..."

La traducción al español es la siguiente:

" Las plaquetas son también capaces de participar en la reacción inflamatoria; son activadas durante la coagulación..."

* LA FORMA "DANS UN SOUCI DE..."

Esta forma tiene en francés la función de expresar un deseo, una preocupación por obtener algo, una finalidad. Sin embargo en español, la traducción literal que sería "por una preocupación de.." no se utiliza. Por esta razón fue necesario pensar en una adaptación de ella.

En la página 3, renglón 36, se lee:

" La référence à l'histamine est faite dans un souci de simplification ...."

Se trató de reproducir el contenido semántico de este sintagma por medio de una adaptación que fuese compatible con la morfosintaxis del español. Esta consistió en cambiar la expresión " dans un souci", por una expresión que en español traduce también el complemento circunstancial de finalidad : "con el fin de". Además se sustituyó el sustantivo "simplification", por el verbo simplificar en el infinitivo; para terminar se agregó el sustantivo "las cosas" , para eliminar posibles ambigüedades. El resultado de esta adaptación fue el siguiente:

" La referencia a la histamina se hace con el fin de simplificar las cosas " .

* ELIMINACION DE "IL", SUJETO APARENTE DE VERBOS IMPERSONALES EN FRANCES.

Cada vez que la partícula " Il" aparece antecediendo a un verbo impersonal en francés en el texto, fue necesario eliminarla . Algunos ejemplos de esto son:

Página 5, renglón 7:

" Il est établi que cela n'est pas une conséquence de l'augmentation de la perméabilité vasculaire..."

La versión al español quedó así:

" Está establecido que ésto no es una consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular..."

* LA FORMA SOIT...SOIT

Esta forma marca en francés la alternabilidad. La versión que se consideró más acorde con la morfosintaxis del español, se obtuvo al traducir literalmente el primero de los dos términos de la forma, es decir "soit" por "sea", agregando el adverbio "ya", para formar la locución "ya sea" , y sustituyendo el segundo término por la conjunción "o". Un ejemplo concreto de ésto se encuentra

en la página 7, renglón 16:

"...Celle-ci se fait soit par voie nerveuse, soit par voie chimique."

La versión al español es entonces la siguiente:

"...Esta se hace, ya sea por vía nerviosa o por vía química."

Otro ejemplo de traducción de la forma soit...soit, el cual se resolvió de manera un tanto diferente , se encuentra en la página 32, renglones 38 y 39 . El texto original dice así:

(...)

" En effet, soit il pourrait y avoir activation T indépendante des lymphocytes B par stimulation polyclonale, soit des lymphocytes T non auto-immuns pourraient coopérer avec des lymphocytes B auto-immuns." Se pensó que no era posible traducir esta expresión siguiendo un procedimiento idéntico al precedente, ya que el párrafo resultante no tenía claridad. Se procedió entonces de la siguiente manera: en la versión española se eliminó por completo la traducción del primer " soit", mientras que el segundo "soit" fue traducido, como en el caso anterior, por la conjunción "o". Además, se adicionó el pronombre relativo "que", para obtener una versión acorde con la morfosintaxis del español. La versión resultante es la siguiente:

(...)

" De hecho, podría darse una activación T, independiente de los linfocitos B, por estimulación policlonal, o una activación de linfocitos T no autoinmunes que podrían cooperar con linfocitos B autoinmunes."

* LA EXPRESION NE...QUE

La expresión NE...QUE es una de las formas de negación de la sintaxis francesa. La traducción más frecuente para ella en español es: NO...MAS QUE, y el Grand Dictionnaire... de Larousse, ofrece como ejemplo de traducción el siguiente:

(...) "...*il ne veut que son plaisir* ": no quiere más que su placer..

Al traducir expresiones semejantes en este libro, se prefirió hacer una adaptación, la cual consiste en sustituir su formulación negativa por una declaración que contenga el adverbio "solamente". A continuación se ofrece un ejemplo de este procedimiento:

En la página 31, renglón 4, se lee el sintagma siguiente:

(...)

" En fait, cette classification ne prend en compte que_les mécanismes effecteurs ultimes de la maladie..."

La versión al español de esto es:

" De hecho, esta clasificación solamente toma en cuenta los mecanismos efectores últimos de la enfermedad..."

* LA EXPRESION " IL (en) ETRE"

Anteriormente se explicó la necesidad de eliminar "il", sujeto aparente de verbos impersonales en francés. Una variante en la adaptación de este tipo de expresiones al español, se encuentra en la página 31, renglón 14: Luego de una frase declarativa sobre cierta enfermedad, y después de un punto seguido, aparece la expresión " il en est de même"...:

(...)

"...Cette maladie est transferable par les lynphocites T d'animaux malades. Il en est de même du diabète spontané de la souris..."

Esta expresión presenta además otro problema: la presencia del pronombre demostrativo "en", que no tiene un correspondiente en español, y se traduce, dependiendo del contexto, por: "de él", "de ella", "de ello", "de ellos", o "de esto", o bien por el posesivo "su". Sin embargo, en el contexto antes señalado, fue necesario traducir toda la expresión con una sola carga semántica, y traducirla por otra expresión:

" Ocurre lo mismo". La traducción de todo el trozo dio como resultado lo siguiente:

(...)

"... Esta enfermedad es transferible por medio de los linfocitos T de animales enfermos. Ocurre lo mismo con la diabetes espontánea del ratón..."

* El PRONOMBRE DEMOSTRATIVO CE, EN LA FORMA C'EST

La forma C'EST es explicada por los libros de gramática tradicional francesa como un presentativo, cuya función es designar a personas o cosas para ponerlas en relación con la situación presente. El elemento gramatical presentado puede ser: un adjetivo, un sustantivo, un pronombre tónico (también exclusivo de la morfosintaxis francesa) , un adjetivo numeral o un adverbio. En español puede ser traducido de muy diferentes maneras, basándose como siempre en el contexto en que se encuentre. Algunos ejemplos de traducción que ofrecen los diccionarios bilingues son: *"c'est beau"*: "es bello", *"c'est mon frère"*:" es mi hermano", *"c'est à toi"* : "a tí te toca", *"c'est 25*

francs: "son 25 francs", *"c'est ici"*: "aquí es".

Además, el Grand Dictionnaire de Larousse ofrece la siguiente información (p. 103): " Innumerables veces no hay que traducir *ce, c'est...* "

Tomando en cuenta todos estos criterios, cada vez que apareció la expresión C'EST, sola o como parte de otra expresión, se pesaron todas las posibilidades de traducción y también la posibilidad de eliminarla. A continuación se presentan algunos ejemplos del trabajo efectuado al respecto:

En la página 31, renglones 18 y 19, se lee lo siguiente:

(...)

"... Historiquement, la première théorie concernant les maladies auto-inmunes a été formulée par Burnett. C'est le modèle de la sélection clonale: les clones de lymphocytes susceptibles de reconnaître des autoantigènes..."

Luego de efectuar varias adaptaciones, entre ellas las de sustituir la forma adverbial por otra expresión,

(procedimiento señalado en la página de este trabajo) , y la de remplazar un signo de puntuación, los dos puntos, por el sintagma: "y sostiene que" la versión resultante en español fue la siguiente:

(...)

" La historia señala que la primera teoría sobre las enfermedades autoinmunes fue formulada por Burnett. A esta teoría se le llamó el modelo de la selección clonal y sostiene que los clones de linfocitos capaces de reconocer los autoantígenos..."

* UN CASO PARTICULAR DE TRADUCCION DEL PRONOMBRE RELATIVO DONT

El pronombre relativo "dont" equivale en francés a los relativos "de qui", "de quoi", "duquel", "de laquelle", "desquels", "desquelles", y que se traduce en español:

a) por los pronombres correspondientes : "de quien", "de quienes" para las personas, "de que", para las cosas, "del cual", "de la cual", "de los cuales", "de las cuales", "del que", "de la que", "de los que", "de las que" .

b) Por "cuyo" o "cuya", cuando establece una relación de posesión entre los dos sustantivos.

Sin embargo, aparte de encontrar muchos de estos casos en el texto traducido, también se encontraron contextos como el de la página 8, renglones 19 y 20 , exclusivos de la morfosintaxis del francés, para los cuales las traducciones antes explicadas resultarían inapropiadas por incompletas :

" Celui-ci est rapidement détruit par des kininases, dont l'enzime de conversion de l'anglotensine, peptidase présente dans le plasma..."

Por lo antes señalado, se tradujo el pronombre "dont" por la expresión "entre las cuales está ". La versión que se obtuvo fue la siguiente:

" Este es rápidamente destruído por unas quininasas, entre las cuales está la enzima de conversión de la anglotensina, peptidasa presente en el plasma..."

* LA FORMA CHEZ + SUSTANTIVO

La función primordial de la preposición CHEZ, es la de definir el lugar de domicilio. De hecho la primera traducción que un diccionario bilingüe da de ella es la siguiente " en casa de".
Una segunda connotación de éste término, hace que pueda ser traducido por la preposición "entre". El Grand Dictionnaire Français-Espagnol, Espagnol-Français de Larousse ofrece el siguiente ejemplo de esta connotación:
(...) *"Chez les Espagnols"* entre los españoles "
En el libro traducido se encontró una gran cantidad de casos, en que esta segunda connotación parece ser la más indicada. En todos, o casi todos los capítulos encontrados aparecen términos como: "chez l'animal", "chez la souris", "chez l'adulte", "chez l'enfant", para describir características físicas fisiológicas o microscópicas relacionadas con patología inmunológica, encontradas en seres humanos o animales de laboratorio.
Luego de consultar libros que contienen un discurso médico similar en español y de consultar la opinión de médicos que estudiaron en Francia, sobre la manera más adecuada de traducir estas expresiones, se decidió hacer dos cambios fundamentales para adaptar estas formas CHEZ + SUSTANTIVO, al español: primeramente se cambió la preposición "entre", que supuestamente correspondía en español, por la preposición "en",

que es la utilizada en el discurso médico; además, también por razones de utilización en este tipo de discurso, se cambió la forma singular por la forma plural.

Así, a medida que se avance en la lectura de esta traducción , se encontrarán en muchas ocasiones, formas como:

"en animales", "en ratones", "en adultos", "en niños", "en pacientes", etc.

CAPITULO III

PROBLEMAS DE MORFOSINTAXIS

B. PROBLEMAS GENERALES DE MORFOSINTAXIS

CAMBIOS EN EL ORDEN DE LOS ELEMENTOS DE UN SINTAGMA O REESTRUCTURACION TOTAL DE UN SINTAGMA O DE UN PARRAFO

En francés, muchos sintagmas contienen elementos ordenados de manera diferente a la usual en español, debido a las diferencias en la morfosintaxis de ambos idiomas. Lógicamente en la traducción de sintagmas de este tipo, se procedió al reordenamiento pertinente. Traducir al español cualquier tipo de texto francés, ya sea literario, científico, técnico, etc.,siempre va a implicar ese tipo de reordenamiento. Sin embargo, el libro cuya traducción nos ocupa, ofreció problemas adicionales que ameritaron otros tipos de reacomodo de los elementos, ya que en los textos científicos franceses en general, y en particular en los de medicina, es muy frecuente encontrar que el orden usual de los elementos en el sintagma esté alterado. Para llamar la atención de los médicos sobre los síntomas, signos, aspecto de una enfermedad, etc., se acostumbra encabezar los sintagmas con los complementos, dejando los sujetos o los verbos de último, según sea el caso.

Al traducir estas estructuras así ordenadas al español, se

procuró tener en cuenta la finalidad informativa de esta alteración en el orden usual de los elementos. En la mayoría de los casos esto se respetó. Cuando el contexto lo permitió, se volvieron a colocar los elementos en un orden que, sin alterar la función informativa, estuviese más de acuerdo con la morfosintaxis del español. No obstante, hubo casos en que varios sintagmas seguidos, que a veces formaban largos párrafos, estaban estructurados de manera tan intrincada, que resultaban difíciles de comprender aún en la versión francesa. Se procedió entonces a reestructurarlos en la versión española, tratando en lo posible de reproducir la misma carga semántica. A continuación se ofrecen diversos casos problemáticos y sus correspondientes soluciones:

En la página 4, renglón 17, un párrafo inicia de la siguiente manera:

" Un troisième type d'augmentation de la permeabilité vasculaire peut se voir..."

La traducción literal de este sintagma daba como resultado el texto siguiente:

" Un tercer tipo de aumento de la permeabilidad puede verse..."

estructura que, si bien no es incorrecta en español, tampoco ayuda a la claridad de lo que se quiere expresar ahí; al considerar que no había razones de peso para dejarla así, se alteró el orden de los componentes y además se sustituyó el

verbo "voir", "ver", por el verbo "dar", ya que el contexto así lo permitía. La estructura resultante fue la siguiente:

" Se puede dar un tercer tipo de aumento de la permeabilidad vascular"

En la página 16, renglones 29 y 30, se encuentra el siguiente sintagma, que contiene elementos ordenados correctamente según la morfosintaxis del francés:

(...)

" ...le tissu conjonctif prolifère, les neutrophiles ne sont pratiquement plus impliqués et sont remplacés..."

La versión al español exigió el reordenamiento de elementos siguiente:

(...)

"...el tejido conjuntivo prolifera, los neutrófilos prácticamente ya no están implicados y son reemplazados..."

CAMBIOS EN LA PUNTUACION DE ALGUNOS SINTAGMAS
O DE ALGUNOS PARRAFOS

Supresión de un signo de puntuación de la versión francesa y adición de dos términos que sirven como precisión, para completar el sentido del sintagma resultante.

En la página 1, linea 5 del texto en francés leemos:

(...)

" ...une des premières batailles entre les bactéries et ces cellules plus élaborées ait abouti a un compromis: l'installation de la bactérie dans la cellule..."

La traducción literal de este trozo resultaba un tanto incompleta y poco acorde con la morfosintaxis del español, debido a los dos puntos, tan utilizados actualmente en los textos científicos y técnicos redactados en francés. Esta versión hubiese sido la siguiente :

(...)

"... una de las primeras batallas entre las bacterias y esas células más elaboradas, condujeron a un compromiso: la instalación de la bacteria dentro de la célula..."

Para completar su sentido, se eliminaron los dos puntos despues de "compromiso", y se adicionaron un adjetivo y una preposición: "consistente en", quedando de la siguiente manera:

(...)

"... una de las primeras batallas entre las bacterias y esas células más elaboradas, condujeron a un compromiso consistente en la instalación de la bacteria dentro de la célula..."

REMPLAZO DE LA ULTIMA COMA POR LA CONJUNCION " Y"
EN ALGUNAS ENUMERACIONES

Cuando en el texto original aparecen enumeraciones de signos, sintomas, factores de inmunidad presentes en la sangre, etc., por lo general los autores utilizan únicamente comas para separar los elementos enumerados, aun antes de escribir el último de ellos. Aunque se consideró que una traducción que copiara exactamente este mismo patrón de puntuación no ofrecería grandes problemas semánticos, si se creyó más apropiado utilizar la conjunción "y" antes del último elemento de la enumeración.

Un ejemplo de este procedimiento, que se repitió muchas veces durante la traducción, se encuentra en la página 11, líneas 18 y 19, en que la versión francesa dice:

(...)

" Le foie participe aussi au renouvellement rapide des facteurs utilisés, comme le kininogène, le plasminogène,les facteurs du complement."

La versión española de ésta enumeración fue la siguiente:

(...)

" El hígado participa también en la renovación rápida de los factores utilizados, como el quininógeno, el plasminógeno y los factores del complemento. "

FORMAS DE GERUNDIO EN FRANCES, SUSTITUIDAS EN ESPAÑOL POR " QUE + VERBO EN PRESENTE", O POR " EL CUAL, LOS CUALES + VERBO EN PRESENTE."

Muchos de los verbos que aparecen en gerundio en la versión francesa , fueron cambiados en español por QUE + verbo en presente. Se pensó que las expresiones resultantes de este cambio estaban más acordes con la morfosintaxis del español.

Algunos ejemplos de estos cambios son:

En la página 3, línea 21, la versión original dice lo siguiente:

(...)

" ...si l'agent agresseur est plus caustique, des hémorragies et une stase vasculaire arrêtant le flux sanguin peuvent se produire"

La versión española resultante de los cambios antes descritos (además de un cambio en el orden de los elementos del sintagma), es la siguiente:

(...)

"...si el agente agresor es más cáustico, se pueden producir hemorragias y una éstasis vascular que detiene el flujo sanguíneo "

Otro ejemplo de ésto lo encontramos en la página 7, renglón 2:

" La phagocytose est un processus nécessitant de l'énergie..."

Luego de seguir el mismo procedimiento que en el caso anterior, la versión en español fue la siguiente:

" La fagocitosis es un proceso que necesita de energía..."

En la página 12, renglones 4 y 5, después de la figura 1.4 encontramos dos maneras diferentes de resolver el problema presentado por el gerundio. El texto dice lo siguiente:

(...)

" Ces deux amines sont libérées des mastocytes après stimulation de ces cellules par des stimuli physiques, chimiques et antigéniques impliquant que deux molecules d'IgE liées à des recepteurs spécifiques forment un pont permettant à la molécule d'antigène de s'accrocher sur la cellule..."

La versión que se obtuvo es la siguiente:

(...)

" Estas dos aminas son liberadas de los mastocitos luego de la estimulación de esas células por estímulos físicos, químicos y antigénicos, los cuales implican que dos moléculas de IgE ligadas a receptores específicos formen un puente que permite a la molécula de antígeno colgarse de la célula..."

ADICION DE DIFERENTES TERMINOS, QUE SIRVEN COMO PRECISIONES PARA COMPLETAR SINTAGMAS Y PARRAFOS, CON EL FIN DE ELIMINAR AMBIGUEDADES.

En muchas ocasiones, al traducir este libro se encontraron frases, sintagmas o párrafos enteros que en francés tenían un significado completo; es decir, que no se prestaba a ambigüedades o confusiones. Sin embargo, una traducción palabra por palabra de éstos al español, no tenía el mismo contenido semántico. Por esta razón, cada vez que se consideró necesario hacerlo, fueron agregados términos con diferentes funciones gramaticales, los cuales ayudan a hacer más clara la idea que se quiso expresar , eliminando así ambigüedades y posibles malentendidos. Se citan a continuación algunos de esos casos.

En la página 15, renglón último, comienza un sintagma que termina en el segundo renglón de la página 16:

(...)

"...L'occupation de ces récepteurs conduit à une émission de signaux transmembranaires qui vont, entre autres, activer la phospholipase A2 de ces cellules et réformer de nouveaux médiateurs"

Se decidió agregar como precisión el sustantivo " cosas", seguido de la preposición "a". El resultado fue el siguiente:

(...)

" La ocupación de estos receptores conduce a una emisión de señales transmembranales que van , entre otras cosas, a activar la fosfolipasa A2 de estas células y a volver a formar nuevos mediadores"

En la página 16, renglón 38, un párrafo comienza de la manera siguiente:

(...)

"Il semble actuellement bien établi que la persistance de la réaction inflammatoire et le passage à la chronicité soient la conséquence de la formation de médiateurs d'origine monocytaire ..."

En este caso, además de agregar el verbo "estar" como precisión, también se cambió el orden de dos elementos del sintagma, obteniendo el resultado siguiente:

(...)

" Actualmente, parece estar bien establecido que la persistencia de la reacción inflamatoria y el paso a la cronicidad, sean consecuencia de la formación de mediadores de origen monocitario..."

SUSTITUCION DE ADVERBIOS POR OTRAS ESTRUCTURAS GRAMATICALES

Muchos sintagmas y párrafos del texto en francés están iniciados por formas adverbiales. Se consideró que en español estos casos no son tan frecuentes y que su traducción literal resultaba un tanto forzada, restando fluidez a la lectura. Por esta razón se sustituyeron dichas formas por otras estructuras gramaticales. A continuación se dan algunos ejemplos de ésto:

En la página 4, renglón 10, el párrafo inicia de la siguiente manera:

" Contrairement au cas précédent, cette éventualité peu fréquente s'explique aisément sans la participation de médiateurs..."La traducción literal de ésto, aparte del problema de fluidez de lectura ya mencionado, ofrecería una desagradable cacofonía:

" *Contrariamente* al caso precedente, esta eventualidad poco *frecuente* se explica *fácilmente* sin la participación de mediadores"

En este caso se decidió sustituir el adverbio por la estructura : "a diferencia de". El resultado fue el siguiente:

" A diferencia del caso precedente, esta eventualidad poco frecuente se explica fácilmente sin la participación de mediadores..."

En la página 16, renglón 19, luego de un subtítulo, el párrafo comienza de la siguiente manera:

(...)

" Normalement, une réaction inflammatoire algue doit se terminer avec la réparation du tissu blessé..."

Por las razones antes explicadas, en vez de traducir el adverbio literalmente, se prefirió sustituirlo por otra expresión con la misma carga semántica. El resultado fue el siguiente:

(...)

" En condiciones normales, una reacción inflamatoria aguda debe terminar con la reparación del tejido afectado..."

Un caso un tanto diferente de los anteriores, en el que también se consideró necesario substituir una forma adverbial en francés, por una forma no correspondiente en español, es el de la expresión "très vraisemblablement", que en este caso fue adaptada al español, sustituyéndola por un adjetivo, precedido por un adverbio de cantidad : en la página 25, renglón 41 , luego de un subtítulo se lee el siguiente sintagma:

(...)

" Ce sous-groupe d'ACJ représente très vraisemblablement plusieurs affections différentes. "

Al consultar las traducciones que diferentes diccionarios bilingües dan para el adjetivo "vraisemblable", ya que no se encontró "vraisemblablement", se encontraron los siguientes

términos que podían traducirlo: "verosímil"y "probable".
Basándose en ésto se encontró la siguiente posibilidad para la traducción de toda la expresión "représente très vraisemblablement plusieurs affections":

"representa con mucha probabilidad varias afecciones diferentes"

Y la adaptación al español de todo el sintagma es la siguiente:

(...)

" Este subgrupo de ACJ representa con mucha probabilidad varias afecciones diferentes"

CAPITULO IV

OTROS PROBLEMAS DE TRADUCCION Y SUS POSIBLES SOLUCIONES

Tal y como se especificó en la introducción de esta memoria, este capítulo reúne tres grupos diferentes de problemas. El criterio que predominó para agruparlos aquí es el siguiente: para todos y cada uno de los tres grupos de problemas, la solución principal consistió en una toma de posición global con respecto a ellos por parte de la aspirante a traductora, con excepción de un caso particular de traducción y adaptación al español de un término en latín . A continuación se presenta pues, cada uno de los tres grupos, con detalles sobre la posición tomada y su correspondiente justificación.

LA TRADUCCION DE NOTAS AL PIE DE PAGINA

Las notas al pie de página que aparecen en este libro, tienen la finalidad de informar sobre el nombre del autor y la dirección de su centro de trabajo.

En la página 1 de la versión original de este libro, aparece una primera nota al pie de página, con el nombre del médico autor del primer capítulo y la dirección de su lugar de trabajo. Este

patrón se repite al inicio de cada nuevo capítulo, ya que, como se señaló en la introducción, varios médicos europeos colaboraron con diferentes ponencias . Puesto que la traducción tiene como propósito primordial el servir como texto de consulta a cualquier médico pediatra costarricense, sin importar si comprende o no el francés, alemán, etc., se decidió dejar sin traducir este tipo de notas al pie de página. De esta forma, si algún médico costarricense necesitara hacer una consulta con cualesquiera de los médicos europeos autores de los diferentes capítulos, podrá escribirles a la dirección correcta, sea cual sea su país de origen, aunque no comprenda en detalle el significado de las palabras que aparecen en las notas al pie de página.

MANEJO DE LOS TERMINOS QUE APARECEN EN INGLES EN EL TEXTO ORIGINAL

En la mayor parte de los capítulos traducidos se encontraron términos en inglés, algunas veces colocados entre comillas, otras entre paréntesis y entre comillas, y otras veces sin ningún signo de puntuación que los marcara de manera especial. Estos términos describen por lo general, diferentes apariencias de tejidos vistos al microcospio, nombres de síndromes o nombres de factores de la sangre que tienen que ver con los mecanismos de inmunidad . Se decidió dejar estos términos tal cual aparecían en el texto, sin traducirlos. La razón de esto fue que, tras las conversaciones sostenidas al respecto con la inmunóloga , se dedujo que los médicos que participaron en la elaboración de este libro conservan los términos en inglés, por respeto a los médicos de habla inglesa que profundizaron en los temas tratados.

Otra razón que parece válida para no traducir estos términos, es similar a la que ya se explicó, cuando se justificó la no traducción de notas al pie de página: la finalidad primordial de esta traducción es la de ser útil a médicos costarricenses que no necesariamente deben ser bilingües o trilingües, pero que probablemente ya se han familiarizado con estos mismos términos en inglés, al haberlos encontrado en libros de texto básicos. Si uno de estos médicos necesitara consultar más

literatura europea que tenga relación con estos términos, puede consultarla buscando las mismas estructuras en inglés, y si deseara conocer la traducción exacta de cada uno de estas palabras en español, le bastará con consultar un diccionario de medicina inglés-español.

A continuación se enumeran algunos de los términos en inglés encontrados en los seis primeros capítulos de este libro, los cuales, como se señaló antes, se dejaron tal cual estaban en el texto de PRIEUR Y GRISCELLI , respetando además los signos de puntuación y el tipo de caracteres con que aparecen en dicho texto. Se citan a continuación algunos de estos términos y su ubicación en la versión original:

Capítulo 1, páginas 13 y 14 :" (TNF: Tumor Necrosis Factor), "endogenous pyrogen", "leukocytic endogenous mediator", "lymphocyte activating factor", "B cell activating factor", "thymocyte proliferative factor", "helper peak 1", "mononuclear cell factor".

Capítulo 3, página, 34: "helper inducer", " suppressor inducer"

Capítulo 4, página 40: American Rheumatism Association (ARA)

Capítulo 5, página 57: ("cotton wool").

MANEJO DE LOS TERMINOS QUE APARECEN EN LATIN EN EL TEXTO ORIGINAL

En varios capítulos del libro aparecen diferentes términos en latín, algunos de ellos entre comillas, ya que son citas de otros autores, otros en letra cursiva y otros incorporados al discurso médico como un término más, sin caracteres o signos de puntuación que los distingan , pues han llegado a universalizarse dentro de de este discurso. (según consulta con médicos que efectuaron sus estudios en Francia, la utilización de términos en latín es una costumbre bastante frecuente entre los médicos franceses, sobre todo los maestros de cátedra) . Se encontraron también términos en latín que en Francia se utilizan dentro de diferentes discursos, sean éstos de tipo esotérico o no. Según fuese el caso, se procedió a manejar estos términos: la mayoría de las veces se dejaron tal cual estaban, respetando también los signos de puntuación con que aparecían en la versión original y el tipo de caracteres con que fueron escritos en ésta. Debido a lo anterior, si en algunos capítulos el médico autor decidió escribirlos en letra cursiva, así se hizo también en la traducción . La única diferencia notable en lo que se refiere a los términos en latín de la versión original y de la traducción, la constituye un caso específico en el cual, después de que se había decidido eliminar por completo

uno de estos términos, finalmente se decidió traducirlo, adaptándolo al español.

Cada uno de los procedimientos seguidos, así como el razonamiento que lo justifica, se detallan a continuación.

- En la página 2, renglón 19, aparecen unos términos en latín entre comillas, y después de una coma, también entre comillas, su traducción al francés: " rubor et tumor cum calore et dolore", "rougeur et tumeur associé a chaleur et douleur". Al traducir al español se hizo exactamente lo mismo, ya que se trata de una cita del autor romano Cornelius Celsus. Así, la versión al español sería:

(...)

"rubor et tumor cum calore et dolore", "rubor y tumor asociado a calor y dolor".

En la página 2, línea 29 del libro, se encuentra otra utilización de términos en latín dentro del sintagma siguiente: "...Le dernier signe cardinal de la réaction inflammatoire, "functio laesa", fut en fait rajouté en 1882 par Virchow..."

Puesto que, al igual que en el caso anterior, el autor cita primero la expresión en latín para luego dar su traducción en forma de explicación al francés, se procedió en idéntica forma, dejando los términos en latín entre comillas y traduciéndolos en el momento indicado al español:

(...)

"El último signo cardinal de la reacción inflamatoria, "functio laesa" , de hecho fué añadido en 1882 por Virchow"

y, tres renglones más abajo, se tradujo literalmente la explicación dada por el autor, de lo que ésto significa:

(...)

"...puisqu'il décrivait son corollaire, la perte de la fonction du tissu atteint "

"...puesto que describía su corolario, la pérdida de función del tejido afectado "

En la página 14, renglón 42, en forma de subtítulo se encuentra un caso un tanto diferente: :

(...)

" ... Médiateurs formés de novo lors de la réaction inflammatoire..."

y, tres renglones más abajo, se lee:

(...)

" Ils convergent tous vers l'activation d'une enzime membranaire, la phospholipase A2, conduisant à la synthèse de novo par la cellule de mediateurs lipidiques..."

En este caso, el término en latín no está encerrado entre comillas, sino que se utiliza como cualquier otro término corriente en el discurso médico. La investigación llevada a cabo sobre el uso de este término en textos médicos en español, reveló que, también en textos similares redactados en nuestro

idioma, este término se incorpora al discurso médico como cualquier otro término común, sin distinguirlo de manera especial del resto del contexto.

Lo mismo ocurre, en algunos capítulos del libro, con términos como : " in vivo", e " in vitro", aunque en otros el autor decide utilizar caracteres en cursiva, en cuyo caso esta traductora optó por respetar su criterio.

En la página 34, renglón 19, se encuentra un caso que resultó ser el más interesante de todos. Un párrafo comienza de la siguiente manera:

(...)

" De manière générale, les caractéristiques et, a fortiori, le mode d'action de ces lymphocites T régulateurs restent très mal connus."

Luego de hacerle algunos otros cambios para adaptarlo a la morfosintaxis del español, se propuso la siguiente versión a la especialista:

(...)

" Se puede decir de manera general, que las características y, a fortiori, el modo de acción de esos linfocitos T reguladores son aún poco conocidos..."

En un principio esta profesional sugirió eliminar por completo el término en latín, ya que éste no es usualmente utilizado en

textos médicos redactados en nuestro idioma. Esta medida parecía consecuente con la meta principal de la traducción: ser útil a médicos hispanohablantes que no necesariamente hayan estudiado en Europa. Siguiendo este consejo, se había eliminado por completo este término, obteniendo la siguiente versión:

(...)

" Se puede decir, de manera general, que las características y el modo de acción de esos linfocitos T reguladores son aún poco conocidos."

Sin embargo, posteriormente se reflexionó sobre la posibilidad de que esta versión perdiera más de lo necesario su contenido semántico. Se pensó entonces en la posibilidad de hacer una adaptación de este término latino al español. Fue entonces que se estudió a conciencia el significado de "a fortiori". Una enciclopedia consultada ofreció la definición siguiente:

" ... adverbio latino que significa "con mayor razón", "a mayor abundamiento"..."

Por lo tanto, se trató de expresar la misma idea adaptándola al contexto de la manera siguiente:

(...)

" Se puede decir de manera general, que las características y, más que nada, el modo de acción de esos linfocitos T reguladores, son poco conocidos".

Al proponer esta segunda versión a la consideración de la

lectora por la parte médica de esta traducción, ésta estuvo de acuerdo en dejarla así, ya que el texto adaptado de esta forma, se acerca mucho más en contenido semántico al texto original.

CONCLUSIONES

Tomando en cuenta que la traducción de los primeros seis capítulos del libro Immunopathologie et rhumatologie pédiatriques, fue realizada con la filosofía de tratar de entender el texto para llegar a traducirlo de la manera más acertada posible, se logró llegar a varias conclusiones, la mayoría de ellas correspondientes con los objetivos propuestos en la introducción de este trabajo, y otras derivadas de la experiencia vivida al realizarlo. Dichas conclusiones son las siguientes:

1) Los conocimientos generales y el caudal lingüístico adquiridos por una persona que haya efectuado estudios en una rama de las ciencias médicas, pueden resultar de gran provecho para efectuar una adecuada traducción de textos científicos relacionados con la medicina. Este acopio de conocimientos, sumados a los adquiridos al estudiar traductología, pueden ser bien aprovechados por un traductor que se enfrente a este tipo de trabajo. En el caso específico del libro de GRISCELLI y PRIEUR, los resultados concretos de lo antes explicado fueron, en primer término, contribuir a la comprensión de los contextos

en que se ubicaban los términos que representaban un problema de traducción. Es indiscutible la importancia de sopesar la connotación más apropiada de un lexema o de una expresión dentro de determinado contexto, y para ello es esencial una adecuada comprensión de éste.

En segundo lugar, una comprensión aceptable del texto científico sirvió para la ubicación pertinente de los problemas de traducción encontrados y su respectivo agrupamiento, según fueran éstos relativos al discurso médico, a la nomenclatura, al ordenamiento de siglas, etc. Este tipo de trabajo de identificación y agrupación es perceptible sobre todo en los capítulos I y II de esta memoria.

Al mismo tiempo que se realizaba esta labor, se aplicaron los conocimientos adquiridos en el CUTRA sobre cómo enfrentar una traducción, lo que permitió la identificación de diferentes campos semánticos ubicables dentro del campo de la inmunología, o en relación estrecha con ella . Se podría afirmar que el campo semántico de la medicina general es casi infinito y que este hecho obliga a identificar tantos sememas como

especialidades existan en esta ciencia. Esta convicción inspiró a la traductora para encontrar, dentro del texto, una gran cantidad de variaciones sobre el amplio tema de la inmunología y las otras disciplinas médicas que le atañen.

Aunque en esta memoria no se les defina específicamente con el nombre de campos semánticos, se puede percibir, sobre todo en los dos primeros capítulos, el trabajo realizado en este sentido, ya que éstos contienen la explicación de problemas y soluciones de traducción , ubicados dentro de áreas tan diversas como el diagnóstico diferencial, la patología, la farmacología, la terapéutica, la microbiología clínica, el diagnóstico, etc., cada una de las cuales implica un código particular de caudal lingüístico y por ende semántico, por descifrar.

Un último aspecto estrechamente relacionado con el precedente, es el siguiente: la suma de conocimientos adquiridos en ambas disciplinas, permitió llegar a comprender que, debido al público a quien está dirigido el libro de PRIEUR y GRISCELLI, los capítulos están estructurados más o menos de la misma manera,

es decir que, dejando a un lado las variaciones propias del estilo particular de cada médico, en todos los capítulos habrá una sección dedicada a definir la enfermedad, a citar sus variedades, a explicar signos y síntomas evocadores de ésta, a definir las maneras de diagnosticarla , a sugerir el tratamiento por seguir para combatirlas, a explicar los resultados obtenidos con estos tratamientos, etc . El llegar a comprender esta estructuración sistemática del texto, puede facilitar el trabajo de un eventual traductor . Por lo tanto, cuando en esta memoria se proponen algunas soluciones o se sugieren diversos procedimientos, se hace muchas veces referencia directa o indirecta a una sección específica del texto . El resultado de dicho trabajo se puede apreciar más que nada en los dos primeros capítulos de esta memoria.

2) Se pudo comprobar la enorme utilidad que puede tener para el traductor de un texto científico o técnico , la consulta directa con un especialista en la materia. La colaboración del especialista para ayudar a resolver problemas relacionados con el vocabulario y el discurso propios de la inmunología, fue inapreciable. Gracias a las horas dedicadas a la evacuación de dudas, el texto se volvió mucho más comprensible para la traductora. La consulta directa con el especialista ayudó además a evitar la tentación de "mejorar", "corregir" o "neutralizar" la manera en que se expresan las ideas en el discurso médico y a tratar siempre de respetar y reproducir esta manera de decir las cosas en la lengua de llegada, aún y cuando a veces dicha manera parezca inadecuada desde un punto de vista purista del manejo del castellano.

Otra ventaja derivada de esta colaboración, fue la de poder conservar en lo posible la carga semántica de algunos lexemas o expresiones demasiado particulares de la cultura francesa, a la hora de poner en español ideas equivalentes. La opinión de una

inmunóloga que estudió en Francia, sobre las connotaciones de dichos lexemas o expresiones , ayudó a concebir una manera clara de transcribirlas en la lengua de llegada , sin por ésto caer en adaptaciones culturales que no caben en este tipo de discurso, ya que lo restringirían a un reducido número de médicos hispano parlantes.

3) Se presume que una persona que haya estudiado cualquier otra carrera científica en forma total o parcial avanzada, que luego siga los cursos del CUTRA, podría utilizar un método similar de consulta con el especialista correspondiente, pudiendo llegar a tener éxito como traductor en esa rama particular de la ciencia o la tecnología.

4) Los métodos de investigación empleados por esta aspirante a traductora y explicados en la introducción de esta memoria, sin llegar a ser muy sofisticados , resultaron de gran utilidad tal y como se esperaba, a pesar de no tener un alto costo

Se advierte no obstante, que es imprescindible hacer un esfuerzo económico para adquirir un diccionario monolingüe actualizado de la especialidad en que se piensa traducir, además de un diccionario bilingüe lo más completo y reciente posible.

Un traductor costarricense de textos científicos y técnicos en otras disciplinas, debería por su parte, poner a trabajar su inventiva para concebir otros métodos de investigación adaptados a nuestro entorno.

5) Dadas las limitaciones económicas existentes en nuestro medio para organizar escuelas de traducción especializada, el CUTRA podría promocionar su programa de Licenciatura en traductología entre personas que hayan realizado estudios universitarios completos o parciales avanzados , en alguna rama de las ciencias o de la tecnología. Después de culminar exitosamente este programa, estas personas serían capaces de traducir, en forma profesional, textos científicos o técnicos.

6) Para tratar de resolver diferentes problemas de morfosintaxis, semejantes a los que se detallan en el capítulo III de esta memoria, un traductor de textos científicos debe ser capaz no solamente de entender el contenido de lo que se expone en dicho texto , sino también de hacer los cambios y transformaciones de forma pertinentes , para que lo que el autor científico quiso decir, pueda ser comprendido sin tropiezos por un colega que lea su traducción. Tal y como lo explica Octavio Paz , ningún lector de textos científicos o de otra índole debería percatarse de que lo que lee es una traducción, ya que el trabajo de arreglo y adaptación efectuado por un buen traductor, vuelve su lectura fluida y natural. Para poder efectuar estos arreglos y adaptaciones de la morfosintaxis de la lengua de partida a la morfosintaxis de la lengua de llegada, es indiscutible la necesidad de estudiar profesionalmente la traductología en un centro universitario como el CUTRA .

7) Se pudo comprobar que el texto científico no es tan neutro o impersonal como algunos autores lo presuponen . En el caso

específico del libro de PRIEUR y GRISCELLI , este fenómeno resulta evidente, ya que está compuesto por disertaciones de diferentes especialistas en inmunología. Al ir pasando de un capítulo al otro, el traductor sentía netamente el cambio de estilo de cada autor y trataba de reproducirlo . Algunos de ellos emplean deliberadamente un estilo "impersonal" (CAP. 1 y 2), y entonces utilizan con profusión el pronombre "on" y las formas verbales conjugadas en la tercera persona, lo que equivaldría a la construcción de frases impersonales con "se". Lógicamente, al traducir autores de este tipo, se debe reproducir en español este estilo. Se encontraron autores como el Doctor Alain Fischer, (Capítulo 3), quien, a pesar de utilizar también formas verbales impersonales, deja sentir su estilo en la manera particular de estructurar sus frases y párrafos en general, y el capítulo entero, en particular : el capítulo 3 comienza con una oración de tipo retórico, en forma de negación : " No existe solamente una, sino varias enfermedades autoinmunes".

El doctor Fischer repite deliberadamente este tipo de oración retórica en la conclusión de su capítulo: " No existe solamente

uno, sino numerosos mecanismos que provocan la ocurrencia de enfermedades autoinmunes". Resulta así evidente su deseo de redactar un texto armonioso y equilibrado y el traductor trató de respetar este deseo.

Los doctores GRISCELLI y PRIEUR, autores del Capítulo 4, prefieren un estilo más personal que el de sus colegas y utilizan formas como "nous" (nosotros), "nos malades" (nuestros enfermos), " nos résultats" (nuestros resultados), "notre experience personnelle" (nuestra experiencia personal), " dans une série personnelle" (en una serie personal), etc.

8) Ante la petición formulada por el Hospital de Niños a esta aspirante a traductora, para que continúe traduciendo el libro de PRIEUR Y GRISCELLI, esta memoria adquiere una utilidad accesoria a la que pudiese tener como trabajo de graduación, ya que servirá de base y guía para llevar a cabo un trabajo más rápido y eficiente.

CITAS BIBLIOGRAFICAS

(1) BALLARD, Michel. (éd). La Traduction à l'Université: recherches et propositions didactiques . Presses Universitaires de Lille, 1993.

(2) DURIEUX, Christine. Fondements Didactiques de la Traduction Technique. Paris, Didier - Erudition, 1988.

(3) KOMISSAROV. N. Fordítás és általános nyelvészet. (traducción y linguística general). En: A fordítas tudománya. (Ed: I - Bart - Klandy). 1985, Budapest: Tankonyv kiadó.

(4) PAILLARD. M. " Lexicologie Contrastive et traduction", in BALLARD. M. La Traduction à l'Université: recherches et propositions didactiques. Presses Universitaires de Lille, 1993.

(5) Ibid. (Traducción de L. Canossa). pp. 42.

BIBLIOGRAFIA

BALLARD, M. La Traduction: de l'anglais au français. Nathan, 1987.

BALLARD, M. La Traduction à l'Université: recherches et propositions didactiques . Presses Universitaires de Lille, 1993.

CHUQUET, H. & PAILLARD M. Approche linguistique des problèmes de traduction, anglais français. Gap, Ophrys, 1987.

DURIEUX, Christine. La Liberté en traduction Paris: Didier Erudition, 1991

FLAMMARION. (éd.) Dictionnaire de Médecine Flammarion . 3ème éd. Pról. J. Hamburger. Paris: Flammarion, Médecine-Sciences, 1989.

GRELLET, F. The Mirrored Image. Initiation au thème anglais. Hachette, 1992.

HUART, R. "Nouveau regard sur les noms composés", in Gauthier A. (ed.) Explorations en linguistique anglaise. Berne, Peter Lang, 1989.

KOMISSAROV, .N. Fordítás és általános nyelvészet. (Traducción y linguística general). En : A fordítas tudománya. (Ed: I - Bart - K. Klandy). 1985. Budapest: Tankonyv kiadó.

LADMIRAL, J-R. Traduire: Théorèmes pour la traduction Paris: Petite Bibliothèque Payot, 1979.

LEDERER, Marianne. "La théorie interprétative de la traduction", Le Français dans le monde, numéro Spécial, août-septembre 1987, pp. 11-17.

LEDERER, Marianne. (éd.) Etudes traductologiques en hommage à Daniça Seleskovitch. Paris: Lettres Modernes, Minard, 1990.

LEIVA, Iris. Entrevistas personales. Grabaciones realizadas cada tres semanas, durante el mes de diciembre de 1994 y los meses de enero a julio de 1995 en la Unidad de Investigaciones del Hospital Nacional de Niños.

LENOBLE-PINSON, M. Anglicismes et substituts français. Paris, Duculot, 1991.

NEWMARK, P. A Textbook of translation. Prentice Hall, 1988.

ROBERT, Paul. Micro-Robert: Dictionnaire du Français Primordial Canada: Les Dictionnaires Robert, 1985.

STITES, Daniel *et al.* Inmunología básica y clínica. 6a. ed. México: El Manual Moderno, 1988.

Table des matières

Chapitre 1 1

Mécanismes de la réaction inflammatoire
F. Russo-Marie

I L'inflammation dans l'histoire 2
II Réponse inflammatoire aiguë 3
A Modifications du calibre des vaisseaux et du flux sanguin 3
B Augmentation de la perméabilité vasculaire 3
C Formation de l'exsudat 4
D Infiltration des leucocytes 4
E Phagocytose 5
III Médiateurs de l'inflammation 7
A Médiateurs d'origine plasmatique 8
B Médiateurs d'origine cellulaire 11
IV Réaction inflammatoire chronique 16

Chapitre 2 21

Immunogénétique de l'arthrite chronique juvénile
E. Albert, M.-H. Stern

I Organisation génétique et fonction du complexe HLA 22
II Associations entre groupes HLA et sous-groupes d'arthrite chronique juvénile 23
A Spondylite juvénile (ou spondylarthropathie juvénile, ou spondylarthrite ankylosante juvénile) 23
B Arthrite chronique juvénile de forme oligoarticulaire et de début précoce 24
C Formes séropositives à début polyarticulaire 25
D Arthrite chronique juvénile séronégative de début polyarticulaire 25
E Arthrite chronique juvénile à début systémique 26
F Arthrite psoriasique juvénile 26
III Etudes familiales 26
IV Relations entre susceptibilité à la maladie et différents allèles de la région HLA-D 27
V Mécanismes 27
A Gènes de susceptibilité associés aux antigènes de classe I (A2, B27) 27
B Gènes de susceptibilité de classe II (DR5, Drw8, DR4) 28
C Rôle du récepteur des lymphocytes T 28
D Régulation de l'expression des molécules HLA 28

Chapitre 3 31

Concept d'auto-immunité
A. Fischer

I Physiopathogénie des maladies auto-immunes : hypothèses 31
II Mécanismes d'émergence de maladies auto-immunes 32
A Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T 32
B Activation des lymphocytes B 33
C « Erreur de la réponse immune » 33
D Anomalie de la régulation par les lymphocytes T 34
E Réseau idiotypique 34
F Expression anormale des molécules de classe II du CMH et présentation d'un d'un autoantigène 35
III Facteurs génétiques prédisposants 35

Chapitre 4 39

Lupus érythémateux disséminé
A.-M. Prieur, C. Griscelli

I Facteurs favorisants 39
II Signes cliniques au début et critères diagnostiques 40
A Signes cliniques évocateurs 41
B Signes cliniques trompeurs 41
III Signes biologiques 42
A Signes biologiques non spécifiques 42
B Signes biologiques typiques 42
IV Localisations viscérales 43
A Manifestations neurologiques 43
B Manifestations cardiaques et pulmonaires 44
C Atteinte digestive 44
D Manifestations endocriniennes 44
E Manifestations rénales 44
V Diagnostic et frontières de la maladie 46
A Au début 46
B Le syndrome lupique néonatal 46
C Limites nosologiques 47
VI Pronostic et évolution 47
VII Traitement 49

Chapitre 5 53

Dermatomyosite de l'enfant
R. Dumas, F. Rejou

I Epidémiologie 53
II Physiopathologie 54
III Aspects cliniques 55
A Signes cutanés 55
B Calcifications sous-cutanées 56
C Atteinte musculaire 56
IV Diagnostic 58
A Etude électromyographique 58
B Biopsie musculaire 58
C Capillaroscopie 58
V Evolution 59
VI Traitement 60

Chapitre 6 65

Sclérodermies chez l'enfant
J.-H. Saurat

I Pathogénie 65
A Anomalies du métabolisme du collagène 66
B Anomalies vasculaires 66
C Schéma pathogénique 67
II Formes cliniques 67
A Sclérodermie systémique 68
B Sclérodermies localisées 72
III Autres états sclérodermiformes de l'enfant : diagnostic différentiel et limites nosologiques 76
A Fasciite avec éosinophilie ou syndrome de Shulman 76
B Autres états sclérodermiformes et pseudo-sclérodermies 76

Chapitre 7 79

Vascularites
C. Gaud

A Généralités 79
B Classification des vascularites 80
C Physiopathologie et mécanismes immunologiques 81
D Symptômes faisant évoquer une vascularite chez l'enfant 82
E Particularités des vascularites chez l'enfant 82
I Périartérite noueuse systémique 83
A Anatomopathologie 83
B Signes cliniques 84
C Examens complémentaires 86
D Pronostic 88
E Diagnostic différentiel et formes de passage 88
F Étiologie 88
G Traitement 89
II Syndrome de Kawasaki 90
A Signes cliniques 90
B Examens complémentaires 92
C Anatomopathologie 92

D Étiologie . . . 93
E Traitement . . . 94
III Granulomatose de Wegener . . . 94
A Signes cliniques . . . 95
B Examens complémentaires . . . 96
C Anatomopathologie . . . 96
D Traitement . . . 97
IV Granulomatose lymphomatoïde . . . 97
A Signes cliniques . . . 97
B Examens complémentaires . . . 98
C Anatomopathologie . . . 98
D Pronostic . . . 98
E Diagnostic différentiel . . . 98
F Traitement . . . 99
V Maladie de Takayasu . . . 99
A Signes cliniques . . . 99
B Examens complémentaires . . . 100
C Évolution . . . 100
D Anatomopathologie . . . 101
E Étiologie . . . 101
F Diagnostic différentiel . . . 101
G Traitement . . . 101
VI Syndrome de Cogan . . . 102
A Signes cliniques . . . 102
B Examens complémentaires . . . 103
C Évolution . . . 103
D Diagnostic différentiel . . . 104
E Traitement . . . 104
VII Purpura rhumatoïde . . . 104
A Signes cliniques . . . 105
B Examens complémentaires . . . 107
C Physiopathologie . . . 107
D Traitement et surveillance . . . 107

Chapitre 8 . . . 115

Immunopathologie et manifestations rhumatismales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
A. Saint-Raymond, J. Schmitz

I Atteintes systémiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin . . . 115
A Atteintes articulaires . . . 116
B Autres manifestations musculosquelettiques . . . 120
C Manifestations hépatiques . . . 121
D Manifestations oculaires . . . 122
E Manifestations cutanées . . . 123
F Manifestations bronchopulmonaires . . . 123
G Manifestations diverses . . . 123
H Associations de manifestations systémiques . . . 124

II Immunopathologie . . . 124
A Facteurs bactériens ou viraux . . . 124
B Complexes immuns . . . 125
C Rôle de HLA . . . 126
D Système immunitaire . . . 126
III Maladie de Behçet . . . 127
A Manifestations articulaires . . . 127
B Manifestations digestives . . . 127
C Manifestations oculaires . . . 128
D Manifestations cutanées . . . 128
E Immunopathologie . . . 128

Chapitre 9 . . . 133

Neuropathies et encéphalopathies immunes
M. Tardieu

I Antigènes spécifiques des cellules du système nerveux et réponse immune intracérébrale . . . 134
A Caractérisation antigénique des différentes lignées cellulaires du système nerveux . . . 134
B Réponse immune dans le SNC : limite des « privilèges » . . . 135
II Neuropathies immunes . . . 136
A Syndrome de Guillain-Barré classique . . . 136
B Autres syndromes de Guillain-Barré . . . 138
C Paralysies isolées des nerfs, paralysie faciale « a frigore » . . . 138
III Encéphalopathies immunes . . . 138
A Encéphalites post-infectieuses prédominant sur la substance grise . . . 138
B Atteintes immunes de la substance blanche . . . 141
C Chorée de Sydenham . . . 143
D Ataxie aiguë de l'enfant . . . 143

Chapitre 10 . . . 145

Cytopénies auto-immunes
G. Schaison, G. Leverger

I Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) . . . 145
A Définition . . . 145
B Classification . . . 146
C Incidence . . . 146
D Physiopathologie . . . 146
E Symptomatologie . . . 147
F Diagnostic . . . 148
G Évolution . . . 149
H Traitement . . . 150
II Anémies hémolytiques auto-immunes . . . 152
A Définition et diagnostic . . . 152
B Étiologie et classification . . . 152

C Incidence . . . 153
D Pathogénie . . . 153
E Symptomatologie et évolution . . . 154
F Diagnostic . . . 155
G Méthodes et conduites thérapeutiques . . . 155
III Neutropénies auto-immunes . . . 157
A Définition et diagnostic . . . 157
B Incidence . . . 157
C Caractéristiques cliniques et hématologiques . . . 157
D Caractéristiques immunologiques . . . 158
E Diagnostic différentiel . . . 158
F Traitement . . . 159
IV Aplasies médullaires auto-immunes . . . 159
A Mécanismes supposés . . . 159
B Traitement . . . 159

Chapitre 11 . . . 163

Auto-Immunité et pathologie endocrinienne chez l'enfant
P. Czernichow

I Pancréas et auto-immunité . . . 164
A Diabète insulinodépendant . . . 164
B Prédiabète . . . 166
C Autres pathologies auto-immunes impliquant le pancréas endocrine . . . 167
D Possibilités thérapeutiques : immunomodulation . . . 167
II Pathologie thyroïdienne et auto-immunité . . . 168
A Thyroïdite chronique de Hashimoto et maladie de Basedow . . . 168
B Hypothyroïdie congénitale . . . 169
III Insuffisance surrénale auto-immune . . . 170
IV Insuffisance gonadique primitive . . . 170
V Hypoparathyroïdie idiopathique . . . 170
VI Pathologie auto-immune de l'hypophyse ou de l'hypothalamus . . . 170
VII Association de diverses endocrinopathies au sein de syndromes complexes . . . 171

Chapitre 12 . . . 175

Arthrites chroniques juvéniles
F. Hayem

I Historique . . . 175
II Forme systémique . . . 177
A Mode de début . . . 177
B Aspects particuliers des manifestations articulaires . . . 178
C Manifestations extra-articulaires . . . 181
D Signes biologiques . . . 183
E Évolution . . . 184
F Complications . . . 184
G Pronostic . . . 185

III Monoarthrites et oligoarthrites . . . 186
A Monoarthrites et oligoarthrites à début précoce . . . 186
B Monoarthrites et oligoarthrites à début tardif . . . 189
IV Formes polyarticulaires . . . 190
A Formes polyarticulaires séropositives . . . 191
B Formes polyarticulaires séronégatives . . . 191
V Discussion : limites d'une classification purement clinique . . . 192

Chapitre 13 . . . 195

Rhumatismes associés à l'antigène d'histocompatibilité B27
E. M. Veys, H. Mielants, R. Joos

I Hétérogénéité dans l'arthrite juvénile . . . 196
II Hétérogénéité dans les patients atteints d'arthrite juvénile porteurs de l'HLA-B27 . . . 196
III Manifestations cliniques, biologiques et radiologiques chez un enfant atteint d'arthrite juvénile porteur de l'HLA-B27 . . . 196
A Début de la maladie . . . 196
B Manifestations cliniques . . . 197
C Anomalies biologiques . . . 199
D Manifestations radiologiques . . . 199
IV Importance de l'inflammation de l'intestin dans l'arthrite chronique juvénile à début pauciarticulaire . . . 199
V Spondylarthropathie séronégative juvénile . . . 202

Chapitre 14 . . . 207

Sarcoïdose articulaire de l'enfant ou « granulomatose systémique juvénile » ?
P. Manigne

I Tableau clinique . . . 207
A Atteinte articulaire . . . 208
B Biologie . . . 208
C Manifestations cliniques associés . . . 209
II Diagnostic positif . . . 209
A Clinique . . . 209
B Paraclinique . . . 210
III Diagnostic différentiel . . . 210
IV Formes cliniques . . . 211
A Atteinte artérielle . . . 211
B Atteinte rénale . . . 212
C Atteinte nerveuse . . . 212
D Formes familiales . . . 212
V Évolution et traitement . . . 212

Chapitre 15 ... 215

Borreliose de Lyme
G. Baranton, A.-M. Prieur

I Manifestations cliniques ... 217
A Signes cutanés ... 217
B Signes neurologiques ... 218
C Arthrites ... 219
D Signes cardiaques ... 219
E Transmission maternofœtale ... 219
II Signes biologiques ... 220
A Signes non spécifiques ... 220
B Signes spécifiques ... 220
III Mécanismes physiopathogéniques ... 220
IV Épidémiologie ... 221
A Conditions géographiques ... 221
B Vecteurs, transmission et réservoirs de germes ... 221
V Traitement ... 222

Chapitre 16 ... 225

Données actuelles sur le rhumatisme articulaire aigu
T. May, P. Canton, D. Sommelet-Olive

I Rappel bactériologique ... 225
A Structure du streptocoque A ... 225
B Classification ... 226
C Produits extracellulaires du streptocoque ... 226
II Épidémiologie ... 226
A Infection streptococcique ... 226
B Facteurs liés à l'hôte ... 227
C Facteurs liés à l'environnement ... 227
III Pathogénie ... 228
A Rôle des toxines streptococciques ... 228
B Rôle de l'immunité humorale et cellulaire ... 228
IV Fréquence ... 228
V Manifestations cliniques et biologiques ... 229
A La crise de RAA ... 229
B Examens biologiques ... 231
C Évolution ... 232
V Diagnostic ... 232
A Diagnostic positif ... 232
B Diagnostic différentiel ... 233
VI Traitement ... 234
A Traitement de l'accès de RAA ... 234
B Prophylaxie des rechutes ... 235
C Prévention primaire ... 235
D Vaccination ... 236

Chapitre 17 ... 239

Amylose
G. Deschenes, M.-C. Gubler, P. Niaudet

I Structure et propriétés de la substance amyloïde ... 239
II Protéines amyloïdes et classification des amyloses ... 240
A Amylose AA ... 240
B Amylose AL ... 240
C Autres protéines amyloïdes ... 241
III Formation et résorption de l'amylose ... 241
IV Étude clinique ... 242
A Atteinte rénale ... 242
B Atteinte digestive ... 242
C Atteintes endocriniennes ... 242
D Autres signes cliniques ... 243
V Diagnostic ... 243
A Biopsie rénale ... 244
B Biopsie digestive ... 244
C Autres biopsies ... 245
VI Étiologie de l'amylose chez l'enfant ... 245
A Arthrite chronique juvénile (ACJ) ... 245
B Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ... 247
C Infections chroniques ... 250
D Autres causes d'amylose systémique ... 251
E Amylose AA « idiopathique » ... 251

Chapitre 18 ... 257

Déficit immunitaire, auto-immunité et pathologie inflammatoire chronique
A.-M. Prieur, C. Griscelli

I Schéma normal de la réponse auto-immune ... 257
II Modèles animaux ... 258
III Éléments suggérant un déficit immunitaire au cours des affections auto-immunes chez l'homme ... 258
A Modifications immunitaires ... 258
B Rôle éventuel de certains antigènes au cours des maladies auto-immunes ... 259
IV Manifestations auto-immunes et inflammatoires observées au cours des déficits congénitaux de l'immunité (humorale et cellulaire) ... 260
A Déficits complets portant sur l'immunité humorale et cellulaire ... 260
B Déficits portant sur l'immunité humorale ... 261
C Déficits sélectifs en immunoglobulines ... 263
D Déficits prédominant sur la fonction T ... 265
V Auto-immunité et déficits de l'immunité non spécifique ... 268
A Anomalies des polynucléaires ... 268
B Déficits du système du complément ... 268
VI Déficits immunitaires acquis ... 268
VII Auto-immunité après greffe de moelle osseuse ... 270

Chapitre 19 ... 277

Manifestations ostéoarticulaires des hémoglobinopathies
R. Girot, G. Finidori

I Structure et génétique des hémoglobines humaines ... 277
II Syndromes thalassémiques ... 278
A Thalassémie mineure ... 278
B Thalassémie majeure ... 279
C Thalassémie intermédiaire ... 280
III Syndromes drépanocytaires ... 280
A Répartition géographique, génétique ... 280
B Drépanocytose hétérozygote (AS) ... 281
C Drépanocytose homozygote (SS) ... 281
D Nécroses avasculaires ... 288
E Incidence de l'hyperuricémie et de la goutte ... 289

Chapitre 20 ... 291

Atteintes articulaires dans les maladies constitutionnelles de l'hémostase
C. Gazengel, J.-P. Padovani

I Hémostase (rappels) ... 291
A Hémostase primaire ... 292
B Coagulation ... 292
C Fibrinolyse ... 293
II Maladies constitutionnelles de l'hémostase primaire ... 293
A Thrombopathies ... 293
B Maladie de Willebrand ... 294
III Hémophilie ... 295
A Clinique ... 295
B Lésions de la synoviale ... 297
C Lésions du cartilage ... 297
D Lésions osseuses ... 297
E Examens radiologiques ... 298
F Autres examens complémentaires ... 299
G Traitement ... 300
IV Déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation en dehors de l'hémophilie ... 304
V Déficit en alpha-2-antiplasmine ... 305

Chapitre 21 ... 307

Diagnostic des douleurs ostéoarticulaires chez l'enfant
P. Touzet, A.-M. Prieur

I Examen initial ... 307
A Données anamnestiques ... 307
B Examen physique ... 308
C Examens complémentaires ... 309

II Diagnostic d'une atteinte monoarticulaire ... 309
A Renseignements apportés par la ponction articulaire ... 309
B Arthrites d'origine infectieuse ... 309
C Atteintes articulaires non infectieuses et non inflammatoires ... 310
D Arthrite témoignant d'une maladie générale méconnue ... 313
III Diagnostic d'une atteinte polyarticulaire ... 314
A Polyarthrites d'origine infectieuse ... 315
B Arthrites réactionnelles ... 316
C Polyarthrites d'origine inflammatoire ... 317
D Atteintes articulaires d'origine immunohématologique ... 319
IV Diagnostic d'une atteinte paraarticulaire ou osseuse ... 320
A Hyperostose corticale ... 320
B Ostéoporose ... 321
C Lésions de voisinage ... 321
V Diagnostic d'une douleur rachidienne d'origine ostéoarticulaire ... 324
A Atteintes inflammatoires au niveau du rachis cervical au cours des atteintes chroniques juvéniles ... 325
B Pelvispondylarthrite inflammatoire ... 325
C Dystrophies rachidiennes de croissance (DRC) ... 325
D Spondylodiscites infectieuses ... 325
E Calcifications discales ... 326
F Autres atteintes vertébrales ... 326
VI Manifestations à la limite de l'organicité ... 326
A Fibrosites (ou fibromyalgies) ... 327
B Syndrome d'hypermobilité articulaire ... 327
C Arthralgies psychogéniques ... 328
D Hystérie ... 329

CHAPITRE 1

Mécanismes de la réaction inflammatoire

Françoise Russo-Marie*

Introduction

Quand la vie apparut sur terre, son corollaire, la mort, survint de même que les agressions physiques mettant en danger la vie. Il est difficile de concevoir ce qu'étaient ces agressions sur les premières cellules procaryotes, mais il est certain qu'existaient des moyens de défense efficaces. Les premières cellules ont appris à combattre les bactéries, et une hypothèse propose qu'une des premières batailles entre les bactéries et ces cellules plus élaborées ait abouti à un compromis : l'installation de la bactérie dans la cellule et la formation de la mitochondrie. De même, les cellules ont dû combattre les virus et une autre forme de compromis a été trouvée dans l'installation du génome viral au sein du génome cellulaire et l'apparition de nouvelles fonctions pour la cellule. De plus, les cellules ont su développer des techniques pour se nourrir, se défendre et survivre, telles la phagocytose et la pinocytose. Lorsque les organismes pluricellulaires sont apparus, la réponse aux agressions s'est alors répartie entre différents types cellulaires : le système de défense et d'élimination contre les bactéries a été pris en charge par des cellules spécialisées, les cellules phagocytaires. Ce type de défense simple est encore trouvé chez les invertébrés. Chez les animaux supérieurs, où existe une grande diversité cellulaire, une agression entraîne des événements encore plus complexes dus essentiellement à la présence des vaisseaux sanguins. Comme chez les animaux inférieurs, la réparation des cellules blessées, la régénération cellulaire et la phagocytose existent. L'originalité des animaux supérieurs est la présence d'un système immunitaire et la participation des vaisseaux sanguins qui procèdent à une série de changements actifs et automatiques. Ils s'élargissent, s'ouvrent et déversent du plasma, des phagocytes et autres cellules spécialisées au niveau de la blessure, quel que soit l'agent qui a provoqué la lésion. Dans certains cas, si l'agent agresseur est reconnu comme étranger à l'organisme, la réponse tissulaire est aggravée par une réaction allergique due à des réactions spécifiques des

* Institut Pasteur, INSERM U285, 25, rue du Dr Roux, 75015 Paris.

cellules contre cet agent. Le résultat final de ce combat peut être tout à fait spectaculaire, prenant l'aspect d'un « feu » interne, ce qui a donné naissance au terme empirique « inflammation ».

Actuellement, le terme « inflammation » s'applique à de nombreuses situations où l'aspect superficiel classique de « feu » interne ne se constate pas. Dès lors, on peut proposer comme définition : l'inflammation est un processus typique des tissus vascularisés, permettant l'accumulation de plasma et de cellules spécialisées au site de l'agression. La signification biologique de cette réaction inflammatoire est celle d'un mécanisme de défense.

I. L'inflammation dans l'histoire

Autrefois, la réaction inflammatoire était toujours liée à la notion d'infection, en raison des phénomènes qui accompagnent l'attaque de l'organisme par les bactéries, les virus et les champignons. Néanmoins, la réaction inflammatoire se produit souvent sans infection. Déjà, chez les Egyptiens, l'inflammation est décrite, symbolisée par des hiéroglyphes donnant l'idée de chaleur et associée à une image de blessure. Chez les Grecs, au temps d'Hippocrate, l'inflammation s'appelait « phlegmoné », mot qui signifie « la brûlure ». Les Romains apportèrent peu d'éléments aux connaissances théoriques grecques. Mais c'est Cornélius Celsus, un écrivain romain, qui a le premier donné une définition sémiologique précise de l'inflammation : « rubor et tumor cum calore et dolore », « rougeur et tumeur associée à chaleur et douleur ». Peu de progrès ont été faits dans la compréhenion des mécanismes de l'inflammation, de l'Antiquité jusqu'au XIX[e] siècle. Ils ont été plus significatifs, comme dans beaucoup d'autres domaines de la pathologie, grâce à l'utilisation du microscope en médecine. C'est un des élèves de Rudolph Virchow (1821-1902), Julius Cohnheim (1839-1884), qui a le premier décrit de façon précise la réaction inflammatoire en 1867, utilisant le mésentère ou la langue de la grenouille, étudiés dans leur état vivant sous le microscope. Il a ainsi magistralement décrit la vasodilatation, la migration cellulaire et l'exsudation plasmatique [1]. Pour lui, toutes ces modifications pouvaient expliquer les quatre signes cardinaux de Celsus : la vasodilatation pouvait expliquer la rougeur ; l'augmentation du flux, la chaleur ; l'exsudation du liquide plasmatique, la tumeur ; la douleur, elle, se concevait aisément. Le dernier signe cardinal de la réaction inflammatoire, « functio laesa », fut en fait rajouté en 1882 par Virchow et correspondait à une meilleure connaissance du processus inflammatoire, puisqu'il décrivait son corollaire, la perte de la fonction du tissu atteint. Enfin, une contribution fondamentale à la connaissance du processus inflammatoire fut apportée par Elie Metchnikoff (1845-1916), biologiste russe qui décrivit le processus de la phagocytose, apportant une compréhension à la migration des cellules blanches (leucocytes) hors des vaisseaux vers les espaces extravasculaires : les leucocytes migrent hors du vaisseau pour aller digérer les particules étrangères présentes et en débarrasser l'organisme [2].

Ces deux découvertes fondamentales pour la réaction inflammatoire, la diapédèse par Cohnheim et la phagocytose par Metchnikoff, ont été faites en 1867 et 1882. A la même période, les anticorps et les antitoxines ont été découverts, permettant d'expliquer une autre facette de la réaction inflammatoire : l'augmentation de la perméabilité vasculaire permet aux anticorps d'arriver rapidement vers la zone atteinte et de participer à la défense locale.

Les différentes descriptions qui vont suivre ne consisteront qu'à essayer de comprendre la cause et les conséquences de tous ces phénomènes fondamentaux décrits initialement par Cohnheim et Metchnikoff.

II. Réponse inflammatoire aiguë

Une définition de la réponse inflammatoire aiguë a été proposée par Sir John Scott Burdon-Sanderson en 1882 : « Le processus inflammatoire est une succession de changements qui surviennent dans un tissu vivant lorsque celui-ci a été atteint, à condition que l'atteinte n'ait pas entraîné d'emblée la mort du tissu. ». Cette définition permet d'insister sur le fait que la réaction inflammatoire est un processus évolutif et non statique. Et si on reprend les observations initiales de Cohnheim, il est possible de subdiviser la réaction inflammatoire en plusieurs événements successifs : changement du calibre des vaisseaux et du flux sanguin ; augmentation de la perméabilité vasculaire ; infiltration des tissus par les leucocytes ; phagocytose.

A. MODIFICATIONS DU CALIBRE DES VAISSEAUX ET DU FLUX SANGUIN

La description la plus précise de ces modifications est trouvée dans le rapport de Cohnheim [1]. Chronologiquement, après l'arrivée de l'agent agresseur, les artères, puis les veines et enfin les veinules se dilatent et le flux sanguin s'accélère dans ces mêmes vaisseaux ; 30 minutes plus tard, le flux sanguin se ralentit alors que les vaisseaux restent dilatés. Quelques instants après, les leucocytes adhèrent aux parois des veinules, alors que les globules rouges forment des rouleaux dans le centre des veinules. Ces événements ne se produisent pas dans les artérioles. Les cellules blanches qui ont adhéré à l'endothélium veineux traversent celui-ci et migrent dans l'espace extravasculaire, alors que du liquide plasmatique contenant de la fibrine et des globules rouges s'échappe du vaisseau. Cohnheim note aussi que, si l'agent agresseur est plus caustique, des hémorragies et une stase vasculaire arrêtant le flux sanguin peuvent se produire.

B. AUGMENTATION DE LA PERMÉABILITÉ VASCULAIRE

Normalement, il existe des échanges transendothéliaux dans la microcirculation, au niveau des artérioles, des veinules et des capillaires, permettant aux différents tissus de se nourrir. Il existe une perméabilité vasculaire physiologique et, à ce niveau, l'endothélium agit comme un filtre permettant des échanges [3, 4]. Lors de la réaction inflammatoire, c'est dans cette microcirculation et essentiellement dans les veinules que se produit une augmentation de la perméabilité vasculaire, soit parce que l'agent agresseur a pénétré jusque dans la microcirculation et a blessé le vaisseau, soit à distance, parce qu'il a induit une perméabilité accrue, appelée « indirecte » ou « de type histaminique ». Dans la réaction inflammatoire, l'augmentation de la perméabilité est, à quelques exceptions près, toujours de ce type (l'histamine est prise comme référence pour des raisons historiques, puisqu'elle est le premier médiateur de l'inflammation découvert et que son mode d'action a été étudié de manière exhaustive).

1. Augmentation de la perméabilité vasculaire de type histaminique

La référence à l'histamine est faite dans un souci de simplification mais le nombre et la variété de médiateurs chimiques capables d'augmenter la perméabilité vasculaire sont considérables. Néanmoins, tous ces médiateurs semblent appartenir à une même famille quant à

leurs effets fonctionnels sur la microcirculation. Tous provoquent une dilatation des artérioles et induisent dans le même temps une fuite vasculaire brève qui a trois caractéristiques : elle se produit très rapidement (immédiatement après l'application de l'agent) ; elle dure peu (15 à 30 minutes) ; elle touche principalement les veinules. Une explication à cette fuite au niveau des veinules a été apportée par le groupe de Majno [6, 8] : ces médiateurs entraînent une contraction des cellules endothéliales veineuses, permettant une fuite vasculaire dans le territoire veineux seul, alors que les cellules endothéliales des artérioles et des capillaires, ne se contractant pas, ne permettent pas de passage de liquide plasmatique [5, 7].

2. Augmentation de la perméabilité vasculaire par blessure directe

Contrairement au cas précédent, cette éventualité peu fréquente s'explique aisément sans la participation de médiateurs. En effet, l'agent qui a provoqué la blessure ou la brûlure a pu endommager n'importe quel type de vaisseau, l'artériole, la veinule ou le capillaire, déchirant la paroi et provoquant la fuite de sang par effraction ou blessant seulement superficiellement l'endothélium, provoquant alors aussi une fuite plasmatique. Dans ces deux cas, l'effraction ne sera arrêtée que lorsqu'un thrombus se sera formé pour colmater la brèche.

3. Augmentation de la perméabilité vasculaire retardée et prolongée

Un troisième type d'augmentation de la perméabilité vasculaire peut se voir. Il se différencie des deux autres par deux critères : l'augmentation de la perméabilité se produit longtemps après l'application de l'agent et la durée de la fuite est beaucoup plus longue que dans l'augmentation de la perméabilité de type histaminique. Ce troisième type se voit lors d'expositions prolongées au soleil, aux ultraviolets, à certains rayonnements et avec certaines toxines bactériennes. Les médiateurs chimiques de cette réponse retardée et prolongée sont inconnus [10].

C. FORMATION DE L'EXSUDAT

Lors de la formation des lésions endothéliales responsables de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, dans les différents types que nous venons de définir, le plasma sort du vaisseau, la concentration protéique augmente dans l'espace endommagé extravasculaire, formant un exsudat. Ce processus a plusieurs conséquences : augmentation de la quantité de protéines de l'espace extravasculaire, faisant baisser la pression osmotique protéique vasculaire physiologique et permettant la sortie de liquide à l'extérieur du vaisseau, ce qui aggrave la fuite ; stagnation du sang de la microcirculation, augmentant encore la pression intravasculaire et aggravant la fuite [11]. Plusieurs mécanismes de contrôle existent : la formation d'un thrombus colmate les brèches et l'augmentation de la pression extravasculaire abolit les échanges lorsque cette dernière atteint le niveau de la pression intravasculaire. Un troisième mécanisme de contrôle existe : les ganglions lymphatiques présents, possédant une structure très lâche, vont s'ouvrir pour permettre l'élimination et le drainage des éléments présents sur le site et la mise en contact, dans certains cas, entre l'élément étranger (l'antigène), les macrophages et les lymphocytes [12].

D. INFILTRATION DES LEUCOCYTES

La présence de leucocytes est pathognomonique de la réaction inflammatoire. Les leucocytes viennent du sang, adhèrent tout d'abord aux parois des veinules, puis traversent l'endothélium des veinules et migrent vers l'aire où se trouve l'agent agresseur. Ce processus de migration directionnelle est appelé « chimiotactisme ». Une fois arrivés dans le lieu de l'inflammation, les leucocytes procèdent à l'ingestion et à la digestion des particules, processus appelé « phagocytose ».

1. Adhésion leucocytaire

La cause de la margination et de l'adhésion leucocytaire sur les parois des vaisseaux n'est pas connue ave précision. Il est établi que cela n'est pas une conséquence de l'augmentation de la perméabilité vasculaire ; en effet, l'injection d'histamine seule ne provoque qu'une marginination très faible des leucocytes. En revanche, s'il y a blessure tissulaire ou présence de bactéries, les leucocytes se marginent et adhèrent massivement. Une série de médiateurs sont libérés et provoquent l'adhésion des leucocytes à l'endothélium. La nature de ces médiateurs n'est pas connue avec certitude [13-15].

2. Migration leucocytaire ou diapédèse

Dans la réaction inflammatoire aiguë, la diapédèse leucocytaire se produit à travers la paroi des veinules, au niveau des jonctions interendothéliales. La diapédèse n'est corrélée ni à la fuite vasculaire, ni à l'augmentation de la perméabilité vasculaire ; les leucocytes se déforment et passent dans les jonctions sans provoquer de fuite ; néanmoins, ils doivent endommager la membrane basale pour la traverser. Les facteurs favorisant la migration leucocytaire ne sont pas encore connus avec certitude : de nombreux médiateurs ont été décrits, et seront revus avec les médiateurs de la réaction inflammatoire. Une autre diapédèse se produit, moins documentée, mais sûrement importante, celle des lymphocytes qui sortent des capillaires lymphatiques par les jonctions interendothéliales [16-26].

3. Quels sont les leucocytes qui migrent dans la réaction inflammatoire aiguë ?

Dans les premières heures de la réaction inflammatoire aiguë, l'infiltration cellulaire prédominante est celle des neutrophiles. Quelques heures après, alors que la réponse inflammatoire persiste dans son intensité, l'infiltration cellulaire change et le type cellulaire prédominant devient le phagocyte mononucléé, devenu alors macrophage, dérivé du monocyte sanguin. Cette migration cellulaire en deux étapes est trouvée dans la plupart des réponses inflammatoires. La raison de cette réponse phasique est probablement liée à la formation de différents médiateurs, spécifiques des deux types cellulaires [27-29].

4. Chimiotactisme

Le chimiotactisme est l'attraction de cellules d'une manière monodirectionnelle par des substances chimiques (ou médiateurs). Dans le cas de la réaction inflammatoire, ces médiateurs proviennent du sang ou des cellules après avoir réagi avec des substances plasmatiques. Ils agissent à distance et provoquent chez le leucocyte un mouvement monodirectionnel, vers l'agent agresseur, induisant chez le leucocyte une modification de forme et un mouvement [30].

E. PHAGOCYTOSE

La fonction des leucocytes qui ont migré (margination, diapédèse et chimiotactisme) a un but bien précis, celui d'arriver sur le site inflammatoire pour éliminer le matériel particulai-

re indésirable, comme les bactéries ou les cellules détruites. Cette fonction de digestion des éléments à éliminer a été appelée phagocytose (manger la cellule). Les deux types cellulaires capables de phagocyter, aussi appelés phagocytes, sont essentiellement les polynucléaires neutrophiles et les macrophages.

1. Caractéristiques des phagocytes

a. Neutrophiles

Ils possèdent de nombreux granules cytoplasmiques :

– les granules azurophiles, denses, larges, contenant des hydrolases lysosomiales comme les phosphatases acides, les protéines cationiques, les peroxydases, et une substance antibactérienne, le lysosyme ;

– des granules spécifiques ou secondaires, moins denses, plus petits, qui contiennent de la phosphatase alcaline, du lysosyme, de la lactoferrine ;

– de petites organelles de stockage, contenant de la gélatinase, des protéinases et de l'activateur du plasminogène [31, 32] ;

– les défensines, décrites très récemment, petits polypeptides cationiques localisés dans d'autres organelles, capables d'avoir des activités antibiotiques [33].

b. Monocytes-macrophages

Ils viennent des promonocytes de la moelle sanguine ; ils entrent dans la circulation comme monocytes et deviennent macrophages dans les tissus. Ils existent aussi comme résidents dans certains tissus conjonctifs ; ce sont les histiocytes dans les tissus conjonctifs, les cellules de Kupffer dans le foie, les macrophages alvéolaires dans le poumon et les macrophages pleuraux ou péritonéaux dans les cavités séreuses. Les macrophages ne contiennent pas à proprement parler de granules spécifiques comme les neutrophiles mais possèdent des compartiments : le compartiment lysosomial, contenant les hydrolases ; le compartiment non lysosomial, contenant les protéinases neutres comme l'activateur du plasminogène, l'élastase ; le compartiment contenant le lysosyme [34].

2. Quelles sont les différentes étapes de la phagocytose ?

On peut définir trois phases dans la phagocytose : la phase d'attachement de la particule à la surface du phagocyte, la phase d'ingestion de la particule et la phase endocellulaire de destruction de la particule.

a. Phase d'attachement

Le mécanisme cellulaire permettant la reconnaissance de la particule à ingérer par le phagocyte n'est pas encore parfaitement connu. On sait cependant que les bactéries doivent être opsonisées, c'est-à-dire recouvertes d'abord par les fragments Fab d'anticorps spécifiques IgG1 et IgG3, ou par le facteur C3 du complément ; ce n'est qu'après cette opsonisation que le phagocyte, qui porte des récepteurs pour les fragments Fc des anticorps ou pour les fragments C3 opsonisés, peut attacher la particule à ingérer sur sa surface [35].

b. Phase d'ingestion et de dégranulation

Après l'attachement, la particule est internalisée par le phagocyte. Tout d'abord, la cellule envoie des pseudopodes qui entourent la particule à phagocyter, formant un phagosome qui pénètre dans la cellule. En même temps, les granules cytoplasmiques convergent vers le phagosome, fusionnent avec ce dernier et déchargent leur contenu dans l'espace fermé du phagosome. Ce processus est appelé dégranulation. Pendant la dégranulation, le contenu des granules est aussi déchargé à l'extérieur de la cellule [36].

c. Phase de destruction des particules et des bactéries dans la vacuole de phagocytose

La phagocytose est un processus nécessitant de l'énergie ; elle s'accompagne d'une explosion du métabolisme oxydatif de la cellule. Les cellules phagocytaires ont comme particularité de posséder une enzyme membranaire, la NADPH oxydase. Celle-ci est activée lors de la phagocytose, elle catalyse la transformation de l'oxygène en dérivés réactifs de ce dernier : O_2^-, OH, et H_2O_2, qui est le substrat de la myéloperoxydase (présente dans les granules azurophiles) ainsi que certains ions comme I^-, Cl^- et Br^-. Tous ces produits finals sont extrêmement bactéricides et peuvent détruire les bactéries. Néanmoins, d'autres composés ou facteurs présents lors de la destruction des granules vont pouvoir participer à la destruction bactérienne, comme les protéines cationiques, les défensines, le lysosyme, la lactoferrine ou l'abaissement du pH [37, 38].

III. Médiateurs de l'inflammation

Quels sont les messagers qui permettent aux deux principaux protagonistes de la réaction inflammatoire (les vaisseaux et les cellules) de se communiquer les informations et d'induire les différents phénomènes ? Il est logique de penser que, puisqu'il y a message, une transmission est nécessaire. Celle-ci se fait soit par voie nerveuse, soit par voie chimique. Les deux voies sont impliquées mais les messagers chimiques sont prédominants. Ce sont les médiateurs de l'inflammation. L'inducteur de la production des médiateurs est mal connu sur le plan biochimique, mais celle-ci commence toujours avec l'arrivée de l'agent agresseur, qu'il soit bactérien, viral, fongique, thermique ou un objet étranger. Son arrivée induit aux niveaux cellulaire et vasculaire une série de réactions chimiques et enzymatiques en cascade, impliquant la formation de nouveaux médiateurs d'origine vasculaire ou cellulaire propageant et amplifiant le message.

La réaction vasculaire peut être subdivisée en quatre grandes phases :

• L'agent inflammatoire arrive au sein du tissu à proximité des veinules post-capillaires, des terminaisons nerveuses, du tissu conjonctif et des cellules sous-capillaires, les mastocytes ; ces derniers possèdent à leur surface des récepteurs pouvant fixer spécifiquement les complexes antigène-anticorps, les fragments Fc de différents anticorps, le facteur C3b, permettant par un système de pontage, la liaison aux différents antigènes, de quelque type qu'ils soient. Les mastocytes, cellules non phagocytaires, une fois activés, vont libérer leurs granules et d'autres médiateurs, tels que l'histamine, la sérotonine, des médiateurs lipidiques ainsi que d'autres facteurs chimiotactiques pour les leucocytes circulants.

• Ces premiers médiateurs ont atteint le vaisseau, et à l'intérieur de celui-ci se produit une activation de plusieurs systèmes enzymatiques : le système des kinines, celui du complément (activation soit de la voie directe soit de la voie alterne) et enfin celui de la coagulation. Des peptides biologiquement actifs formés après coupure des protéines vont contribuer à la migration des cellules circulantes, à la douleur, et induire des effets au niveau du foie (synthèse de protéines de la phase aiguë), du système nerveux central et de la moelle (recrutement de nouvelles cellules).

• Les cellules sortent alors du vaisseau : les neutrophiles, puis les monocytes, attirés et activés. Ceux-ci vont libérer une série de médiateurs, soit formés de novo comme les lipides pharmacologiquement actifs, soit préformés et sécrétés par l'activation cellulaire, comme l'interleukine 1, la cachectine, ainsi que les composants intracellulaires, libérés lors de la phagocytose. Tous ces médiateurs vont contribuer à amplifier la réaction inflammatoire.

- Après cette phase, qui a duré environ 6 heures, les neutrophiles disparaissent et les monocytes établis dans le foyer inflammatoire sont devenus macrophages. Ces derniers vont prendre le relais de la production de médiateurs et participer avec les lymphocytes à la pérennisation de la réaction vers l'inflammation chronique ou à sa disparition.

Ainsi, deux approches de la formation des médiateurs sont possibles, une approche chronologique et une approche systématique. C'est cette deuxième approche qui sera retenue puisque la première entraînerait une série de répétitions. Nous diviserons les médiateurs en deux types : les médiateurs d'origine plasmatique et ceux d'origine cellulaire.

A. MÉDIATEURS D'ORIGINE PLASMATIQUE

Le plasma contient trois systèmes interconnectés qui produisent les médiateurs, ainsi que des protéines dont la synthèse est augmentée par la réaction inflammatoire.

1. Système des kinines *(fig. 1.1)*

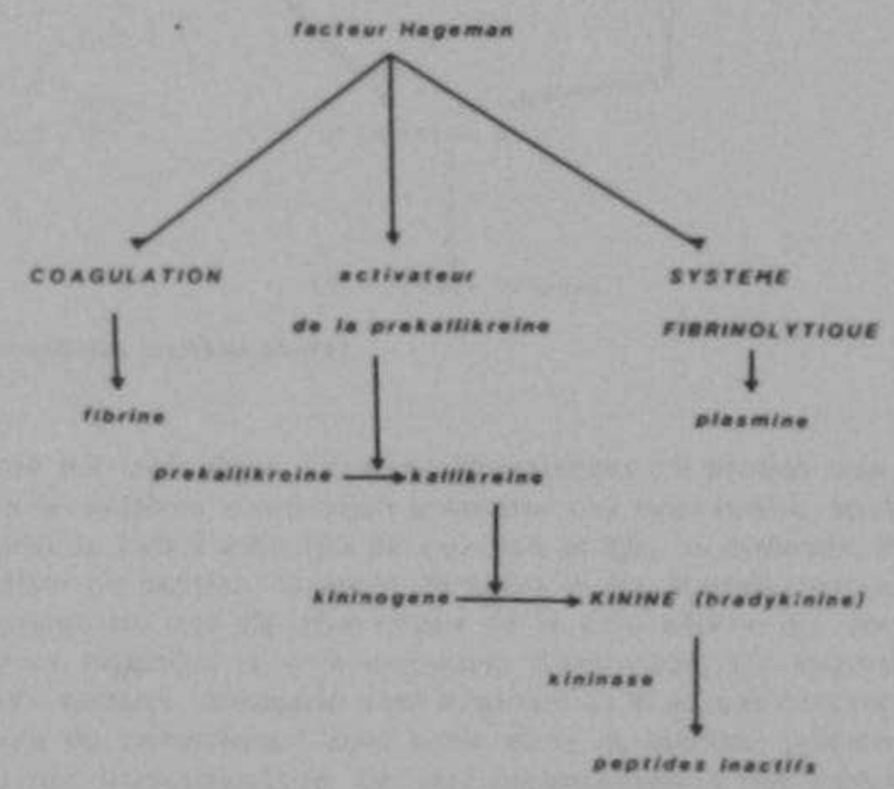


Figure 1.1 Système des kinines.

L'étape initiale est l'activation du facteur Hageman (facteur XII) par l'interaction avec une surface quelconque : le verre, le kaolin, le collagène, une membrane basale, du cartilage, des cristaux d'urate de sodium, la trypsine, la kallikréine, la plasmine, le facteur XI de la coagulation et les lipopolysaccharides bactériens (endotoxines). Après cette étape, le facteur Hageman a trois effets très importants. Il active la coagulation, le système fibrinolytique et la prékallikréine. La prékallikréine activée forme la kallikréine, qui coupe le kininogène pour produire une kinine appelée bradykinine, peptide de neuf acides aminés. Celui-ci est rapidement détruit par des kininases, dont l'enzyme de conversion de l'angiotensine, peptidase présente dans le plasma [39].

La bradykinine est un médiateur puissant de la réaction inflammatoire ; elle contracte certains muscles lisses in vitro, dilate certains vaisseaux in vivo, provoque la douleur, augmente la perméabilité vasculaire aux sites d'injection ; enfin, elle est un puissant stimulateur de la phospholipase A2.

2. Système du complément *(fig. 1.2 et 1.3)*

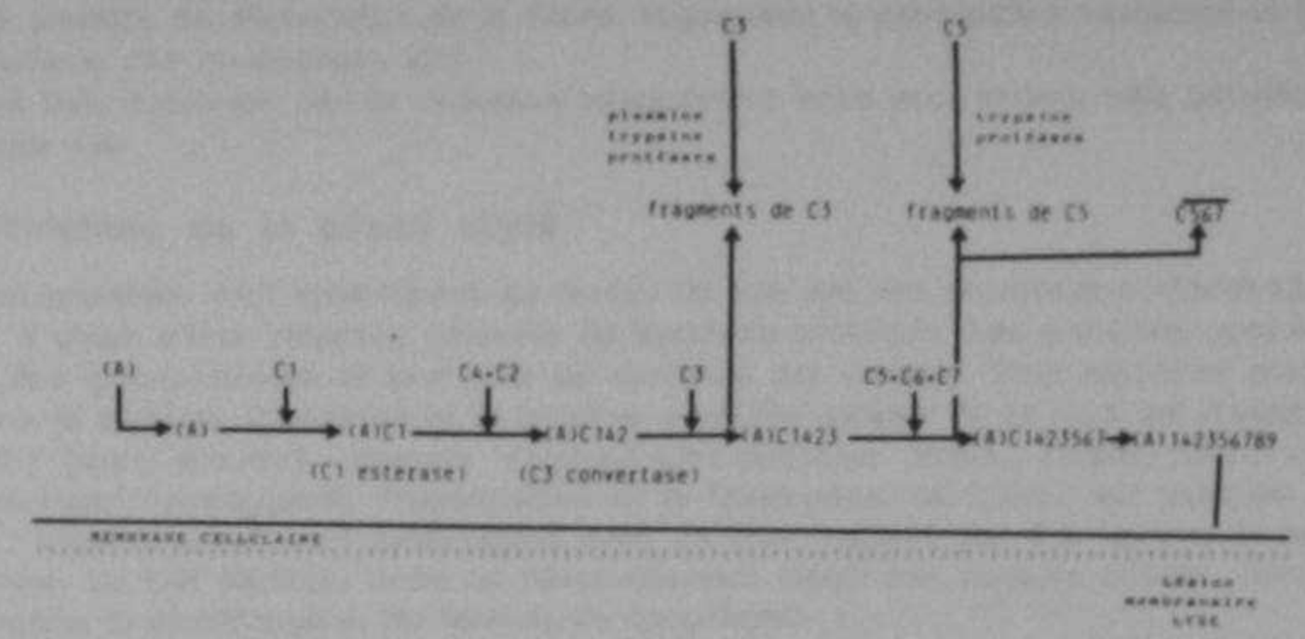


Figure 1.2 Système du complément (système classique).

Le complément est un système appartenant aux globulines sériques, protéines qui s'activent en cascade par deux voies principales, classique et alterne, se rejoignant en un tronc commun terminal. La mise en jeu de ces systèmes peut être soit immunologique (réaction antigène-anticorps) soit non immunologique. En 1910, Friedberger démontre que la réinjection, dans la circulation d'un animal, de sérum frais incubé avec un complexe antigène-anticorps (appelé « anaphylotoxine »), provoque chez celui-ci une réaction qui ressemble à l'anaphylaxie systémique. L'anaphylotoxine se forme par l'interaction des complexes antigène-anticorps avec le système du complément sérique et provoque une libération massive d'histamine et d'autres médiateurs à partir des mastocytes et des basophiles.

Le *système classique* est initié par une série d'activateurs : les fragments Fc des anticorps IgG et IgM, l'héparine, le sulfate de dextran, le sulfate de polyvinyl, la chondroïtine, les lipopolysaccharides des bactéries, la protéine C réactive. Le premier composé, le C1 (lui-même composé de trois sous-unités, le C1q, C1r et C1s), est activé par le complexe immun pour former la C1 estérase, agissant sur C4 puis sur C2. Cela conduit à la formation de l'enzyme C142 (ou C3 convertase), qui coupe le C3 en fragments C3a et C3b. De dernier se lie à la surface des cellules, formant l'enzyme C1423, agissant avec C5 en coupant les fragments C5a, suivis de C6 et de C7, pour former le complexe C567, de haut poids moléculaire. Finalement, C8 et C9 se lient à la membrane des cellules, provoquant des lésions membranaires et la mort des cellules. Cette voie classique, impliquant C1, C4 et C2, et aboutissant à la production de C3 convertase, est activée par les complexes antigène-anticorps et par certains agents non immunologiques comme la plasmine et la trypsine.

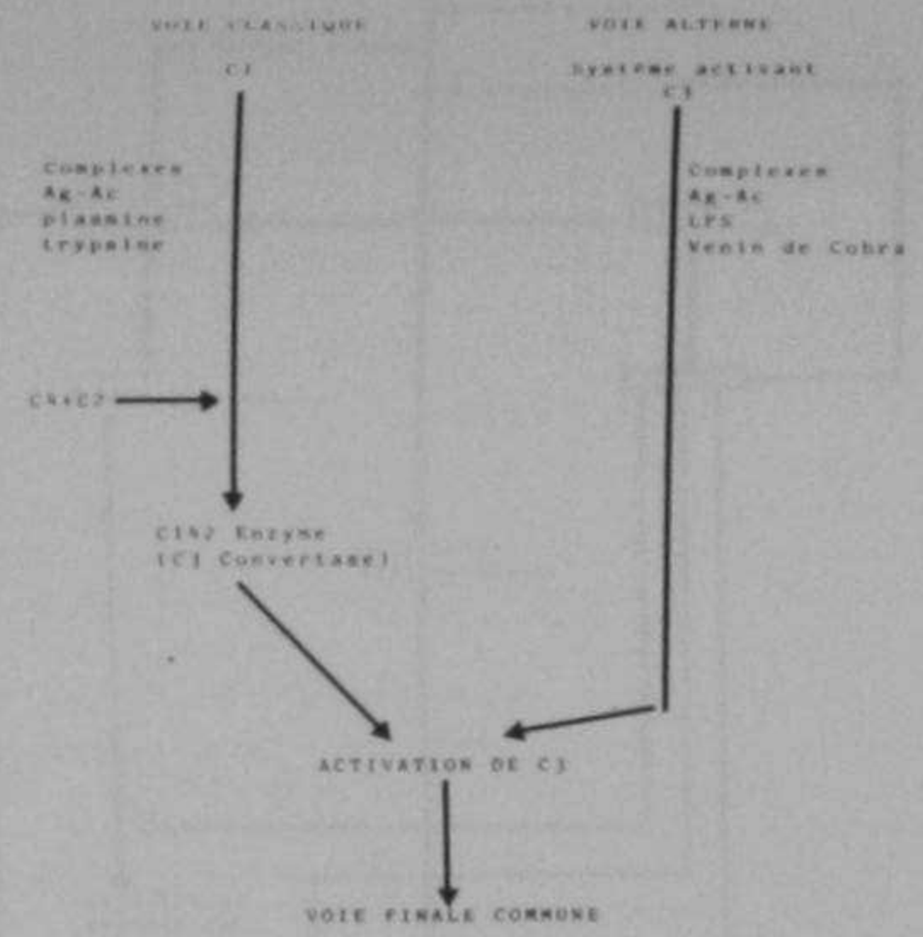


Figure 1.3 Système du complément (système alterne).

Le *système alterne* est initié dans d'autres circonstances ; il produit une activation du C3 ou du C5, sans que le système d'activation préalable soit nécessaire, après l'interaction de sérum avec les fragments Fab d'anticorps de type IgA et IgE, le zymosan, l'insuline, des polysaccharides, le sulfate de dextran, le venin de cobra et les lipopolysaccharides. Il se forme alors une C3 convertase ou une C5 convertase de la voie alterne qui vont cliver les fragments C3 ou C5 pour rejoindre la voie commune d'activation. Ce système comporte des moyens de contrôles : certains composés sont instables et le sérum contient des inhibiteurs.

Certains fragments du complément sont actifs dans la réaction inflammatoire, même si celle-ci est d'origine non immunologique. Ce sont essentiellement des produits de clivage de C3 et de C5 (respectivement C3a, C3b et C5a, C5b) pouvant aussi être produits par l'action directe de composés n'appartenant pas à la voie du complément.

En résumé, l'activation du système du complément, en dehors de sa finalité immunologique, contribue à la réaction inflammatoire par la production de fragments actifs sur différentes étapes de cette réaction [40, 41].

• *Etapes de la réaction inflammatoire touchées par le système du complément :*

– augmentation de la perméabilité vasculaire : cette étape est surtout influencée, par ordre d'importance, par le C5a, la C2 kinine et le C3a [42] ;

– chimiotactisme des leucocytes : cette étape est la plus influencée par ces produits C3a, C5a et $C\overline{567}$, ces produits sont chimiotactiques pour les neutrophiles, les éosinophiles et les monocytes [43] ;

– autres étapes : le C5a et le C3b peuvent produire une libération des protéases des neutrophiles et des macrophages [44].

3. Système de la coagulation

Le système de la coagulation produit des molécules capables d'intervenir dans la réaction inflammatoire. Les fibrinopeptides (produits par l'action de la thrombine sur le fibrinogène) et les produits de dégradation de la fibrine augmentent la perméabilité vasculaire et le chimiotactisme des neutrophiles [45].

Les trois systèmes décrits ci-dessus interagissent entre eux, comme cela est décrit sur la *figure 1.4*.

4. Protéines de la phase aiguë

Ces protéines sont synthétisées au niveau du foie lors des processus d'inflammation aiguë ; il s'agit d'une induction générale de synthèse protéique. Les protéines synthétisées sont des glycoprotéines et leur taux de synthèse est variable. Pour certaines protéines, comme la protéine C réactive et la protéine amyloïde sérique A, ce taux est multiplié par 1 000 ; pour d'autres, comme l'alpha-1-glycoprotéine acide, l'alpha-1-antitrypsine, l'alpha-1-antichymotrypsine, l'haptoglobine et le fibrinogène, ce facteur est multiplié par 2 ou 3 ; enfin, d'autres sont synthétisées avec un taux multiplié par 0,5, comme la céruloplasmine. Le foie participe aussi au renouvellement rapide des facteurs utilisés, comme le kininogène, le plasminogène, les facteurs du complément.

Le facteur sérique, responsable de la synthèse des protéines de la phase aiguë, serait l'interleukine 1, produite essentiellement par les monocytes. Enfin, différentes hormones participent à la régulation de la synthèse de ces protéines, comme l'insuline, l'hormone de croissance et le cortisol.

Le rôle des protéines de la phase aiguë est mal conu ; une série d'entre elles participent aux cascades enzymatiques vues précédemment et les autres ont des rôles non encore connus avec précision. La céruloplasmine pourrait servir de superoxyde dismutase circulante, enzyme capable de neutraliser les radicaux libres oxygénés, l'haptoglobine de peroxydase, et la protéine C réactive d'inhibiteur circulant de la phospholipase A2 [46].

B. MÉDIATEURS D'ORIGINE CELLULAIRE

Les médiateurs cellulaires sont de deux types : les médiateurs préformés excrétés lors de l'activation cellulaire ou lors de la phagocytose et les médiateurs formés de novo lors de l'activation des cellules.

1. Médiateurs préformés

Les médiateurs préformés existent dans les cellules souvent sous la forme de granules plus ou moins bien constitués. Parmi les médiateurs préformés, nous parlerons des amines vasoactives comme l'histamine et la sérotonine, des composants du lysosome et des granules des cellules leucocytaires, en insistant tout particulièrement sur l'interleukine 1 et la cachectine.

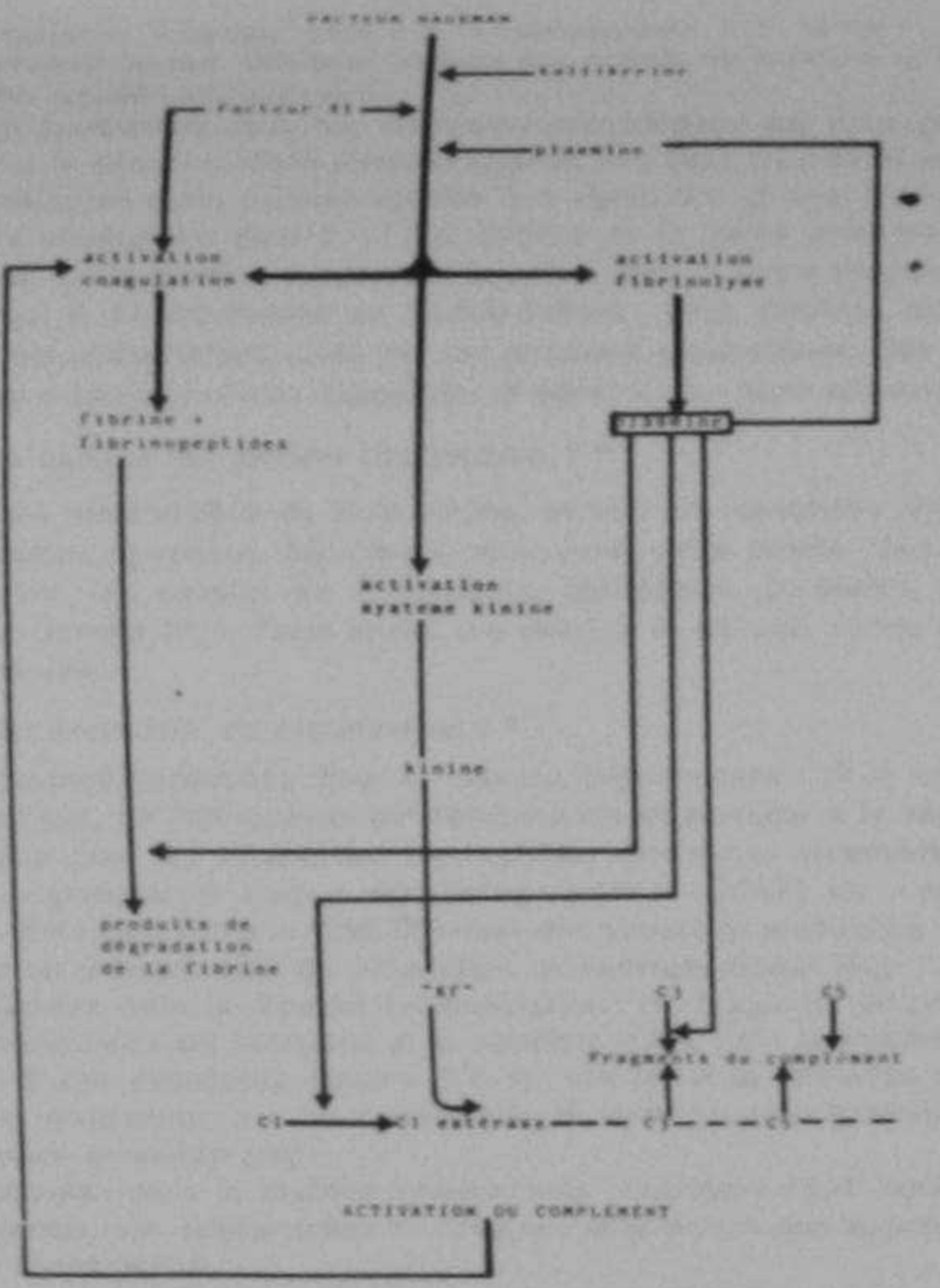


Figure 1.4 Relations entre les systèmes des kinines, de la fibrinolyse et du complément.

a. Amines vasoactives

L'histamine est présente dans les granules des mastocytes, des basophiles et des plaquettes. La sérotonine se trouve dans les mastocytes et dans les plaquettes [47].

Ces deux amines sont libérées des mastocytes après stimulation de ces cellules par des stimuli physiques, chimiques et antigéniques impliquant que deux molécules d'IgE liées à des récepteurs spécifiques forment un pont permettant à la molécule d'antigène de s'accrocher sur la cellule pour provoquer l'activation *(fig. 1.5)*. Il existe aussi à la surface de ces protéines des récepteurs pour les facteurs C3a et C5a, les anaphylotoxines. Les basophiles, cellules circulantes, sont soumis aux mêmes stimulations que les mastocytes et libèrent les mêmes amines. La différence essentielle existant entre les mastocytes et les cellules basophiles est leur localisation : les premières sont résidentes dans les tissus sous-muqueux et les autres sont circulantes, mais les deux proviennent de la moelle osseuse.

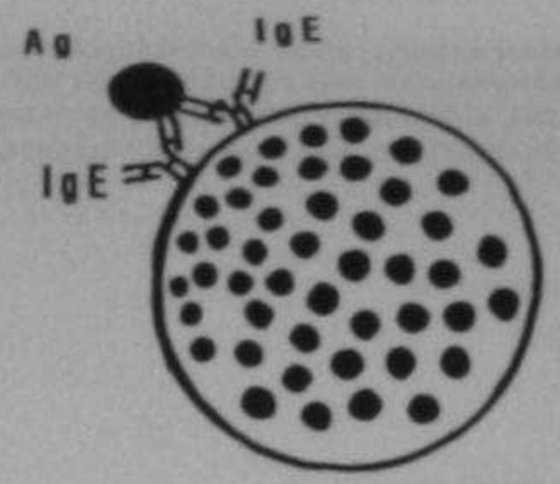


Figure 1.5 Mastocyte.

Les plaquettes sont aussi capables de participer à la réaction inflammatoire ; elles sont activées lors de la coagulation, ce qui conduit à la formation de médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire, comme la sérotonine, le fibrinogène et certains composants lysosomiaux. Les facteurs d'activation plaquettaire sont multiples : thrombine, collagène, ADP, complexes antigène-anticorps.

L'histamine et la sérotonine participent à la réaction inflammatoire en produisant une contraction vasculaire et une augmentation de la perméabilité vasculaire, mais elles ne provoquent aucun chimiotactisme des leucocytes.

On connaît maintenant trois types de récepteurs à l'histamine, H1, H2 et H3, tous impliqués dans la réponse à l'histamine. Les récepteurs H3, nouvellement découverts, sont présents dans le poumon et pourraient être impliqués dans le contrôle de la libération d'histamine par les mastocytes [48].

b. Composants lysosomiaux et granulaires

Dans le foyer inflammatoire, les cellules activées libèrent leurs granules et leurs composants lysosomiaux. Parmi ces composants, on peut citer :

– les protéines cationiques : elles provoquent une augmentation de la perméabilité vasculaire, soit directement soit par l'intermédiaire de la libération d'histamine des mastocytes, une attraction des monocytes et une immobilisation des neutrophiles [31, 32] ;

– les défensines : ce sont des antibiotiques endogènes [33] ;

– les protéases acides : elles peuvent détruire les membranes basales et agir sur les tissus avoisinants, participant à la perte de la fonction du tissu, mais elles ne sont actives qu'à pH 3 et il est peu probable que le pH local descende aussi bas [31, 32] ;

– les protéases neutres : agissant à pH neutre, elles sont très dangereuses pour les tissus avoisinants et participent sûrement à la destruction tissulaire et à la perte de la fonction du tissu ; il existe dans le sérum normal un antagoniste de ces protéases, l'alpha-1-antitrypsine [31, 32].

Deux mécanismes sont évoqués pour expliquer la libération des composés granulaires : une libération passive par mort des cellules phagocytaires et un mécanisme de sécrétion active se produisant lors de la phagocytose [49].

c. Interleukine 1 (IL-1) et cachectine (TNF : Tumor Necrosis Factor)

Depuis de nombreuses années, différents groupes ont rapporté, à partir de modèles cellulaires, l'identification de facteurs possédant diverses propriétés biologiques. Ces facteurs ont reçu des noms variés, tels que « endogenous pyrogen », « leukocytic endogenous mediator », « lymphocyte activating factor », « B cell activating factor », « thymo-

cyte proliferative factor », « helper peak 1 », « mononuclear cell factor ». La purification et la connaissance de ces différents facteurs ont permis de conclure qu'il s'agissait d'une même molécule, appelée interleukine 1.

Cette protéine est synthétisée dans les monocytes-macrophages par deux gènes différents, l'un codant pour la sécrétion d'une protéine appelée IL-1 bêta, possédant un pI égal à 7, et l'autre pour la sécrétion d'une protéine appelée IL-1 alpha, d'un pI égal à 5. La protéine sécrétée a un poids moléculaire égal à 17 000 daltons et la forme prédominante chez l'homme est l'IL-1 bêta. Cette protéine existe dans la cellule sous la forme de précurseurs de poids moléculaire égal à 31 000 daltons ou 23 000 daltons ; cette dernière forme, associée à la membrane, est probablement clivée par des protéases plasmatiques. Ces deux interleukines possèdent les mêmes propriétés biologiques et dérivent d'un gène ancestral commun.

• *Quelles sont les cellules qui forment l'interleukine 1 ?*

Tous les phagocytes mononucléés de toute origine, comme les monocytes circulants, les macrophages pulmonaires, synoviaux, hépatiques, spléniques, de la moelle, tous les kératinocytes, les astrocytes, les cellules de Langerhans, épithéliales, cornéales, gingivales, mésangiales, rénales, forment l'IL-1. Dans toutes ces cellules, le stimulus connu est le lipopolysaccharide (endotoxine).

• *Quelles sont les propriétés de l'interleukine 1 ?*

– Propriétés directement impliquées dans la réaction inflammatoire : l'IL-1 augmente la synthèse de prostacycline, de PAF-acéther par l'endothélium et participe à la vasodilattion ; elle est chimiotactique pour les leucocytes, neutrophiles, monocytes (directement ou par l'intermédiaire des « granulocyte colony stimulating factor » (GCSF) ou « granulocyte-macrophage colony stimulating factor » (GMCSF) dont elle stimule la production) et lymphocytes ; enfin, l'IL-1 a un puissant effet de remodelage du cartilage osseux [50].

– Propriétés impliquées dans la réponse immunologique : l'IL-1 agit sur le lymphocyte T en provoquant la présentation de l'antigène et la sécrétion d'IL-2 ; sur le lymphocyte B, en synergie avec le « B cell stimulating factor » (l'IL-4), elle induit la formation d'interféron bêta et la production d'anticorps ; sur les cellules NK, en synergie avec l'interféron gamma et l'IL-2, il en augmente le nombre [50].

– Propriétés impliquées dans la réaction inflammatoire chronique : l'IL-1 induit une prolifération des fibroblastes, une augmentation du collagène et provoque une augmentation des ostéoclastes et des chondrocytes.

Enfin, l'IL-1 semble être le médiateur qui va provoquer la fièvre, peut-être par le relais de la synthèse de prostaglandines [50].

En résumé, l'IL-1 participe à toutes les étapes de la réaction inflammatoire aiguë, immunologique et chronique. Peut-être la compréhension de son mode d'action cellulaire permettra-t-elle l'approche de nouvelles thérapeutiques [50]. Longtemps, l'IL-1 et le TNF (la cachectine) ont été confondus. Il s'agit de protéines différentes possédant pratiquement les mêmes propriétés pro-inflammatoires, les mêmes régulations et la même origine. En revanche, le TNF possède d'autres propriétés biochimiques et biologiques permettant de le différencier de l'IL-1 [51].

2. Médiateurs formés de novo lors de la réaction inflammatoire

(fig. 1.6 et 1.7)

Lors de toute réaction inflammatoire, une série de médiateurs d'origine plasmatique ou cellulaire est formée. Ils convergent tous vers l'activation d'une enzyme membranaire, la phospholipase A2, conduisant à la synthèse de novo par la cellule de médiateurs lipidiques

pharmacologiquement actifs. L'importance de cette voie a été mise en évidence par la découverte du mode d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, qui sont anti-inflammatoires puisqu'ils bloquent la production de ces médiateurs, la plaçant ainsi comme le dénominateur commun des différents réactions inflammatoires.

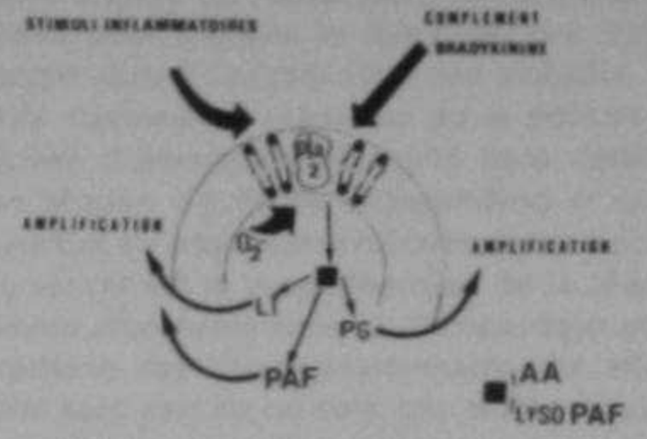


Figure 1.6 Signaux inflammatoires.

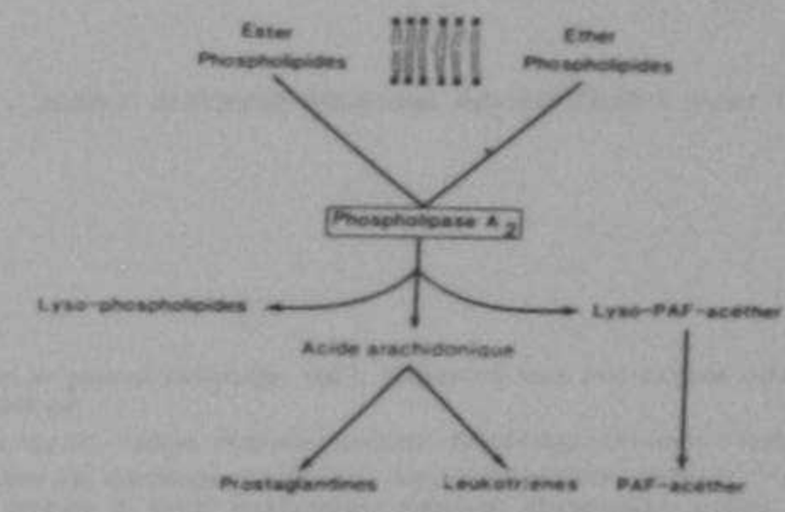


Figure 1.7 Mécanismes d'activation de la phospholipase A2.

Les lipides pharmacologiquement actifs sont les prostaglandines, les leucotriènes et autres dérivés de la voie lipoxygénase et le PAF-acéther. Leur propriété commune est d'être issus des phospholipides membranaires après que la membrane a été activée par différents médiateurs comme certains fragments du complément, l'interleukine 1, la bradykinine. Les phospholipides peuvent donner naissance, après coupure par la phospholipase A2, à l'acide arachidonique et au lyso-PAF-acéther si le phospholipide est un éther de phosphatidylcholine. Ces deux produits sont libérés à l'intérieur des cellules et vont servir de substrat à plusieurs enzymes. L'acide arachidonique est métabolisé par la cyclo-oxygénase et la lipoxygénase pour donner naissance aux prostaglandines et aux leukotriènes respectivement ; le lyso-PAF-acéther va être le substrat de l'acétyltransférase pour donner naissance au PAF-acéther. Tous ces lipides pharmacologiquement actifs, une fois formés, sortent de la cellule et vont propager la réaction par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques sur la surface des cellules voisines. L'occupation de ces récepteurs conduit à une émission de signaux trans-

membranaires qui vont, entre autres, activer la phospholipase A2 de ces cellules et réformer de nouveaux médiateurs.

Les lipides pharmacologiquement actifs sont des autacoïdes, ils ne circulent pas et sont détruits tout de suite après leur libération de la cellule. Il s'agit donc de médiateurs locaux. Ils sont formés par toutes les cellules participant à la réaction inflammatoire et leur identité est fonction de l'équipement enzymatique présent dans les cellules. Les prostaglandines peuvent être de cinq types : PGE2, PGF2-alpha, PGD2, PGI2 et TXA2. Toutes les prostaglandines participent à certaines étapes de la réaction inflammatoire (TXA2, PGE2), essentiellement à la perméabilité vasculaire (PGE2, PGI2). Les leucotriènes, autres produits de transformation de l'acide arachidonique, sont impliquées dans le chimiotactisme des leucocytes (LTB4) et dans le déclenchement du bronchospasme. Ainsi les LTC4, LTD4 et LTE4 constituent le SRS-A (« slow reacting substance of anaphylaxis »), substance produite parle poumon après stimulation antigénique, identifiée dès 1938. Le PAF-acéther est, lui, impliqué dans la perméabilité vasculaire et dans l'activation des phagocytes.

En résumé, les lipides pharmacologiquement actifs participent à la réaction inflammatoire par leurs différentes actions pharmacologiques, mais aussi par leur puissante fonction amplificatrice de la réactivation cellulaire [52].

IV. Réaction inflammatoire chronique

Normalement, une réaction inflammatoire aiguë doit se terminer avec la réparation du tissu blessé et la disparition de l'agent agresseur. Mais, dans certaines conditions, le stimulus ne peut disparaître et l'organisme entre dans une nouvelle phase impliquant de nouveaux mécanismes et conduisant à l'inflammation chronique. Bien qu'il n'y ait pas de différence chronologique bien délimitée entre ces deux types d'inflammation, on peut dire que l'inflammation aiguë dure de quelques heures à quelques jours, et que l'inflammation chronique peut durer des semaines, des mois et même des années.

L'inflammation chronique peut survenir dans deux circonstances :

– transformation d'une inflammation aiguë en inflammation chronique : cette évolution se voit lors de certaines infections, lorsque l'organisme ne peut éliminer l'agent infectieux ; il organise alors sa défense d'une nouvelle manière : le tissu conjonctif prolifère, les neutrophiles ne sont pratiquement plus impliqués et sont remplacés par les monocytes-macrophages et les lymphocytes ;

– inflammation chronique d'emblée sans passage par une forme aiguë : beaucoup d'agents provoquent ce type de réaction d'emblée ; nous citerons pour mémoire le bacille de Koch, les graisse et les huiles ou les corps étrangers stériles ; là aussi, deux caractères histologiques prédominent : la présence d'un tissu granulomateux, plus riche en cellules et en vaisseaux, devenant fibreux, et une prédominance des cellules mononucléées : macrophages, lymphocytes.

Il semble actuellement bien établi que la persistance de la réaction inflammatoire et le passage à la chronicité soient la conséquence de la formation de médiateurs d'origine monocytaire et lymphocytaire. L'interleukine 1 est le candidat le plus certain à cette réaction chronique [53].

Conclusion

La réaction inflammatoire est une réaction multifactorielle et multicellulaire, et beaucoup de progrès dans la compréhension de ses mécanismes ont été faits après la découverte du mode d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens. En effet, tous agissent sur les cellules inflammatoires pour prévenir la formation des lipides pharmacologiquement actifs en bloquant à un moment donné l'amplification des multiples signaux inflammatoires qui convergent tous vers la voie commune d'activation de la phospholipase A2. A partir de la connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans cette voie, on sait maintenant contrôler sans problème les phases aiguës de l'inflammation et on peut envisager, dans les années à venir, le développement de nouvelles molécules encore plus efficaces.

Le problème non encore résolu est la compréhension de la réaction inflammatoire chronique et on dispose actuellement d'un faible arsenal thérapeutique pour contrôler cette dernière, qui entraîne des destructions des tissus environnants. En effet, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens sont peu ou ne sont pas efficaces sur l'inflammation chronique. Actuellement, beaucoup d'espoirs sont fondés sur la connaissance plus précise des médiateurs immunologiques dans ces réactions et en particulier sur la connaissance plus approfondie du rôle de l'interleukine 1.

Remerciements. *L'auteur remercie Madame Annick Galliot pour l'aide dans la préparation du manuscrit.*

BIBLIOGRAPHIE

1. Cohnheim J. Lectures in general pathology. Vol 1. Translated from 2nd German edition. London : The New Sydenham Society, 1889, 2nd ed.
2. Metchnikoff E. Immunity in infective diseases. London : Cambridge University Press, 1905.
3. Landis EM, Pappenheimer JR. Exchange of substance through the capillary walls. *In* : Hamilton WF, Dow P, eds. Handbook of physiology. Section 2. Vol II. Washington : American Physiological society, 1963 : 961.
4. Karnovsky MJ. The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer. J Cell Biol 1967 ;35 : 213.
5. Majno G, Palade GE. Studies on inflammation. I : The effect of histamine and serotonin on vascular permeability : an electron microscopic study. J Biophys Biochem Cytol 1961 ; 11 : 571.
6. Majno G, Palade GE, Schoefl G. I : Studies on inflammation. II : The site of action of histamine and serotonin along the vascular tree, a topographic study. J Biophys Biochem Cytol 1961 ; 11 : 607.
7. Majno G, Shea SM, Leventhal M. Endothelial contraction induced by histamine-type mediators : an electron microscopic study. J Cell Biol 1969 ; 42 : 647.
8. Joris I, Majno G, Ryan GB. Endothelial contraction in vivo : a study of the rat mesentery. Virchows Arch [Cell Pathol] 1972 ; 12 : 73.
9. Hurley JV, Edwards B, Ham KN. The response of newly formed blood vessels in healing wounds to histamine and other permeability factors. Pathology 1970 ; 2 : 133.
10. Hurley JV, Ham KN, Ryan GB. The mechanism of the delayed prolonged phase of increased vascular permeability in mild thermal injury in the rat. J Pathol 1967 ; 94 : 1.
11. Simionescu N, Simionescu M, Palade GE. Permeability of muscle capillaries to small heme-peptides. Evidence for the existence of patent transendothelial channels. J Cell Biol 1975 ; 64 : 586.
12. David JR, David RR. Cellular hypersentivity and immunity. Inhibition of macrophage migration and the lymphocyte mediators. Prog Allergy 1972 ; 16 : 300.
13. Luft JH. Fine structure of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. Fed Proc 1966 ; 25: 1773.

14. Thompson PL, Papadimitriou JM, Walters MNI. Suppression of leukocytic sticking and emigration by chelation of calcium. J Pathol Bacteriol 1967 ; 94 : 389.
15. Goddon DB, Lindsay J. In vivo quantitation of local anesthetic suppression of leukocyte adherence. Am J Pathol 1972 ; 68 : 327.
16. Boyden S. Chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leukocytes. J Exp Med 1962 ; 115 : 453.
17. Buckley IK. Delayed secondary damage and leucocyte chemotaxis following local aseptic heat injury in vivo. Exp Mol Pathol 1863 ; 2 : 402.
18. Harris H. Chemotaxis of granulocytes. J Pathol Bacteriol 1953 ; 66 : 135.
19. Hurley JV. Incubation of serum with tissue extracts as a cause of chemotaxis of granulocytes. Nature 1963 ; 198 : 1212.
20. Hurley JV. Acute inflammation : the effect of concurrent leucocytic emigration and increased permeability of particle retention by the vascular wall. Br J Exp Pathol 1964 ; 45 : 627.
21. Hurtley JV. Substances promoting leukocyte emigration. Ann NY Acad Sci 1964 ; 116 : 918.
22. Hurtey JV, Ryan GB, Friedman A. The mononuclear response to intrapleural injection in the rat. J Pathol Bacteriol 1966 ; 91 : 575.
23. Hurtey JV, Spector WG. Endogenous factors responsible for leucocytic emigration in vivo. J Pathol Bacteriol 1961 ; 82 : 403.
24. Marchesi VT. The site of leucocyte emigration during inflammation. Q J Exp Physiol 1961 ; 46 :115.
25. Marchesi VT, Florey HW. Electron micrographic observations on the emigration of leucocytes. Q J Exp Physiol 1960 ; 45 : 343.
26. Schoeli G. I : The migration of lymphocytes across the vascular endothelium in lymphoid tissue. A reexamination. J Exp Med 1972 ; 136 : 568.
27. Ryan GB. The origin and sequence of the cells found in the acute inflammatory response. Aust J Exp Biol Med Sci 1967 ; 45 : 149.
28. Ryan GB, Hurley JV. The chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes towards damaged tissue. Br J Exp Pathol 1966 ; 47 : 530.
29. Zigmond SH. Mechanisms of sensing chemical gradients by polymorphonuclear leukocytes. Nature 1974 ; 249 : 450.
30. Wilkinson PC. Chemotaxis and inflammation. Edinburgh, London : Churchill Livingstone, 1974.
31. Bellanti JA, Dayton DH. The phagocytic cell in host resistance. New York : Raven Press, 1975.
32. Bagdolin M. Physiology of the reticuloendothelial system. *In* : Friedman H, Escobar MR, Richard SM, eds. 7b. New York : Plenum Publ Corp, 1984 : 67.
33. Ganz T, Selsted ME, Szklarek D *et al.* Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. J Clin Invest 1985 ; 260 : 4579.
34. Van Furth R. Mononuclear phagocytes. Oxford, Edinburgh : Blackwell Scientific Publications, 1970.
35. Stossel TP. Phagocytosis. N Engl J Med 1974 ; 290 : 717, 774, 633.
36. Karnovsky ML. Metabolic basis of phagocytic activity. Physiol Rev 1962 ; 42 : 143.
37. Klebanoff SJ. Iodination of bacteria : a bactericidal mechanism. J Exp Med 1967 ; 126 : 1063.
38. Williams RC Jr, Fudenberg HH. Phagocytic mechanism in health and disease. New York : Intercontinental Medical Book Corporation, 1972.
39. Miles AD. The kinin system : a history and review of the kinin system. Proc R Soc Lond Biol 1969 ; 173 : 341.
40. Muller Eberhardt HJ. Complement. Ann Rev Biochem 1975 ; 44 : 697.
41. Hugli TE, Muller Eberhardt HJ. Anaphylatoxins C3a and C5a. Adv Immunol 1978 ; II : 26.
42. Wedmore CV, Williams TJ. Control of vascular permeability by polymorphonuclear leukocytes in inflammation. Nature 1981 ; 289 : 646.
43. Ward PA, Cochrane CG, Muller Eberhardt HJ. Further studies on the chemotactic factor of complement and its formation in vivo. Immunology 1966 ; 11 : 141.
44. Hadding U. Interactions of complement and macrophages in the inflammatory reaction. *In* : Russo-Marie F, Mencia-Huerta JM, Chignard M, eds. Advances in inflammation research. Vol 10. New York : Raven Press ; 1986 : 200.
45. Cochrane CG. Biochemistry and patho physiology of the contact system of plasma. *In* : Russo-Marie F, Mencia-Huerta JM, Chignard M, eds. Advances in inflammation research. Vol. 10. New York : Raven Press ; 1986 : 188.
46. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive proteins and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv Immunol 1983 ; 34 : 141.
47. Douglas WW. Histamine and 5-hydroxytriptamine (serotonin) and their antagonists. *In* : Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A, eds. The pharmacologic basis of therapeutics. New York : Macmillan Publishing Co, 1980 : 609.
48. Arrang JM, Garbers M, Lancelot JC *et al.* Highly potent and selective ligands for histamine H3-receptors. Nature 1987 ; 324 : 117.
49. Janoff A. Neutrophil proteases in inflammation. Annu Rev Med 1972 ; 23 : 177.

50. Dinarello CA. Interleukin 1. Rev Infect Dis 1984 ; 6.
51. Beutler G, Cerami A. Cachectin : more than a tumor necrosis factor. N Engl J Med 1987 ; 316 : 379.
52. Benveniste J, Pretolani M. PAF-acether (Platelet Activating Factor) : its role in inflammation. *In* : Russo-Marie F, Mencia-Huerta JM, Chignard M, eds. Advances in inflammation research. Vol 10. New York : Raven Press, 1986 : 7.
53. Warren KS. Granulomatous inflammation. *In* : Lepow IH, Word PA, eds. Inflammation : mechanism and control. New York, London : Academic Press, 1972 : 203.

CHAPITRE 2

Immunogénétique de l'arthrite chronique juvénile

Ekhart Albert*, Marc-Henri Stern**

Introduction

Au cours de ces dernières années, des liaisons ont été établies entre le système majeur d'histocompatibilité HLA et de nombreuses affections inflammatoires chroniques, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Cependant, les maladies liées au système HLA ne sont pas exclusivement des affections rhumatologiques. Une liaison entre un grand nombre de maladies et un ou plusieurs antigènes HLA a été mise en évidence. Citons la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Behçet, la thyroïdite de Quervain, la leucémie aiguë lymphocytaire, l'hémochromatose idiopathique, le psoriasis, le diabète juvénile insulinodépendant, la maladie cœliaque, la maladie de Graves, la myasthénie, l'hépatite active, la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, l'arthrite chronique juvénile, les syndromes néphrotiques, la sclérose en plaques, la narcolepsie, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, le déficit en IgA, le déficit en C21-hydroxylase... Le fait qu'autant de gènes différents, localisés dans la même région sur le génome, influencent autant d'affections différentes indique qu'un mécanisme commun pourrait être impliqué dans la pathogénie de nombre de ces affections. Dans cette courte revue des associations entre système HLA et affections rhumatologiques de l'enfant et de la signification biologique de ces associations, il paraît nécessaire de préciser brièvement l'organisation génétique et les fonctions actuellement connues de la famille de gènes que constitue le système HLA.

* Kinderpoliklinik der LMU Munich, RFA.
** Hôpital des Enfants-Malades, INSERM U 132, 75743 Paris Cedex 15.

I. Organisation génétique et fonction du complexe HLA

L'organisation génétique du complexe HLA est indiquée sur la *figure 2.1*. Les différents gènes HLA sont subdivisés en trois groupes, classe I, classe II, classe III, qui sont différents tant par leurs structures que par leurs fonctions. Les gènes de classe I regroupant HLA A, B, C (ainsi qu'un nombre très important de gènes de classe I dont les produits n'ont pas encore été identifiés) codent pour les antigènes de transplantation (classique) exprimés à la surface de toutes les cellules nucléées. Les molécules de classe I sont constituées d'une chaîne alpha, composé de trois domaines ressemblant à ceux des immunoglobulines (alpha-1, alpha-2, alpha-3), d'une partie transmembranaire et d'une extrémité intracytoplasmique. La chaîne alpha est ancrée dans la membrane cellulaire et forme un dimère avec la bêta-2-microglobuline, dont le gène est localisé sur le chromosome 15. Les molécules de classe I associées avec les antigènes sont reconnues par le récepteur des lymphocytes T cytotoxiques. Ils forment ainsi une cible pour la reconnaissance du « soi ». L'action des cellules T cytotoxiques contre les cellules autologues infectées ou modifiées chimiquement ou ayant subi une transformation maligne est considérée comme l'une des plus importantes de la surveillance immunitaire.

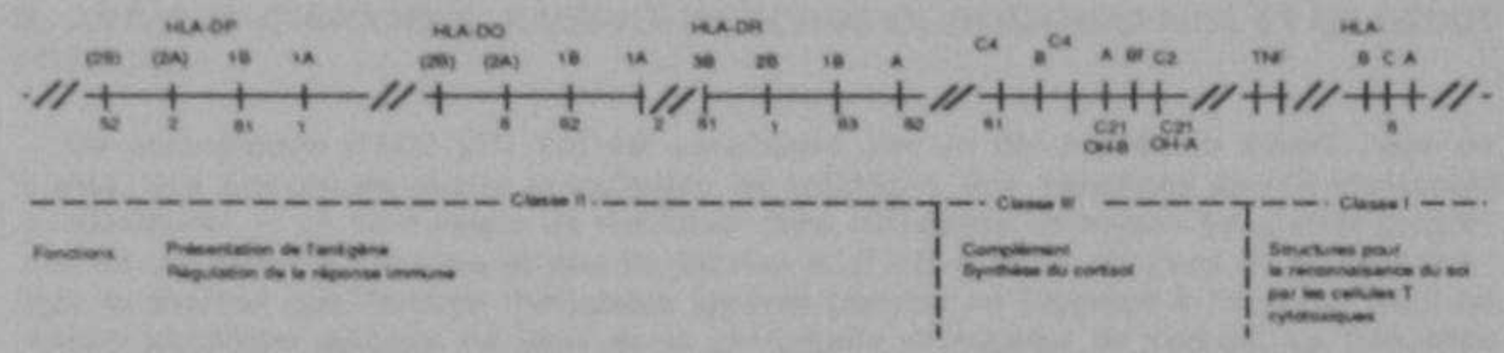


Figure 2.1 Organisation génétique du complexe HLA sur le chromosome 6.

Les produits des gènes de classe II (DR, DQ et DP) ont une distribution tissulaire restreinte puisqu'ils ne sont présents que sur les lymphocytes B, sur les macrophages, les monocytes et les cellules participant au système immunitaire, comme les cellules de Langerhans de la peau et les cellules de Küpffer dans le foie. Les molécules de classe II sont formées d'un dimère composé d'une chaîne alpha et d'une chaîne bêta, codées toutes les deux par le complexe HLA. Ces molécules sont constituées par deux domaines extracellulaires (alpha-1 et alpha-2, ou bêta-1 et bêta-2), une partie transmembranaire et une extrémité intracytoplasmique. Les deux chaînes sont liées de façon non covalente, de sorte qu'une molécule de classe II fonctionnelle dépend de la « compatibilité » de structure entre les deux chaînes. Cette liaison non covalente autorise la formation de dimères formés par les chaînes alpha et bêta provenant des deux haplotypes. La formation d'antigènes hybrides augmente encore le polymorphisme déjà existant des molécules de classe II. Il est possible que ces antigènes hybrides puissent avoir des fonctions immunologiques légèrement différentes de celles des dimères alpha-bêta codés par le même haplotype [12, 17]. Les molécules de classe II sont reconnues conjointement aux antigènes, à la surface des macrophages-monocytes, par le récepteur des lymphocytes T auxiliaires.

Les produits de classe III sur le chromosome 6 codant pour la région des gènes de classe III du complexe HLA codent pour les fractions du complément C4, Bf et C2, et pour la C21-hydroxylase. C2 et C4 sont des facteurs importants de la voie classique du complément, tandis que Bf est un proactivateur de C3 dans la voie alterne du complément. Leur importance immunologique est bien établie par l'observation de syndrome pseudo-lupique sévère dans les rares cas de déficit congénital en C2 ou en C4 [41]. L'importance immunologique du gène de la C21-hydroxylase n'est pas établie, mais il est tout à fait concevable que cette enzyme, qui joue un rôle clé dans le métabolisme du cortisol, puisse, même dans les cas de déficit hétérozygote en C21-hydroxylase, influencer les réactions immunologiques. Il n'y a donc aucune raison d'exclure a priori les gènes de classe III du complexe HLA comme possibles gènes de susceptibilité à certaines affections. Cela a été récemment démontré dans le lupus érythémateux, où le même déficit en C4A a été mis en évidence dans plusieurs ethnies [27].

II. Associations entre groupes HLA et sous-groupes d'arthrite chronique juvénile

L'arthrite chronique juvénile (ACJ) [39], désignée anciennement comme arthrite rhumatoïde juvénile, regroupe un certain nombre d'affections différentes qui peuvent être identifiées sur la base de critères cliniques et biologiques : type de début, type évolutif, nombre et type des articulations atteintes, présence de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps antinucléaires, présence de signes extraarticulaires tels que iridocyclite aiguë, iridocyclite chronique, manifestations digestives aiguës ou chroniques, psoriasis, histoire familiale et enfin présence de certains marqueurs HLA. Bien qu'il soit possible d'établir le diagnostic des cas typiques appartenant aux différents sous-groupes d'ACJ qui seront discutés ensuite, il existe de nombreuses formes de passage entre ces différentes entités qui rendent le diagnostic fréquemment difficile, en particulier au début de la maladie. Cela, en plus de l'hétérogénéité au niveau d'un même sous-groupe, est probablement responsable des résultats parfois contradictoires obtenus dans la recherche de liaison avec les antigènes du système HLA. Un résumé des données actuelles pour l'association entre groupes HLA et ACJ est donné dans le *tableau 2.I.*

Tableau 2.I Association des groupes HLA avec les sous-groupes d'arthrite chronique juvénile (ACJ)

Sous-groupes d'ACJ	*Association HLA*
Début précoce, atteinte oligoarticulaire	HLA -DRw8, DR5, Ac
Début polyarticulaire, présence de facteur rhumatoïde	HLA -DR4, DR1
Début polyarticulaire, absence de facteur rhumatoïde	HLA-DRw8 ? DR4 ?
Début systémique	HLA-DR4
Spondylite juvénile	HLA B27, DR5 ?
Arthrite psoriasique juvénile	HLA B27

A. SPONDYLITE JUVÉNILE (OU SPONDYLARTHROPATHIE JUVÉNILE, OU SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE JUVÉNILE)

La spondylite juvénile se caractérise par un début oligoarticulaire, une prédominance chez les garçons, un âge moyen de 9 ans, une histoire familiale fréquente de spondylarthrite

ankylosante (SPA) [6], une atteinte prédominant au niveau des grosses articulations des membres inférieurs et parfois l'apparition d'une iridocyclite aiguë pendant l'évolution. La sacro-iliite, qui est le signe le plus important de la SPA, est rarement observée chez les enfants, mais peut survenir au cours de l'évolution, en moyenne 6 ans après le début de la maladie [6], n'entraînant pas obligatoirement des douleurs rachidiennes. Les malades qui appartiennent à ce sous-groupe sont dans 90 p. 100 des cas porteurs de l'antigène HLA B27 [6, 32]. Ainsi, il est souvent admis que la spondylite juvénile est la forme infantile de la SPA, dont elle partage le même terrain génétique (HLA B27).

Bien qu'il n'y ait pas eu encore d'étude systématique sur un nombre suffisant de malades pour apprécier les autres marqueurs HLA (A, B, C et DR), il paraît hautement probable que d'autres allèles que le HLA B27 jouent un rôle dans ce sous-groupe : Schuchman *et al*, en 1984 [35], ont trouvé une augmentation significative du groupe HLA A2, qui est par ailleurs associé à l'arthrite chronique juvénile à début oligoarticulaire [8, 29].

De la même façon, nous avons retrouvé, parmi 44 patients atteints de spondylite juvénile (tous étant HLA B27 positif), la présence de l'antigène DR5 dans 39 p. 100 des cas, alors qu'il n'est retrouvé que chez 25 p. 100 des témoins [35]. Ce fait, s'il est confirmé, montre une interaction possible entre plusieurs gènes de susceptibilité liés au complexe HLA dans les arthrites chroniques juvéniles.

B. ARTHRITE CHRONIQUE JUVÉNILE DE FORME OLIGOARTICULAIRE ET DE DÉBUT PRÉCOCE

Ce sous-groupe d'ACJ [31, 30] est caractérisé par un début précoce (avant l'âge de 6 ans), une atteinte de quatre articulations au maximum, une fréquence élevée d'anticorps antinucléaires et un haut risque de survenue d'une iridocyclite chronique. La grande proportion de ces patients dans les études de Stastny *et al* [37] et de Suciu-Foca *et al* [40] a permis de montrer que l'arthrite rhumatoïde juvénile (comme on l'appelait à l'époque) avait un terrain génétique différent de celui de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. La fréquence des antigènes DR5 et DRw8 était augmentée tandis que l'antigène DR4, lié étroitement à la polyarthrite rhumatoïde adulte, était rare. Une étude multicentrique organisée à l'occasion du 9e Workshop international d'histocompatibilité a confirmé que les formes oligoarticulaires d'ACJ à début précoce étaient fortement associées aux antigènes DR5 et DRw8 aussi bien qu'à l'antigène HLA A2 [8].

Il a été montré que l'association à HLA A2 d'une part et à DR5 et DRw8 de l'autre était indépendante. L'association à DR5 et à DRw8 pourrait montrer qu'il existe une interaction entre ces deux allèles de susceptibilité à la maladie, ainsi que cela a été montré pour le diabète juvénile avec le phénotype hétérozygote DR3/DR4 [34]. Les résultats de l'étude multicentrique du 9e Workshop international d'histocompatibiilté [8] ont montré que le nombre d'hétérozygotes DR5/DRw8 parmi les patients n'est que légèrement plus élevé (de façon non significative) que le nombre attendu en considérant la fréquence des gènes DR5 et DRw8 chez ces patients. Il n'existe donc pas encore d'argument solide en faveur d'une interaction synergique des antigènes DR5 et DRw8 dans la pathogénie des ACJ. Il faut cependant souligner que les données actuelles ne peuvent exclure cette possibilité.

Certains travaux indiquent une association avec la spécificité DRw52 [8, 25]. Chez les Caucasiens, la spécificité DRw52 inclut tous les sujets positifs pour DR3, DR5, DRw6 et DRw8. Il n'est alors pas surprenant que ces spécificités soient augmentées puisque la fréquence de deux de ces allèles est élevée (DR5 et DRw8) et que celles des deux autres n'est pas diminuée. Si l'on veut affirmer que c'est l'association à la spécificité supertypique

DRw52, largement représentée, qui est en cause, et que l'association avec DR5 et DRw8 est secondaire, il n'est pas possible d'expliquer pourquoi, parmi les quatre allèles inclus dans DRw52 dans la population normale, la fréquence de l'antigène, DRw8, très rare, est très augmentée alors que celle des autres, plus fréquents, ne l'est pas autant. Ainsi, il n'y a aucune preuve d'une association primaire entre l'ACJ et l'antigène supertypique de spécificité DRw52.

Comme le mode de début de l'ACJ est l'un des critères les plus importants pour la classification actuelle de la maladie, on a recherché des associations entre les groupes tissulaires et les modes de début des ACJ. Le résultat de ces travaux [3, 8], montre que la fréquence des allèles HLA associés à ce sous-groupe d'ACJ (HLA A2, DR5 et DRw8) est à peu près identique dans le groupe à début monoarticulaire, le groupe à atteinte initiale des grosses articulations et le groupe à atteinte initiale touchant à la fois les petites et les grosses articulations. Cependant, l'allèle DR4 est totalement absent dans la forme à début monoarticulaire.

Une association avec le type évolutif a été recherché également chez des patients pour lesquels le recul minimal était de 5 ans. De la même façon, la fréquence des allèles HLA A2, DR5 et DRw8 ne différait pas significativement entre forme oligoarticulaire persistante (4 atteintes articulaires au maximum), atteinte oligoarticulaire étendue (4 à 9 articulations atteintes) et évolution polyarticulaire (plus de 9 articulations). De même, le DR4 était absent dans la forme avec atteinte oligoarticulaire persistante, très rare (0,05 p. 100 de la fréquence du gène) dans la forme avec atteinte oligoarticulaire étendue et de fréquence normale dans le groupe avec évolution polyarticulaire [3].

C. FORMES SÉROPOSITIVES A DÉBUT POLYARTICULAIRE

Cette forme, relativement rare, d'ACJ a un aspect clinique tout à fait identique à celui de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : atteinte symétrique des grosses et petites articulations, érosion cartilagineuse et nodules sous-cutanés caractéristiques [5]. L'étude immunogénétique a montré une association avec le DR4 tout à fait comparable à celle observée chez l'adulte [13, 15, 16].

Plus récemment, il a été mis en évidence chez l'adulte une association (bien que plus faible) entre polyarthrite et DR1 [1]. Après analyse des résultats, la fréquence de l'antigène DR1 a été retrouvé augmentée, quoique de façon non significative, dans les ACJ séropositives.

Il apparaît ainsi que les ACJ séropositives sont cliniquement et génétiquement comparables à la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Une observation intéressante a été faite en 1984 par Nepom *et al* [28] : l'étude d'enfants homozygotes pour DR4 avec une ACJ séropositive à début polyarticulaire a montré que les antigènes LD40 et DRw4 de la région D associés à l'antigène DR4 étaient présents de façon hétérozygote chez 9 des 10 patients étudiés. Cela suggère la possibilité d'un effet hétérozygote, probablement dans la région HLA DQ.

D. ARTHRITE CHRONIQUE JUVÉNILE SÉRONÉGATIVE DE DÉBUT POLYARTICULAIRE

Ce sous-groupe d'ACJ représente très vraisemblablement plusieurs affections différentes. Bien que ce type d'ACJ soit beaucoup plus fréquent que les formes séropositives, les études de liaison avec le système HLA n'ont pas permis de réunir suffisamment de cas. Une

étude [9] montre une augmentation de DR1, également retrouvée dans les arthrites rhumatoïdes séronégatives de l'adulte [11, 33]. Plus récemment, les données de Allan et Ansell en 1986 [5] indiquent une association possible avec DR4 dans les formes particulièrement évolutives des ACJ séronégatives chez les adolescents. Il semble, d'autre part, que les formes de début plus précoce et d'évolutivité moins grave pourraient être associées avec DRw8 [21]. Il est évident qu'il est indispensable d'obtenir de plus amples informations concernant ce sous-groupe.

E. ARTHRITE CHRONIQUE JUVÉNILE A DÉBUT SYSTÉMIQUE

Ces formes sont caractérisées par l'association d'une fièvre élevée, d'une éruption et d'une arthrite, avec fréquemment une hépatosplénomégalie, des adénopathies, des signes cardiaques et cérébraux, des manifestations inflammatoires biologiques importantes [5] et un retard de croissance. Cette forme est vraisemblablement un ensemble hétérogène d'affections. Des associations avec des antigènes HLA établies sur des petites groupes de patients ont été suggérées [18, 19, 20, 24]. Dans le groupe le plus important publié (84 malades), il existe une discrète association avec DR4 [21] (46 p. 100 des patients contre 26 p. 100 chez les contrôles). Ces données sont en accord avec celles de Miller *et al*, qui ont aussi montré une augmentation significative de DR4.

L'ACJ à début systémique est marquée par la survenue possible d'une amyloïdose. Le risque immunogénétique de cette complication pourrait être en relation avec le polymorphisme des sites de restriction du génome, à proximité du gène de la protéine SAP [42].

F. ARTHRITE PSORIASIQUE JUVÉNILE

Le diagnostic d'arthrite psoriasique chez l'enfant est particulièrement difficile à établir car, très souvent, l'arthrite précède de plusieurs années la survenue des manifestations cutanées [36]. Les critères importants pour le diagnostic sont l'existence d'une atteinte articulaire asymétrique, d'une atteinte inflammatoire importante des doigts ou des orteils, d'un aspect piqueté des ongles et d'une histoire familiale de psoriasis avec ou sans arthrite [5].

Contrairement à ce qui était attendu dans ce groupe relativement peu étudié, il n'a pas été trouvé d'association avec des antigènes habituellement associés au psoriasis,en particulier Cw6, B13, B17, B16 et B37, alors que la fréquence des antigènes B27 et DR51 est faiblement augmentée [21]. Bien qu'il existe un léger déséquilibre de liaison entre HLA B27 et DR1, l'augmentation de fréquence de DR1 ne peut être totalement due à ce fait car DR1 est retrouvé avec une fréquence de 46 p. 100 chez les malades, alors que B27 n'est retrouvé que dans 22 p. 100 des cas.

III. Études familiales

Comme les formes familiales d'ACJ sont très rares, nous n'avons pu étudier que 19 familles où il existait 2 ou plusieurs ACJ dans la fratrie [8]. La distribution des haplotypes chez les enfants atteints montre que, dans 13 familles, les enfants partagent les deux haplotypes parentaux, dans 4 familles un seul et dans 2 seulement, aucun (Ansell et Albert 1984).

IV. Relations entre susceptibilité à la maladie et différents allèles de la région HLA-D

En partant de l'observation d'une fonction protectrice de HLA DR2 dans le diabète juvénile [34], il a été montré qu'à côté des allèles DR3 et DR4, qui sont associés aux risques du diabète juvénile, il existe d'autres allèles qui ne paraissent pas neutres dans la survenue de la maladie. En effet, l'haplotype DR1 peut être qualifié de permissif pour le développement du diabète juvénile [1]. La même analyse peut être réalisée à partir des données de l'étude multicentrique sur les arthrites chroniques juvéniles [8]. Les résultats montrent que les allèles DR3 et DRw6 sont beaucoup plus fréquents chez les patients avec un début oligoarticulaire précoce que ce qui serait prévu si ces allèles étaient neutres en regard de la susceptibilité à la maladie.

Ainsi, le DR3 et le DRw6 peuvent être qualifiés de permissifs pour ce groupe d'ACJ. D'un autre côté, DR4 est beaucoup moins fréquent que prévu et pourrait alors être qualifié de protecteur dans ce groupe d'ACJ. En prenant en compte le type de début et les modalités évolutives de la maladie, les données pourraient être aussi interprétées comme si la présence de DR4 favorisait un type d'atteinte plus polyarticulaire et plus agressive. Ces données sont en accord avec celles établies chez l'adulte atteint de SPA où la présence de DR4 est associée à l'existence d'atteinte articulaire périphérique [22].

V. Mécanismes

Nous voudrions insister sur deux points particulièrement importants qui sont valables pour toute affection liée au complexe HLA, mais particulièrement pour les affections rhumatologiques :

– l'étude des familles comportant plusieurs cas de jumeaux monozygotes discordants en terme de pathologie montre que les gènes associés au groupe HLA fonctionnent comme les gènes de susceptibilité et que la maladie n'apparaît que si les individus génétiquement prédisposés rencontrent les facteurs d'environnement entraînant la maladie (par exemple les infections virales ou bactériennes) ;

– la susceptibilité de la maladie concerne un ou plusieurs allèles du système HLA, mais sans doute d'autres facteurs génétiques liés ou non au système HLA.

A. GÈNES DE SUSCEPTIBILITÉ ASSOCIÉS AUX ANTIGÈNES DE CLASSE I (A2, B27)

Les données actuelles ne permettent pas de savoir si les produits des gènes de susceptibilité à la maladie sont identiques aux antigènes HLA, ou correspondent à des produits inconnus du système HLA, ou encore sont des molécules entièrement différentes, codées par des gènes génétiquement liés au système HLA. En fait, étant donné les fonctions immunes du système HLA, il semble très vraisemblable que, au moins pour certaines maladies, les gènes de susceptibilité soient identiques aux gènes HLA.

Les antigènes de classe I sont les structures permettant la reconnaissance du soi par les lymphocytes T cytotoxiques pour l'élimination des cellules infectées ou modifiées chimiquement ou ayant subi une transformation maligne. On peut donc concevoir que les variations alléliques de ces antigènes pourraient constituer la base génétique de la réaction auto-immune déclenchée par la survenue d'un environnement inhabituel (par exemple une infection gastro-intestinale). Il est alors possible d'imaginer que les gènes de susceptibilité A2 et B27 dans les maladies rhumatologiques pourraient jouer un rôle dans une réaction incontrôlée des cellules T cytotoxiques contre les cellules autologues modifiées par une infection bactérienne.

B. GÈNES DE SUSCEPTIBILITÉ DE CLASSE II (DR5, DRw8, DR4)

La présentation de l'antigène dans l'initiation et la régulation de la réponse immune est dépendante de la présence des molécules HLA de classe II. La reconnaissance du complexe antigène-molécule de classe II se fait par le récepteur des cellules T auxiliaires. On peut donc concevoir que les variations alléliques des antigènes de classe II, et peut-être la formation d'antigènes hybrides codés pour deux différents haplotypes, pourraient quantitativement et qualitativement modifier la réponse immune. Cela peut se faire dans le sens d'une modification occasionnelle (trop ou pas assez de réponses immunes) engendrée par un ensemble de circonstances d'environnement malheureuses (par exemple une infection avec un ou plusieurs types de virus entraînant une réaction auto-immune contre le tissu autologue).

C. RÔLE DU RÉCEPTEUR DES LYMPHOCYTES T

Puisque les cellules T, au cours de leur maturation, apprennent à reconnaître les autoantigènes d'histocompatibilité et que cet apprentissage implique des mutations somatiques, il a été proposé que la nature d'antigènes d'histocompatibilité autologues (c'est-à-dire la présence de l'un ou l'autre des allèles) pourrait influencer de façon très importante le développement du répertoire des cellules T chez un individu donné. L'hypothèse suivante peut alors être formulée : certains génotypes de classe I ou de classe II pourraient entraîner une anomalie du répertoire des lymphocytes T qui peut alors favoriser un type particulier d'auto-immunité observée dans les maladies rhumatologiques.

D. RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES MOLÉCULES HLA

Il est possible que la susceptibilité à une maladie puisse être en rapport avec les variations quantitatives de l'expression des gènes HLA normaux. Certaines infections pourraient par exemple entraîner une expression inadéquate des gènes HLA de classe II dans un tissu et entraîner une présentation anormale des antigènes autologues et donc une auto-immunité.

Comme la régulation de l'expression des molécules HLA est, au moins en partie, codée dans des régions voisines des gènes HLA, l'étude des liaisons maladies-complexe HLA est maintenant étendue à ces régions.

Enfin, nous devons souligner que tous ces mécanismes ne sont pas mutuellement exclusifs. En effet, l'expression, si variable, des affections rhumatologiques suggère une grande complexité dans la base génétique favorisant la survenue de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albert ED, Schulz S. Immunogenetic implications in rheumatic diseases. Acta Rhumatol 1979 ; 3 : 121-7.
2. Albert ED, Schulz S. Immunogenetics and rheumatic disease. Clin Exp Rheumatol 1987 ; 5 : 29-34.
3. Albert ED, Ansell BM. Immunogenetics of juvenile chronic arthritis. Scand J Rheumatol 1987 ; suppl. 66 : 88-91.
4. Alexander EL, Bias WB, Arnett FC. The coexistence of rheumatoid arthritis with Reiter's syndrome and/or ankylosing spondylitis : a model of dual HLA-associated disease susceptibility and expression. J Rheumatol 1981; 63 : 398-404.
5. Allen RC, Ansell BM. Juvenile chronic arthritis clinical sub-groups with particular relationship to adult patterns of disease. Postgrad Med 1986 ; 62 : 821-6.
6. Ansell BM. Hebverden Oration 1977 : Chronic arthritis in childhood. Ann Rheum Dis 1978 ; 37 : 107.
7. Ansell BM, Clemens LE. HLA in chronic arthritis in childhood. *In* : Dawkins RL, Christiansen ET, Zilko TJ, eds. Immunogenetics in rheumatology. Amsterdam : Excerpta Medica, 1982 : 164-6.
8. Ansell BM, Albert ED. Juvenile chronic arthritis, pauciarticular type. *In* : Albert ED, Baur MP, Mayr WR, eds. Histocompatibility testing. Heidelberg : Springer-Verlag, 1982 ; 368-74.
9. Arnaiz-Villena A, Gomez -Reino JL, Gamir ML *et al.* DR, C4 and Bf allotypes in juvenile rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1984 ; 27 : 1281.
10. Balogh Z, Gyodi E, Petranyi G, Meretey K, Bozsoky S. HLA-DR antigens in juvenile chronic arthritis. J Rheumatol 1982 ; 9 : 448.
11. Bardin T, Legrand L, Naveau B *et al.* HLA antigens and seronegative rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1985 ; 44 : 50.
12. Charron D, Lotteau V, Turmel P. Hybrid HLA-DC/DS antigens, molecular evidence for gene trans complementation. *In* : Albert ED,Baur MP, Mayr WR, eds. Histocompatibility testing. Heidelberg : Springer-Verlag, 1984 : 539-43.
13. Clemens LE, Albert ED, Ansell BM. HLA studies in IgM rheumatoid factor positive childhood arthritis. Am Rheum Dis 1983 ; 42 : 431-4.
14. Clemens LE, Albert ED, Ansell BM. Sibling pair affected by chronic arthritis of chilhood : evidence for a genetic predisposition. J Rheumatol 1985 ; 12 : 108-13.
15. Forre O, Dobloug JH, Hoyeraal HM *et al.* HLA-antigens in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis : increased frequency of the HLA-DRw4 antigen only in seropositive patient groups. *In* : Ziff M, Velo G, Gorini S, eds. Rheumatoid arthritis. Advances in inflammation research. Vol 3. New York : Raven Press, 1982 : 195-201.
16. Forre O, Dobloug JH, Hoyeraal HM *et al.* HLA antigens in juvenile rheumatoid arthritis. Genetic basis for the different subtypes. Arthr Rheum 1983 ; 26 : 35-8.
17. Germain RN, Bentley DM, Quill H. Influence of allelic polymorphism on the assembly and surface expression of class II MHC (Ia) molecules. Cell 1985 ; 43 : 233-42.
18. Gershwin ME, Opelz G, Terasaki PI *et al.* Frequency of HLA-Dw3 in juvenile chronic arthritis. Tissue Antigens 1977 ; 10 : 330-6.
19. Glass DN, Litvin DA. Heterogeneity of HLA associations in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1980 ; 23 : 796-9.
20. Glass D, Litvin DA, Walace K. Early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis associated with human leukocyte antigen DRw5, iritis, and antinuclear antibody J Clin Invest 1980 ; 66 : 426-9.
21. Hall PJ, Serman SJ, Laurent MR *et al.* Genetic susceptibility to early onset pauciarticular JCA. A study of HLA and complement markers in 158 British subjects. Ann Rheum Dis 1986 ; 45 : 464-74.
22. Miehle W, Schattenkirchner M, Albert ED, Bunge M. HLA-DR4 in ankylosing spondylitis with different patterns of joint involvement. Ann Rheum Dis 1985 ; 44 : 39-44.
23. Miller ML, Glass DN. The major histocompatibility complex antigens in rheumatoid arthritis and juvenile arthritis. Bull Rheum Dis 1981 ; 31 : 21-5.
24. Miller ML, Aaron S, Jackson J *et al.* HLA gene frequencies in children and adults with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1985 ; 28 : 146-50.
25. Moore TL, Oldfather JW, Osborn TG *et al.* HLA antigens in black and white patients with juvenile arthritis : associations with rheumatoid factor, hidden rheumatoid factor, antinuclear antibodies and immune complex levels. J Rheumatol 1984 ; 11 : 2.
26. Morling N, Hellesen C, Jakobsen BK *et al.* HLA-A, B, C, D, DR-antigens and primed lymphocyte typing (PLT) defined DP-antigens in juvenile chronic arthritis. Tissue Antigens 1981 ; 17 : 433-41.
27. Naito S, Kong FH, Harmons BR, Mehra NK, Shreaffson SW, Hammond MG. Joint report : HLA and disease : SLE. *In* : Aizawa M, ed. HLA in Asia-Oceania 1986. Sapporo (Japan) : Hokkaido University Press, 1986 : 354-65.
28. Nepom BS, Nepom GT, Mickelson E, Schaller JG, Antonelli P, Hansen JA. Specific HLA-DR4 associated histocompatibility molecules characterize patients with seropositive juvenile rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1984 ; 74 : 287-91.

29. Oen K, Petty RE, Schroeder ML. An association between HLA-A2 and juvenile rheumatoid arthritis in girls. J Rheumatol 1982 ; 9 : 916-20.
30. Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB. Clinical correlates of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr 1973 ; 83 : 386.
31. Schaller JG, Johnson GH, Holborrow EJ, Ansell BM, Smiley WK. The association of antinuclear antibodies with the chronic iridocyclitis of juvenile rheumatoid arthritis (Still's disease). Arthr Rheum 1974 ; 17 : 409.
32. Schaller JG. The seronegative spondyloarthropathies of childhood. Clin Orthop 1979 ; 143 : 76.
33. Schiff B, Mizrachi Y, Orgad S, Yaron M, Gazit E. Association of HLA-Aw31 and HLA-DR1 with adult rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1982 ; 41 : 403-4.
34. Scholz S, Albert ED. HLA and diseases : involvement of more than one HLA linked determinant of disease susceptibility. Immunol Rev 1983 ; 70 : 79-88.
35. Schuchmann L, Albert ED, Michels H, Renz K. Differenzierung der juvenilen chronischen Arthritis (JCA). Diagnostische Bedeutung der HLA-Assoziationen. Klin Pad 1984 ; 196 : 355-9.
36. Shore A, Ansell BM. Juvenile psoriatic arthritis. An analysis of sixty cases. J Pediatr 1982 ; 100 : 529.
37. Stastny P, Fink CW. Different HLA-D association in adult and juvenile rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1979 ; 63 : 124-30.
38. Stastny P. Joint report. Rheumatoid Arthritis. *In* : Terasaki PI, ed. Histocompatibility testing. The Regents of UCLA, 1980 : 681-7.
39. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. Med Chir Trans 1897. Child (reprinted 1941) : 16 : 156.
40. Sucius-Foca N, Jacobs J, Goofrey FM *et al.* HLA-DR5 in juvenile rheumatoid arthritis confined to few joints. Lancet 1980 ; 2 : 40.
41. Tappeiner G, Hintner H, Scholz S, Albert E, Linert J, Wolff K. Systemic lupus erythematosus in hereditary deficiency of the fourth component of complement. J Am Acad Dermatol 1982 ; 7 : 66-79.
42. Woo P, Robson M, O'Brien J, Ansell BM. A genetic marker for systemic amyloidosis in juvenile arthritis. Lancet 1987 ; 2 : 767.

CHAPITRE 3

Concept d'auto-immunité

Alain Fischer*

Il n'existe pas une, mais plusieurs maladies auto-immunes. Elles peuvent se distinguer par leurs cibles. On a coutume de séparer les maladies auto-immunes spécifiques d'organes (thyroïdite, diabète, etc.) et les maladies auto-immunes à expression multiple (lupus, par exemple). En fait, cette classification ne prend en compte que les mécanismes effecteurs ultimes de la maladie (complexes immuns circulants par exemple) sans connaître les phénomènes déclenchants.

Certaines maladies auto-immunes sont provoquées par des autoanticorps et sont donc dépendantes d'une auto-immunité B. C'est le cas des anémies hémolytiques auto-immunes, de la thyroïdite par exemple. L'existence d'autoanticorps ne permet pas de préjuger de l'implication possible d'une réponse auto-immune T. D'autres maladies auto-immunes ont clairement pour effecteurs des lymphocytes T, comme l'encéphalomyélite allergique expérimentale induite par l'immunisation de souris par la myéline dans un adjuvant complet de Freund et qui représente un modèle pour la sclérose en plaques. Cette maladie est transférable par les lymphocytes T d'animaux malades. Il en est de même du diabète spontané de la souris NOD (« non obese diabetes ») et très vraisemblablement du diabète insulinodépendant humain.

I. Physiopathogénie des maladies auto-immunes : hypothèses

Historiquement, la première théorie concernant les maladies auto-immunes a été formulée par Burnett. C'est le modèle de la sélection clonale : les clones de lymphocytes susceptibles de reconnaître des autoantigènes seraient éliminés au cours du processus de différenciation des lymphocytes. Seuls des autoantigènes séquestrés pourraient induire une réponse immune

* INSERM U132, Hôpital des Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.

par effraction de la barrière anatomique de protection (cristallin, thyroglobuline, spermatozoïde, etc.).

Récemment, des exemples de sélection négative de clones de lymphotytes T réactifs vis-à-vis d'autoantigènes ont été décrits (modèles de réponse anti-H-Y ou anti-Mls[a] chez des souris transgéniques ou par traitement à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-CD4). On sait qu'un peptide issu d'une protéine du soi peut être présenté comme un autoantigène à des lymphocytes T. Cette présentation pourrait induire la tolérance au cours de la différenciation intrathymique. Cependant, de nombreux arguments indiquent que cette théorie ne saurait rendre compte à elle seule de la prévention physiologique des réponses auto-immunes.

En effet, on peut mettre en évidence l'existence, chez des sujets sains ou chez l'animal, d'autoanticorps et, en corollaire, de lymphocytes B spécifiques de la thyroglobuline. De même, des lymphocytes T spécifiques de la myéline peuvent être cultivés à partir du sang de sujets normaux. Ces observations conduisent à deux notions fondamentales :

– la présence de lymphocytes « auto-immuns » n'implique pas une maladie auto-immune ;

– la prévention des réactions auto-immunes passe par des mécanismes de régulation de la fonction des clones auto-immuns.

Un certain nombre de facteurs permet d'appréhender au moins partiellement pourquoi, dans ces conditions, les réactions auto-immunes ne sont pas plus fréquentes.

Les autoanticorps décelables chez les individus sains sont de faible affinité et polyspécifiques. Les gènes codant pour les parties variables de ces immunoglobulines ne se distinguent pas des autres.

Certains antigènes sont difficilement accessibles car isolés par une barrière anatomique de la circulation sanguine (système nerveux).

En ce qui concerne l'activation de clones T auto-immuns, la reconnaissance de l'autoantigène implique que celui-ci soit physiquement associé avec une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), en règle une molécule du CMH de classe II (HLA DR, DQ, DP chez l'homme) s'il s'agit de lymphocytes T helpers. A l'état basal, fort peu de cellules expriment ces molécules : lymphocytes B et monocytes seulement. De ce fait, un clone T ne pourra reconnaître un autoantigène à la surface d'une autre cellule dans les conditions normales.

Il existe de nombreuses données expérimentales chez l'animal indiquant l'existence de phénomènes de régulation de l'activation éventuelle de lymphocytes auto-immuns : le rôle de cellules suppressives et la régulation par le réseau idiotypique (production d'anticorps antianticorps) seront discutés plus loin.

II. Mécanismes d'émergence de maladies auto-immunes

A. RECONNAISSANCE DE L'ANTIGÈNE PAR LES LYMPHOCYTES T

Une réponse auto-immune de type B n'implique pas forcément la mise en jeu de lymphocytes T auto-immuns. En effet, soit il pourrait y avoir activation T indépendante des lymphocytes B par stimulation polyclonale, soit des lymphocytes T non auto-immuns pourraient coopérer avec des lymphocytes B auto-immuns. Il semble que les lymphocytes T reconnaissant des antigènes d'une molécule donnée puissent être plus facilement rendus tolérants que les lymphocytes B reconnaissant des antigènes de la même molécule. Cela a été démontré par la thyroglobuline. Ainsi, une thyroglobuline modifée peut induire une réponse T capable de provoquer l'activation de lymphocytes B reconnaissant la thyroglobuline native et responsable d'une thyroïdite. Ce type d'induction de réponse auto-immune pourrait être mis en jeu au cours d'infections par des microorganismes à réactivité croisée avec des autoantigènes : atteinte cardiaque du rhumatisme articulaire aigu après injection par certaines souches de streptocoque, atteinte cardiaque de la maladie de Chagas (trypanosomiase).

D'autres réponses immunes croisées sont impliquées dans des maladies auto-immunes. La mieux caractérisée consiste en l'existence d'une séquence identique de huit acides aminés dans la gliadine, dont on connaît le rôle dans la maladie cœliaque, et dans une protéine « E1B » de l'adénovirus de type 12. Il apparaît qu'un pourcentage important de patients atteints de maladie cœliaque a des stigmates immunologiques (anticorps) d'infection par ce sérotype d'adénovirus et non par d'autres. Il se pourrait donc que, chez des sujets génétiquement prédisposés (voir ci-dessous), l'infection par l'adénovirus provoque la production d'anticorps antigliadine associée à la genèse de la maladie cœliaque.

B. ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B

Dans un grand nombre de lignées de souris génétiquement susceptibles de développer des maladies auto-immunes, on peut mettre en évidence une activation polyclonale excessive des lymphocytes B, dont témoigne une production excessive des différents isotypes d'immunoglobulines. Il en est ainsi par exemple chez la souris NZB/NZW qui développe un syndrome lupique. Une telle hypergammaglobulinémie s'observe ainsi au cours du lupus chez l'homme et s'associe à la présence de multiples autoanticorps. Cette activation polyclonale peut avoir des facteurs génétiques ou acquis. Certains virus peuvent induire une activation polyclonale B : chez l'homme, le virus d'Eptstein-Barr et le VIH notamment.

Quelle relation existe-t-il entre stimulation B polyclonale et auto-immunité ? Deux mécanismes ont été proposés :

– la stimulation B polyclonale favorise les mutations somatiques des parties variables des gènes des immunoglobulines ; de ce fait, un autoanticorps de faible affinité peut acquérir une forte affinité pour l'antigène ; en parallèle, l'activation B polyclonale peut favoriser une commutation isotypique (IgM → IgG) modifiant les propriétés biologiques de l'autoanticorps ;

– ailleurs, la stimulation B polyclonale pourrait rompre un mécanisme de régulation négative bloquant la production d'autoanticorps.

Il a été démontré que les autoanticorps sont essentiellement produits par des lymphocytes B exprimant une molécule membranaire particulière, CD5 ou T1 chez l'homme, molécule également exprimée par l'ensemble des lymphocytes T. On ne connaît pas la signification de cette observation. Il est envisageable de postuler que l'activation de ces lymphocytes B – notamment polyclonale – soit soumise à des mécanismes et à une régulation différente.

C. « ERREUR DE LA RÉPONSE IMMUNE »

Le phénomène de mutation somatique déjà discuté peut éventuellement faire émerger de novo des autoanticorps. Il a été montré qu'une simple mutation ponctuelle d'un gène V responsable d'une reconnaissance de la phosphorylcholine provoque l'acquisition d'une spécificité pour l'ADN.

D. ANOMALIE DE LA RÉGULATION PAR LES LYMPHOCYTES T

Plusieurs modèles expérimentaux chez l'animal ou pathologiques chez l'homme indiquent la présence de cellules régulant l'activation de lymphocytes auto-immuns :

– possibilité d'induire des thyroïdites auto-immunes chez la souris après thymectomie néonatale ;

– prévention de maladies auto-immunes d'organes induites par des lymphocytes T transférés à des souris nudes par cotransfert d'autres lymphocytes T.

Chez la souris NOD, l'injection de cyclophosphamide accélère la survenue d'un diabète auto-immun et l'injection d'anticorps dirigé contre les molécules de classe II du CMH prévient la survenue du diabète par l'intermédiaire de lymphocytes T suppresseurs CD4 (+). Cela ouvre d'ailleurs une voie de traitement ou de prévention de la survenue de certaines maladies auto-immunes.

Chez l'homme, on sait que certaines maladies auto-immunes surviennent plus fréquemment lorsqu'il existe un déficit de la fonction des lymphocytes T : il en est ainsi au cours de réactions du greffon contre l'hôte chronique après greffe de moelle osseuse où coexiste une hypergammaglobulinémie et au cours de déficits immunitaires primitifs ou acquis T. Dans cette éventualité, au possible défaut de lymphocytes T suppresseurs il faut ajouter comme mécanisme inducteur le moindre contrôle d'infections par des microorganismes responsables d'une activation polyclonale des lymphocytes B.

De manière générale, les caractéristiques et, a fortiori, le mode d'action de ces lymphocytes T régulateurs restent très mal connus. Il serait imprudent et inexact de rapprocher ces phénomènes des déséquilibres des populations lymphocytaires T CD4 et CD8 que l'on peut observer dans le sang de sujets atteints de maladie auto-immune. Il en est de même de l'excès de lymphocytes T CD4 « helper inducer » par rapport aux lymphocytes T CD4 « suppressor inducer ». Les premiers étaient en fait des lymphocytes T mémoires, les seconds des lymphocytes T vierges.

Il est possible que d'autres cellules présentes dans tel ou tel tissu préviennent la survenue d'une réaction auto-immune : les cellules de Müller (cellules gliales de la rétine) préviennent l'activation de lymphocytes T spécifiques d'un antigène soluble de la rétine chez le rat et susceptibles de provoquer une uvéorétinite auto-immune.

E. RÉSEAU IDIOTYPIQUE

Jerne a postulé l'existence d'un réseau de régulation du système immunitaire où tout anticorps induit la production d'un autoanticorps anti-idiotypique. Cette réaction « en chaîne » crée un état d'équilibre qui est perturbé par l'introduction d'un antigène étranger. Des anticorps auto-anti-idiotypiques ont été décrits dans certaines maladies auto-immunes. Ils peuvent être impliqués de diverses manières :

– dans la formation de cryoglobulines mixtes, source de vascularite ;

– dans la régulation de la production d'autoanticorps au cours du lupus, de la myasthénie, où leurs fluctuations sont inversement proportionnelles à celle des autoanticorps.

L'étude des déterminants idiotypiques exprimés par des autoanticorps d'une spécificité donnée (facteur rhumatoïde anti-Ig, anti-ADN) chez des individus différents révèle la présence de déterminants récurrents, dits publics. Cela indique l'utilisation de mêmes gènes V pour la fabrication de ces autoanticorps.

La théorie du réseau idiotypique laisse entrevoir une autre perturbation possible : la production éventuelle d'un anticorps contre une hormone peut induire des anticorps spécifiques

des déterminants idiotypiques des anticorps antihormone. Ce deuxième type d'anticorps représente « l'image interne de l'hormone » et a alors une affinité pour le récepteur de cette hormone. La fixation de cet anticorps sur le récepteur peut exercer un effet agoniste mimant celui de l'hormone. La maladie de Basedow est associée à des autoanticorps à effet agoniste dirigé contre le récepteur de la TSH sur les cellules thyroïdiennes. Il n'est cependant pas démontré que ces anticorps sont de nature auto-anti-idiotypique contre d'éventuels anticorps anti-TSH.

Dans d'autres circonstances, des autoanticorps antirécepteur ont un effet inhibiteur : anticorps antirécepteur de l'acétylcholine au cours de la myasthénie.

F. EXPRESSION ANORMALE DES MOLÉCULES DE CLASSE II DU CMH ET PRÉSENTATION D'UN AUTOANTIGÈNE

A l'état normal, les cellules épithéliales n'expriment pas les molécules de classe II du CMH. Cette expression peut être induite par des lymphokines sécrétées par les lymphocytes T ; interféron gamma éventuellement en association avec le TNF (« Tumor Necrosis Factor »). On a observé que les molécules HLA de classe II étaient détectées « de façon aberrante » à la surface de cellules épithéliales au cours de processus auto-immuns : épithélium thyroïdien dans les thyroïdites, cellules bêta du pancréas dans le diabète, épithélium biliaire dans la cirrhose biliaire primitive, etc. Botazzo a postulé que cette expression, éventuellement provoquée par une réponse immune locale déclenchée par un microorganisme (virus par exemple), pouvait induire ou au moins amplifier une maladie auto-immune spécifique d'organes en permettant la présentation aberrante d'antigènes membranaires à des clones de lymphocytes T autoréactifs. Dans ce sens, il a été montré qu'un thyrocyte exprimant les molécules HLA de classe II pouvait présenter un antigène simple à des lymphocytes T. On ne peut toutefois écarter le fait que ce phénomène soit uniquement une conséquence sans effet sur la maladie auto-immune spécifique d'organes.

III. Facteurs génétiques prédisposants

Pour beaucoup de maladies auto-immunes, on a identifié une prédisposition génétique. Par exemple, le diabète insulinodépendant a une hérédité polygénique. On sait que l'on peut retrouver au sein d'une même famille la même maladie auto-immune ou parfois différentes maladies auto-immunes.

L'élément génétique le mieux connu pour être associé à certaines maladies auto-immunes est le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Celui-ci comprend de nombreux gènes et divers types d'association ont été décrits.

Le diabète, la maladie de Basedow, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érithémateux disséminé sont plus fréquents chez les sujets exprimant certains allèles des gènes HLA de classe II. L'association est particulièrement bien connue pour le diabète insulinodépendant. La maladie est associée à certains allèles du gène codant pour la chaîne ß de la molécule HLA-DQ. On a pu montrer que la maladie était fréquente chez les sujets qui n'avaient pas l'acide aspartique en position 57 sur la chaîne DQß. A l'inverse, le fait que la chaîne DQß comporte l'acide aspartique en position 57 sur les deux allèles DQ confère une résistance pratiquement complète à l'auto-immunité contre les cellules ß des îlots de Langerhans. Un résultat identi-

que a été obtenu chez la souris diabétique NOD, qui a toujours une sérine sur la chaîne DQß en position 57.

Ce type de résultats a un double intérêt :

– un intérêt prédictif : dans les familles à risque, il devient en effet possible, par étude du phénotype HLA (en conjonction avec la recherche d'autoanticorps anti-îlots) de prédire le risque de développer un diabète ; cette approche devrait s'étendre à d'autres maladies auto-immunes ;

– un intérêt théorique : cette association entre allèles HLA de classe II et maladie auto-immune suggère que la structure de ces molécules pourrait permettre ou non le développement d'une réponse auto-immune ou la genèse d'une suppression. En effet, tout antigène doit être physiquement associé à une molécule du CMH pour être reconnu par le récepteur spécifique d'un lymphocyte T. Une modification de structure d'une molécule du CMH peut rendre possible (ou impossible) la reconnaissance de cet antigène et l'activation d'un lymphocyte T helper, cytotoxique ou suppresseur. Plusieurs mécanismes sont possibles car l'association entre HLA et maladie auto-immune peut être dominante (un allèle suffit pour la prédisposition : lupus par exemple), cas le plus fréquent, ou récessive (il faut deux allèles particuliers : exemple du diabète).

L'association génétique peut cependant se faire avec d'autres gènes du CMH :

– molécules de classe I (HLA A, B, C) du CMH : la spondylarthrite ankylosante est associée à HLA B27 ; il peut s'agir, là aussi, d'une présentation d'un antigène par HLA B27 ou d'une réaction croisée entre HLA B27 et des antigènes bactériens (Klebsiella, Yersinia) qui partagent une séquence protidique avec HLA B27 ;

– gènes du complément : les facteurs C2 et C4 sont codés dans la même région (CMH) ; un déficit partiel ou complet de ces facteurs prédispose à la survenue de lupus ; plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette association ;

– autres gènes pouvant être en cause : la lymphokine TNF (TNF α et β) a également ses gènes situés dans cette région (CMH) ; il se trouve que la souris NZB/NZW qui développe une maladie lupique a un défaut partiel de production de TNF α ; cette souris a une prédisposition génétique au lupus dont une composante ségrège avec le CMH et pourrait être liée au gène codant le TNF α ; l'injection de TNF α à ces souris retarde d'ailleurs la survenue de la néphrite lupique.

Il existe des facteurs de prédisposition génétique aux maladies auto-immunes qui ne sont pas associées au CMH. On estime qu'environ la moitié ces facteurs génétiques prédisposant au diabète insulinodépendant ne sont pas liés au CMH. D'autres gènes associés à la réponse immune comme les gènes codant les parties variables des immunoglobulines pourraient être impliqués.

Les facteurs génétiques ne sont certainement pas suffisants. On sait ainsi qu'un jumeau vrai ne fera pas inéluctablement une maladie auto-immune développée par son jumeau.

De nombreux facteurs environnementaux interviennent certainement. Ceux-ci sont mal connus. La rencontre de microorganismes dont certains constituants sont identiques ou se rapprochent d'autoantigènes ou d'antigènes susceptibles de provoquer une réaction immunopathologiques est certainement déterminante. Nous en avons vu plusieurs exemples possibles : adénovirus et gliadine, antigène de Klebsiella et Yersinia et HLA B27.

Les hormones sexuelles jouent probablement un rôle important puisque beaucoup de maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme (lupus, thyroïdite). La relation causale n'est cependant pas connue.

Conclusion

Il n'existe pas un mais de nombreux mécanismes provoquant la survenue de maladies auto-immunes. Celles-ci sont polyfactorielles et associent certainement des éléments de prédisposition génétique et des facteurs environnementaux (stimulations antigéniques en particulier). Peu de ces facteurs sont aujourd'hui identifiés.

Cependant, notre compréhension croissante de la physiopathogénie ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Aux agents immunosuppresseurs classiques vient s'ajouter la ciclosporine A comme agent inhibiteur de l'activation des lymphocytes T. Cette substance a montré son intérêt dans le diabète.

De nombreux modèles expérimentaux indiquent la possibilité de bloquer, parfois de façon durable, l'émergence de certaines maladies auto-immunes à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre la molécule CD4 des lymphocytes T reconnaissant l'antigène associé aux molécules du CMH de classe II ou contre ces dernières molécules (lupus de la souris NZB/NZW, diabète).

Nous avons vu que l'injection de TNF α chez la souris NZB/NZW retarde la néphrite lupique. L'administration d'anticorps anti-interféron gamma a le même effet chez cette souris. Il s'agit là de prémices dans la manipulation de plus en plus fine de réponses immunes aberrantes.

On peut encore envisager l'utilisation d'anticorps anti-idiotypes spécifiques, d'autoanticorps pathogènes, ou même la vaccination comme moyen de prévention : soit par un antigène déclenchant (exemple de l'utilisation d'un peptide d'une protéine de mycobactérie qui induit une arthrite auto-immune chez la souris, la vaccination par ce peptide protégeant contre l'arthrite), soit par l'induction de clones T suppresseurs par l'injection de petits nombres de lymphocytes T capables de provoquer l'encéphalomyélite allergique expérimentale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lorenz RG, Allen PM. Direct evidence for functional self protein/IA molecule complexes in vivo. Proc Natl Acad Sci 1988 ; 85 : 5220-3.
2. Seigneurin JM, Guilbert B, Bourgeat MJ *et al.* Polyspecific natural antibodies and autoantibodies secreted by human lymphocytes immortalized with Epstein-Bar virus. Blood 1988 ; 71 : 581-5.
3. Cohen IR. Regulation of autoimmune disease : physiological and therapeutic. Immunol Rev 1986 ; 94 : 5-22.
4. Oldstone MBA. Molecular mimicry and autoimmune disease. Cell 1987 ; 50 : 819-20.
5. Klinman DM, Steinberg AD. Systemic autoimmune disease arises from polyclonal B cell activation. J Exp Med 1987; 165 : 1755-60.
6. Chen PP, Albrandt K, Okida NK *et al.* Genetic basis for the cross-reactive idiotypes on the light chains of human IgM anti IgG autoantibodies. Proc Natl Acad Sci 1986 ; 83 : 8318-22.
7. Schlomchik MJ, Marshak-Rothstein A, Wolfowicz CB *et al.* The role of clonal selection and somatic mutation in autoimmunity. Nature 1987 ; 328 : 805-11.
8. Diamond B, Scharff MD. Somatic mutation of the T15 heavy chain gives rise to an antibody with autoantibody specificity. Proc Natl Acad Sci 1984 ; 81 : 5841-4.
9. Burdette S, Schwartz R. Idiotypes and idiotypic networks. N Engl J Med 1987 ; 317 : 219-24.
10. Botazzo GF, Toddi I, Mirakian R *et al.* Organ-specific autoimmunity. A 1986 overview. Immunol Rev 1986 ; 84 : 137-70.
11. Jacob O, McDevitt HO. Tumor necrosis factor α in murine autoimmune lupus nephritis. Nature 1988 ; 331 : 356-8.
12. Caspi RR, Roberge FG, Nussenblatt RB. Organ-resident, non lymphoid cells suppress proliferation of autoimmune T-helper lymphocytes. Science 1987 ; 237 : 1029-32.

13. Steinberger A. Biology of the human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) system and a hypothesis regarding the generation of autoimmune diseases. J Clin Invest 1986 ; 77 : 1411-5.
14. Todd JA, Bell JI, McDevitt HO. HLA DQβ gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. Nature 1987 ; 329 : 599-604.
15. Knight JG, Adams DD. Three genes for lupus nephritis in NZB/NZW mice. J Exp Med 1978 ; 147 : 1653-9.
16. Wofsy D, Seamen WE. Reversal of advanced murine lupus in NZB/NZW for mice by treatment with monoclonal antibody to L3T4. J Immunol 1987 ; 138 : 3247-53.
17. Boitard C, Bendelac A, Richard MF *et al.* Prevention of diabetes in non obese diabetic mice by anti IA monoclonal antibodies : transfert of protection by splenic T cells. Proc Natl Acad Sci 1988 ; 85 : 9719-23.
18. Jacob CO, Van der Meide PH, McDevitt HO. In vitro treatment of (NZBxNZW) F1 lupus-like nephritis with monoclonal antibody to interferon α. J Exp Med 1987 ; 166 : 798-803.
19. Van Eden W, Thole JER, Van der Zee R *et al.* Cloning of the mycobacterial epitope recognized by T lymphocytes in adjuvant arthritis. Nature 1988 ; 331 : 171-3.

CHAPITRE 4

Lupus érythémateux disséminé

Anne-Marie Prieur*, Claude Griscelli*

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est l'un des prototypes des affections auto-immunes décrites chez l'homme. L'étiologie en est inconnue, mais elle paraît résulter de la conjonction de plusieurs facteurs génétiques, hormonaux, infectieux et immunologiques ou environnementaux. Le LED débute à l'âge pédiatrique, avant 15 ans dans 20 p. 100 des cas. Comme chez l'adulte, la maladie est d'expression diffuse quoique polymorphe touchant de façon variable de nombreux organes. Son pronostic, autrefois très fâcheux, reste préoccupant. Il s'est beaucoup amélioré en raison des progrès des moyens diagnostiques et thérapeutiques.

I. Facteurs favorisants

Très rare chez l'enfant jeune, l'âge de prédilection se situe au cours de la deuxième décennie de la vie *(fig. 4.1)*. La prédominance féminine est évidente dans toutes les séries [7, 13, 15, 17, 18, 31, 33, 34, 44, 45] et dans une série personnelle *(fig. 4.1)*. Les sujets de race noire paraissent plus susceptibles [22, 43]. Une incidence familiale est fréquemment signalée [2, 25]. Même en dehors du LED néonatal, la survenue d'un LED chez l'enfant est en corrélation avec des manifestations auto-immunes maternelles [26]. Certains terrains immunologiques comme un déficit en complément favorisent la survenue d'un lupus, surtout les déficits en C4 ou en C2 [36]. Certains auteurs ont décrit un déficit de la fonction phagocytaire pouvant favoriser un syndrome lupique [27], particulièrement chez certaines mères conductrices de la granulomatose septique. Une liaison avec le groupe tissulaire HLA-DRw3 a été signalée [39]. Certains individus dits « acétylateurs lents » sont sensibles à certaines drogues lupogènes [38, 41]. Enfin, des anomalies chromosomiques comme celle du syndrome de Klinefelter favoriseraient l'apparition de syndromes lupiques chez des sujets de phénotype masculin [35].

* Hôpital des Enfants-Malades, INSERM U132, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.

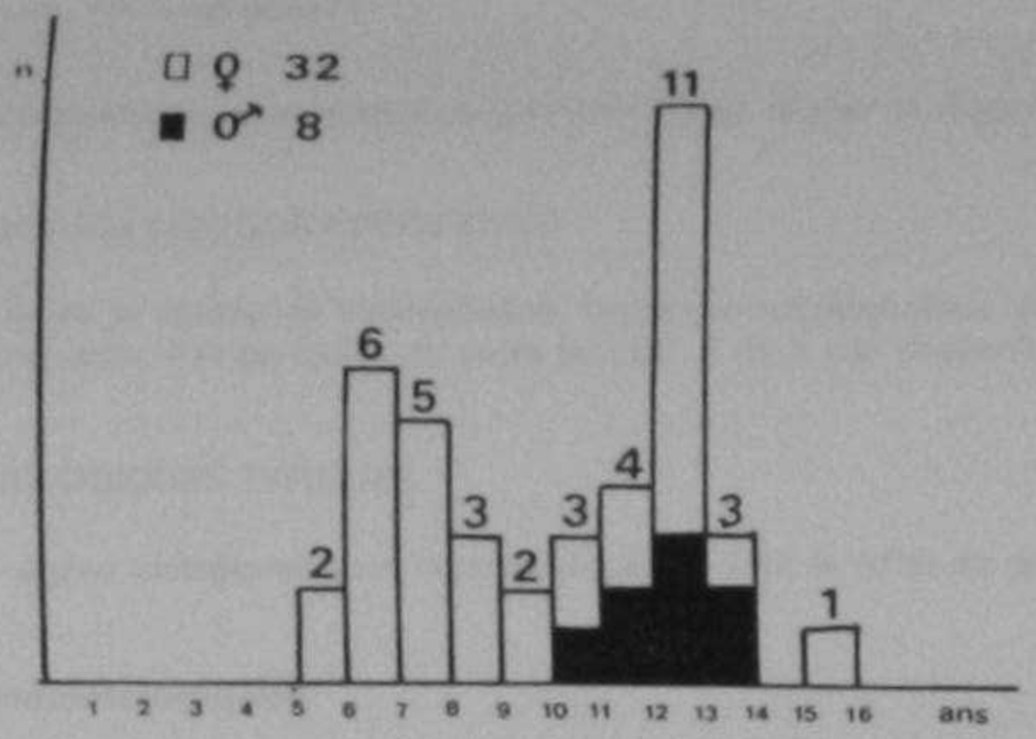


Figure 4.1 Age de début et répartition suivant le sexe chez 40 enfants atteints de LED.

II. Signes cliniques au début et critères diagnostiques

Une liste de critères pour le diagnostic du LED est proposée par l'American Rheumatism Association (ARA) [42]. Bien qu'établis chez l'adulte, ils sont adaptables à l'enfant *(tabl. 4.I)*. Parmi les 11 critères étudiés, la présence de 4 critères au minimum permet le diagnostic avec 96 p. 100 de sensibilité et 96 p. 100 de spécificité en comparaison à d'autres affections immunologiques à composante auto-immune comme l'arthrite rhumatoïde, la sclérodermie, les connectivites mixtes... [42].

Tableau 4.I Critères pour le diagnostic du lupus érythémateux disséminé (ARA 1982).

1. Érythème facial
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcération buccale
5. Arthrites
6. Protéinurie > 0,5 g/24 h
7. Crises convulsives ou troubles psychiques
8. Épanchement pleural ou péricardique
9. Anémie hémolytique ou leucopénie ou lymphopénie ou thrombopénie
10. Anticorps anti-DNA ou anticorps anti-Sm ou cellules LE ou faux BW+
11. Présence de FAN

Nous avons comparé les signes cliniques de début observés d'après les données de la littérature avec une série de 40 enfants étudiés dans le département de pédiatrie des Enfants-Malades *(tabl. 4.II)*.

Tableau 4.II Signes révélateurs du lupus érythémateux disséminé chez l'enfant (en p. 100).

	Littérature [7, 13, 15, 17, 18, 31, 33, 34, 44, 45]	*Notre série (40 patients)*
Fièvre	72	50
Signes articulaires	78	42
Signes cutanés	64	65
Splénomégalie	32	22
Hémorragies	25	7
Facteurs antinucléaires	92	100
Anticorps anti-ADN	100	97
CH50 abaissé	83	55
Anémie (Hb < 10 j %)	65	33
Leucopénie (< 4 000/mm^3)	36	15
Thrombopénie (< 100 000/mm^3)	19	9
Troubles de l'hémostase	53	13

A. SIGNES CLINIQUES ÉVOCATEURS

Dans plus de la moitié des cas, l'association fièvre, signes cutanés, manifestations articulaires doit faire évoquer le diagnostic et tout mettre en œuvre pour l'étayer.

• *La fièvre* est d'aspect variable, irrégulier et s'accompagne souvent d'une altération de l'état général.

• *Les signes cutanés* sont constitués typiquement par le masque lupique : érythème du visage affectant la racine du nez et des pommettes « en ailes de papillon ». D'aspect squameux et papuleux, il peut s'ulcérer. D'autres territoires peuvent être touchés : zones exposées au soleil (phénomène de photosensibilisation), macules au niveau des paumes des mains, des plantes des pieds, de la pulpe des doigts dues à une vascularite pouvant aller jusqu'à la nécrose. Il existe parfois un syndrome de Raynaud. Une alopécie n'est pas rare.

• *Les signes articulaires*, très fréquents, se manifestent souvent par des arthralgies diffuses, parfois d'authentiques arthrites. Il siègent surtout au niveau des petites articulations distales.

• *L'existence d'une splénomégalie et d'adénomégalie* n'est pas exceptionnelle chez l'enfant, retrouvée dans 15 à 70 p. 100 des cas suivant les auteurs.

B. SIGNES CLINIQUES TROMPEURS

Dans certains cas, les manifestations cliniques au début ne sont pas aussi typiques. L'existence d'une localisation viscérale au premier plan peut induire en erreur. Une atteinte rénale d'emblée est cependant relativement typique et doit faire rechercher les signes biologiques caractéristiques. Moins évocateurs sont des manifestations neurologiques, une atteinte cardiaque (péricardite) ou pulmonaire, voire des signes hématologiques auto-immuns (cytopénie unique ou bicytopénie) dans un contexte clinique pauvre. Ces différentes manifestations font tout autant figure de complications évolutives dans certains cas.

III. Signes biologiques

Ils sont caractéristiques et permettent de confirmer ou de réaliser le diagnostic.

A. SIGNES BIOLOGIQUES NON SPÉCIFIQUES

L'accélération de la vitesse de sédimentation, l'hypergammaglobulinémie polyclonale sont pratiquement constants. Fait particulier au cours du LED, il n'y a pas d'hyperfibrinémie.

B. SIGNES BIOLOGIQUES TYPIQUES

Les autres signes biologiques sont caractéristiques et sont le reflet du processus auto-immun.

1. Signes hématologiques

– L'anémie, parfois inflammatoire et modeste, peut être hémolytique et profonde, due à la présence d'autoanticorps détectés par le test de Coombs. Les symptômes hémorragiques peuvent l'aggraver.

– La leucopénie est un signe simple, mais capital pour orienter les investigations. Elle atteint les polynucléaires et les lymphocytes. Elle est liée à la présence d'autoanticorps, en particulier les anticorps antilymphocytes [32].

– Une thrombocytopénie peut être présente dans un certain pourcentage de cas et liée à la présence d'anticorps antiplaquettes.

– Une pancytopénie d'origine centrale avec aplasie médullaire confirmée par le myélogramme est rare, sans doute liée à la présence d'autoanticorps dirigés contre les cellules médullaires elles-mêmes.

2. Les autoanticorps

– Les anticorps antinucléaires (AAN) sont présents presque constamment, à un taux de dilution sérique souvent élevé (≥ 1/100). Ils sont de spécificité anti-ADN, notamment anti-ADN natif, retrouvés soit par méthode radio-immunologique (technique de Farr), soit par technique d'immunofluorescence sur un flagellé, le *Crithidia lucilliae*. D'autres spécificités de ces AAN peuvent être retrouvées, notamment dirigées contre les antigènes solubles de type Sm.

Ces techniques de recherche d'anticorps antinucléaires sont préférables à la recherche de cellules LE, technique d'interprétation délicate et maintenant abandonnée.

– Les anticorps antiéléments figurés du sang responsables des cytopénies sont à rechercher systématiquement.

– Les anticoagulants circulants ne se traduisent pas forcément par des signes hémorragiques, mais parfois par des thromboses (sinus caverneux, par exemple, responsable d'une érection douloureuse). Le plus souvent existent des anticorps inhibant la prothrombinase [23]. Des cas exceptionnels de syndrome de Willebrandt acquis ont été décrits [16]. Leur présence est en relation avec de fausses sérologies syphilitiques positives et la présence d'anticorps anticardiolipide [5].

– Les facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-IgG de type IgM détectés par la réaction au latex ou celle de Waaler-Rose, sont présents dans 25 p. 100 des cas. D'autres anticorps anti-immunoglobulines comme les anti IgA peuvent se rencontrer.

3. Les complexes immuns

La présence de complexes immuns constitués par des anticorps anti-ADN et d'ADN est responsable de la plupart des manifestations viscérales. Dans le sérum, ils se traduisent par la présence de complexes immuns retrouvés par diverses techniques (PEG ou fixation du C1q) ou par la présence de cryoglobulines mixtes. La baisse de l'activité complémentaire totale du sérum, ainsi que des fractions C1q, C2, C3 et C4 est en rapport avec sa consommation par les complexes immuns et reflète l'activité de la maladie. Souvent, l'abaissement d'une des fractions du complément, notamment C2 et C4, peut être lié à un déficit familial hétérozygote, à rechercher lorsque leur taux ne remonte pas suffisamment sous traitement.

IV. Localisations viscérales

Elles peuvent inaugurer la maladie ou apparaître à n'importe quel moment de l'évolution *(tabl. 4.III)*.

Tableau 4.III Localisations cliniques au cours de l'évolution (sur 40 cas).

	Nombre de cas	*p. 100*
Cutanée	37	92,5
Rénale	34	85
Articulaire	24	60
Générale	21	52,5
Réticuloendothéliale	21	52,5
SNC	16	40
Pleuropulmonaire	12	30
Cardiaque	12	30

A. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Leur fréquence est difficile à évaluer car elles ne sont parfois révélées que par l'électroencéphalogramme (ondes lentes diffuses) [6]. Les manifestations cliniques patentes sont observées dans 18 à 20 p. 100 des cas. Il s'agit le plus souvent d'atteintes du système nerveux central : crises convulsives en dehors de toute poussée hypertensive, syndrome choréique, manifestations psychiatriques aiguës ou chroniques (états dépressifs, maniaques, confusionnels) pouvant poser le problème de la contribution de la corticothérapie à ces symptômes. Plus rarement, sont obervées des manifestations neurologiques périphériques. Leur mécanisme de survenue est variable : soit immunologique [47], soit en rapport avec une vascularite ou des thromboses vasculaires. Ces signes sont transitoires, parfois diffici-

les à contrôler par les thérapeutiques, ne laissant en général aucune séquelle lorsqu'ils répondent au traitement.

B. MANIFESTATIONS CARDIAQUES ET PULMONAIRES

L'atteinte cardiaque peut toucher les trois tuniques. La péricardite est la plus fréquente, associée souvent à un épanchement pleural. Les myocardites sont rares, de traduction le plus souvent électrique. Enfin, la classique endocardite de Libman-Sachs est évoquée s'il apparaît un souffle cardiaque témoignant de l'atteinte valvulaire. L'utilisation de l'échocardiographie permet de mieux analyser ces lésions. Les localisations pulmonaires spécifiques sont rares. Il s'agit souvent d'infections intercurrentes pouvant revêtir un caractère de gravité inhabituel chez ces enfants aux réactions immunitaires diminuées. Des atteintes vasculaires essentiellement à type de phlébite sont possibles.

C. ATTEINTE DIGESTIVE

Elle est rarement sévère. Elle peut se manifester par des ulcères muqueux en relation avec les phénomènes vasculaires, pouvant être favorisés par les thérapeutiques. Une atteinte pancréatique et surtout hépatique peuvent s'observer.

D. MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES

Les plus fréquentes, qui peuvent avoir précédé la survenue du LED, sont : les thyroïdites auto-immunes, le diabète par production d'anticorps anti-insuline (en dehors de tout trouble de la glycorégulation induite par les corticoïdes), les perturbations du cycle menstruel. Signalons à cet égard l'importance d'une contraception adaptée chez les adolescentes. Ces patientes doivent être informées également du risque d'une grossesse future devant être surveillée étroitement par un groupe spécialisé.

E. MANIFESTATIONS RÉNALES

Leur fréquence varie suivant les auteurs, de 38 à 100 p. 100 [17, 45]. Lorsque la biopsie rénale est effectuée, avec un examen en immunofluorescence, la fréquence de l'atteinte rénale s'élève, même en l'absence de signes cliniques urinaires. Le problème de l'indication d'une biopsie rénale n'est pas facile : si elle semble indiscutable lorsqu'il existe des signes cliniques et biologiques, elle est plus difficile à proposer en l'absence de signes d'appel.

1. Néphropathie lupique

Elle s'exprime cliniquement de façon très diverse. Le *tableau 4.IV* indique la fréquence des signes cliniques observés sur une série de 40 patients. Généralement, les signes rénaux sont observés au cours de la première année d'évolution.

– La présence d'une hématurie est observée dans 2/3 des cas, s'associant à une protéinurie. La protéinurie est d'intensité variable.

– La protéinurie est souvent symptomatique d'un syndrome néphrotique associé à un syndrome néphritique dans la majorité des cas, c'est-à-dire à une hématurie, une hypertension artérielle, parfois une insuffisance rénale aiguë.

– L'insuffisance rénale aiguë n'est pas rare au début avec élévation de l'azotémie et de la créatinémie. Elle est observée dans la moitié des cas de notre série et est heureusement le plus souvent réversible sous traitement.

Tableau 4.IV Signes rénaux chez 40 enfants atteints de lupus érythémateux disséminé.

	Nombre de cas	*p. 100*
Absence	6	15
Hématurie > 10 000/min	25	60
Protéinurie	32	78
Insuffisance rénale	21	52
Syndrome néphrotique	16	38
Hypertension artérielle	19	47

2. Examen anatomopathologique

Il est étudié avec précision dans de nombreuses séries [1, 3, 13, 15]. Les lésions observées chez nos malades sont mentionnées sur le *tableau 4.V*. La classification utilisée est celle proposée par R. Habib et M. Levy [19]. Trois principales catégories peuvent être regroupées :

– Les lésions minimes, focales ou mésangiales : dans un certain nombre de cas, il n'y a pas de lésions glomérulaires visibles en microsocpie optique (lésions minimes). Ailleurs, une prolifération focale des cellules mésangiales peut être observée. Elle peut aboutir à une prolifération mésangiale diffuse, d'importance modérée. Dans ces trois formes anatomopathologiques, l'atteinte des membranes basales glomérulaires est discrète et le caractère focal (ou irrégulier) de la prolifération cellulaire mésangiale est particulier. Cependant, l'étude des biopsies rénales, en immunofluorescence montre des dépôts granulaires (le plus souvent mésangiaux) d'IgG associés en moindre proportion à des dépôts d'IgM et d'IgA, de C3 et C1q. On retrouve rarement ces dépôts le long des membranes basales glomérulaires. Parfois, quelques dépôts granuleux sont retrouvés le long des basales tubulaires. L'examen en microscopie électronique montre les mêmes dépôts denses dans le mésangium, associés à une augmentation du matériel mésangial et à une prolifération cellulaire mésangiale à caractère focal.

– Glomérulonéphrite proliférative diffuse : cette lésion est caractérisée, en microscopie optique, par une prolifération plus ou moins intense, diffuse des cellules mésangiales, endothéliales et même épithéliales, aboutissant à la formation de croissants épithéliaux. Les membranes basales sont épaissies, avec un aspect en « wire loop ». Il existe souvent une infiltration de glomérules par des polynucléaires, des thrombi capillaires, des corps hématoxyliques, des débris nucléaires. Les lésions tubulo-interstitielles sont caractérisées par des images d'atrophie tubulaire, un œdème interstitiel, une infiltration lymphocytaire. La paroi des gros vaisseaux peut montrer des aspects de nécrose fibrinoïde, et des infiltrats périvasculaires sont fréquents. Dans cette variété anatomique, les dépôts d'immunoglobulines, IgG, IgM, IgA et de complément (C3 et C1q) ne sont plus seulement mésangiaux mais diffusent le long des membranes basales en position sous-endothéliale, rarement sous-épithéliale. En microscopie électronique, l'épaississement des membranes basales par les dépôts d'immunoglobulines est évident.

– *Glomérulonéphrite extramembraneuse* : ici, en microsocpie optique, la prolifération cellulaire est absente ou minime dans les glomérules. On ne retrouve ni nécrose fibrinoïde, ni croissant épithélial. La lésion caractéristique est un épaississement diffus, homogène des membranes basales glomérulaires. En immunofluorescence, les membranes basales sont bordées de dépôts réguliers, extramembraneux, d'IgG globulines, de C3 et de C1q. En microscopie électronique, l'aspect caractéristique de la glomérulonéphrite extramembraneuse est retrouvé avec présence de dépôts denses sur le versant épithélial de la membrane basale, encadrés par des expansions de la membrane basale, réalisant des aspects en massues. Plusieurs stades peuvent être décrits avec une inclusion progressive des dépôts au sein de la membrane basale.

Tableau 4.V Lésions rénales de lupus érythémateux disséminé observées chez 40 enfants.

	Nombre de cas	*p. 100*
Glomérulonéphrite mésangiale	7	17
Glomérulonéphrite segmentaire et focale	8	20
Glomérulonéphrite proliférative diffuse	11	28
Glomérulonéphrite extramembranaire	6	15
Lésions glomérulaires scléreuses	2	5
Absence de biopsie	7	17

3. Des corrélations anatomocliniques peuvent être établies

L'existence d'une protéinurie et d'une hématurie est très fréquente lorsque existent des lésions minimes focales ou mésangiales. Une protéinurie élevée, un syndrome néphrotique, une insuffisance rénale et une hypertension artérielle s'observent dans les glomérulonéphrites prolifératives diffuses. Plus rares sont les glomérulonéphrites extramembraneuses qui se manifestent surtout par une hypertension artérielle, mais aussi par une protéinurie avec syndrome néphrotique sans hématurie.

V. Diagnostic et frontières de la maladie

A. AU DÉBUT

Suivant la prédominance de tel ou tel symptôme, divers diagnostics seront évoqués, et rapportés à la maladie lupique par la mise en évidence des signes biologiques spécifiques. Ainsi, lorsque prédominent les signes articulaires, c'est un rhumatisme articulaire aigu ou une arthrite chronique juvénile qui sont parfois discutés. Un syndrome neurologique d'emblée comme une chorée peut égarer. Une anémie hémolytique, un purpura thrombopénique imposent, entre autres, la recherche d'un terrain lupique.

Le lupus discoïde, forme à la localisation cutanée, peut secondairement diffuser, en particulier après exposition solaire.

B. LE SYNDROME LUPIQUE NÉONATAL

Une littérature très abondante est apparue au cours de ces dernières années sur ce sujet [29]. Ce syndrome pose le problème de la transmission maternofœtale d'une pathologie auto-

immune maternelle, le couple mère/fœtus réalisant une situation quasiment expérimentale pour l'étude de l'induction passive d'une maladie chez le fœtus par transfert transplacentaire d'autoanticorps d'isotype IgG [10].

Le syndrome lupique néonatal s'exprime sous deux aspects : soit par des manifestations comportant un risque vital du fait d'une atteinte anatomique des tissus du cœur, soit par des manifestations transitoires dues à la présence des anticorps transmis comme des signes cutanés et/ou des cytopénies. Les signes cardiaques qui paraissent affecter plus fréquemment les garçons [24] réalisent le plus souvent des blocs congénitaux. Ce risque est particulièrement élevé chez les femmes ayant un taux élevé d'anticorps anti-Ro (SSA), qu'elles soient symptomatiques ou non [37]. Il a été montré que les tissus cardiaques de ces enfants contenaient une forte concentration d'antigène Ro (SSA) [46]. Le septum est fibreux et infiltré par des cellules inflammatoires mononucléées. Le sérum des mères de nouveau-nés atteints de blocs congénitaux réagit avec une protéine de poids moléculaire de 48 Kd [21] et une protéine de 50 Kd réagissant avec des anticorps anti-La (SSB) est plus abondante dans les tissus cardiaques de nouveau-nés [28]. Les autres manifestations, qu'elles soient cutanées, hématologiques, ou même systémiques [24], disparaissent en six mois environ. Les signes cutanés peuvent être favorisés par la photothérapie indiquée pour un ictère néonatal.

C. LIMITES NOSOLOGIQUES

Les limites nosologiques avec d'autres connectivites peuvent également être discutées chez l'enfant. Non pas tant les polyarthrites inflammatoires, les sclérodermies et les polydermatomyosites, dont le tableau clinique est généralement différent, que les connectivites mixtes (syndrome de Sharp) associant surtout des manifestations articulaires et un syndrome de Raynaud. Le diagnostic repose sur les manifestations biologiques qui montrent la présence d'un facteur antinucléaire dans le sérum à des taux très élevés parfois jusqu'au 1/1 000 000 donnant une fluorescence mouchetée qui révèle non pas la nature anti-ADN de cet anticorps mais sa nature anti-RNP. Le pronostic est variable, l'évolution peut se faire avec des atteintes viscérales. L'autonomie de ce syndrome est discutée par certains auteurs qui le considèrent comme une variante du LED.

Le LED peut également se développer sur certains terrains constitutionnels. La fréquence des déficits en IgA paraît plus élevée dans les LED que dans les populations normales. Cependant, il n'est pas possible d'affirmer si ces déficits sont secondaires à la maladie lupique en l'absence de contrôle antérieur à la maladie. La restauration d'un déficit en IgA au cours de la rémission permet dans ces cas d'affirmer cette hypothèse.

VI. Pronostic et évolution

Le pronostic du LED chez l'enfant est étroitement lié à l'existence d'une atteinte rénale. Catastrophique avant une utilisation des corticoïdes à dose suffisamment élevée, les courbes de survie indiquent 100 p. 100 de résultats favorables à 5 ans en l'absence d'atteinte rénale, et de 89 p. 100 s'il existe une atteinte rénale [1]. La *figure 4.2* indique notre expérience personnelle et montre clairement que le nombre de patients en poussée régresse avec le temps et devient nul après 5 ans, le nombre de lupus encore actifs est d'environ 25 p. 100 à 5 ans alors que le nombre de malades bien contrôlés atteint 75 p. 100.

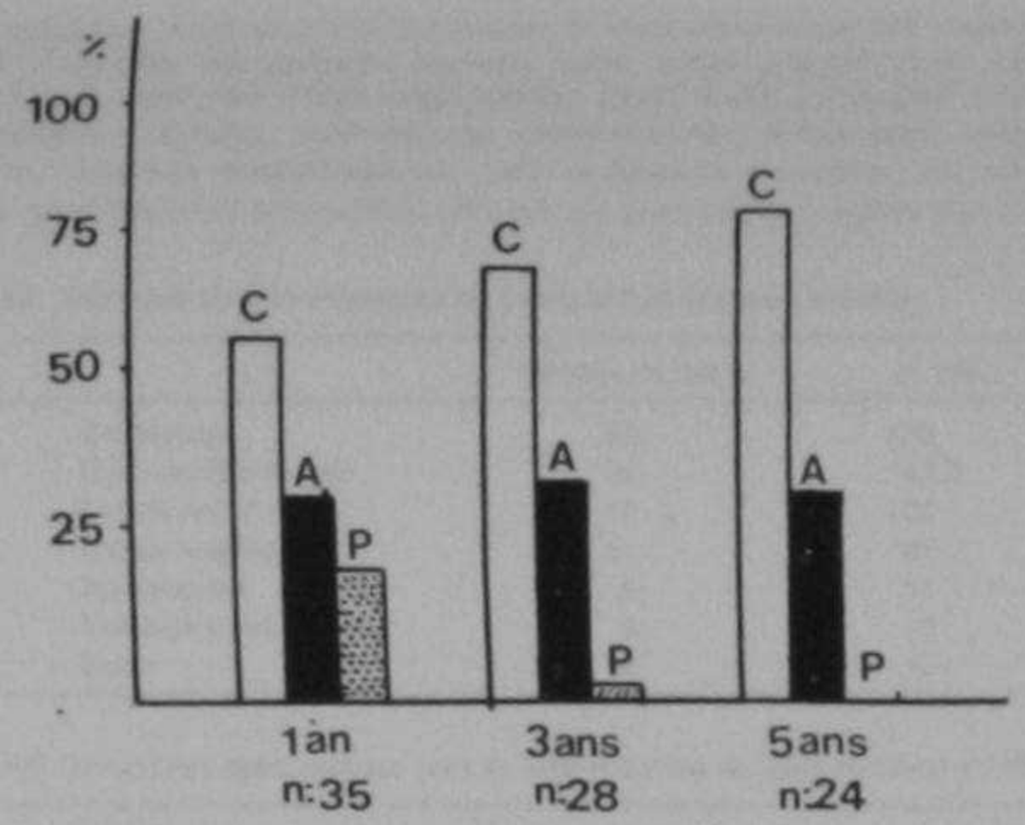


Figure 4.2 Evolutivité du LED au dernier examen chez 40 enfants. C : maladie contrôlée. A : maladie en activité. P : maladie en poussée.

Nos résultats sont tout à fait comparables à ceux d'autres séries récemment publiées *(tabl. 4.VI)*.

Tableau 4.VI Pronostic du lupus érythémateux disséminé.

	1981 Grande-Bretagne [7]	*1983 Etats-Unis [18]*	*1985 France (notre série)*
Recul moyen (années)	7,1	8,8	5,2
Nombre de cas	42	55	40
Maladie contrôlée	19 (45 %)	17 (31 %)	25 (68 %)
Activité modérée	12 (28 %)	21 (38 %)	11 (32 %)
Maladie en poussée	0	0	0
Décès	6 (14 %)	9 (16 %)	4 (10 %)
Perte de vue	5 (11 %)	8 (15 %)	0

L'existence d'une néphropathie initiale n'est pas obligatoirement péjorative. La guérison est possible avec des séquelles néphrologiques variables. La glomérulonéphrite proliférative diffuse est d'un pronostic médiocre alors que les glomérulonéphrites extramembranaires n'évoluent pas vers l'insuffisance rénale. Les biopsies itératives sont nécessaires afin de surveiller l'évolution et l'influence des décisions thérapeutiques.

La surveillance biologique permet de détecter un risque d'atteinte viscérale, avant même la survenue des signes cliniques. C'est l'abaissement du taux du C3 qui paraît le stigmate biologique devant faire redouter une poussée évolutive ou une localisation viscérale [40]. En revanche, la persistance d'anticorps anti-ADN n'a pas forcément de signification péjorative [9, 30].

Le décès survient surtout au cours de la première année d'évolution. Les causes en restent, par ordre de fréquence décroissante, l'atteinte rénale, les infections, l'atteinte neurologique, la défaillance cardiaque et l'insuffisance de surveillance médicale.

VII. Traitement

Il n'existe aucun traitement spécifique. Le but du traitement est de rompre le cercle immunologique responsable de l'auto-immunité. Il n'existe pas de protocole strict et les divers groupes pédiatriques spécialisés peuvent avoir une méthodologie variable. Il existe cependant des règles générales, adaptables à chaque cas particulier. Le traitement se devra non seulement d'être efficace, mais aussi de limiter les effets iatrogènes, malheureusement difficiles à éviter dans certains cas.

Les médicaments utilisés sont représentés essentiellement par les corticostéroïdes par voie générale. Les posologies sont plus élevées chez l'enfant que chez l'adulte, de l'ordre de 2 ou 3 mg/kg/24h de prednisone ou équivalent. La posologie sera régulièrement abaissée lorsqu'une rémission clinique et biologique (contrôlée sur la normalisation des activités liées aux composés du complément de préférence à celui des anticorps anti-ADN) sera obtenue. Un traitement discontinu, un jour sur deux, pourra être tenté, en raison de l'arrêt de croissance lié à la prescription continue de corticostéroïdes chez l'enfant. Il peut cependant favoriser la survenue de rechutes s'il est instauré trop précocement. Cette modalité d'administration ne s'envisage généralement qu'après au moins un an de traitement continu. La durée du traitement sera de plusieurs années dans la majorité des cas. Un régime diététique strictement désodé, hyperprotidique, hypoglucidique et contrôlé en calories permettra de limiter les complications « cushingoïdes » encore trop souvent observées au cours des corticothérapies au long cours.

Au cours des lupus d'activité modérée, certains préconisent l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens associés ou non à une corticothérapie modérée. Dans ces formes également, les antipaludéens de synthèse peuvent être proposés.

A l'opposé, dans les formes particulièrement graves, avec atteinte neurologique ou rénale sévère, certains utilisent des perfusions intraveineuses lentes de doses massives de corticoïdes (20 mg/kg de méthylprednisolone) [4, 11]. Ils doivent être utilisés avec prudence car des effets secondaires parfois importants ont été rapportés : troubles neuropsychiques transitoires, modifications métaboliques et immunologiques, variations tensionnelles et surtout des infections. Dans ces cas également, des échanges plasmatiques (EP) peuvent aider à passer un cap difficile [20]. En épurant l'organisme des complexes immuns pathogènes, les résultats immédiats peuvent être spectaculaires, en particulier au cours des atteintes neurologiques aiguës [8, 20]. Les EP ne sauraient néanmoins être poursuivis en dehors des périodes d'urgence viscérale étant donné leur lourdeur d'exécution et leurs risques propres. Ils sont toujours associés aux autres modalités thérapeutiques, en particulier au traitement corticoïde.

De nombreux traitements immunosuppresseurs sont proposés en association aux corticoïdes, en particulier en cas de localisation viscérale grave [7, 13, 18]. Les plus utilisés ont été la ciclophosphamide, le chlorambucil et l'azathioprine. Les deux premiers comportent des risques importants (stérilité, risques mutagènes) et nous leur préférons souvent le troisième. La ciclosporine A a été tentée chez l'adulte avec des résultats positifs [12]. Leur indication devra toujours être discutée car leurs effets secondaires ne sont pas négligeables.

Les *tableaux 4.VII* et *4.VIII* indiquent à titre d'exemple les modalités thérapeutiques utilisées chez les 40 patients étudiés dans notre groupe. Les complications de ces thérapeutiques sont loin d'être négligeables *(tabl. 4.IX)*. La plupart sont en relation avec la corticothérapie : obésité, ostéoporose, ostéonécrose, tassements vertébraux, troubles de croissance, opacités cristalliniennes. Les vergetures cutanées, en elle-mêmes tout à fait bénignes, sont particulièrement mal tolérées au plan psychologique par ces patients.

Tableau 4.VII Traitement chez 40 enfants atteints de lupus érythémateux disséminé.

	Nombre de cas	*p. 100*
Corticoïdes	40	100
Hydroxychloroquine	19	47,5
Chlorambucil	12	30
Cyclophosphamide	11	27,5
Azathioprine	6	15
Echange plasmatique	6	15
Bolus	6	15

Tableau 4.VIII Associations thérapeutiques chez 40 enfants atteints de lupus érythémateux disséminé.

	Nombre de cas	*p. 100*
Corticoïdes	12	30
Corticoïdes + APS*	7	17,5
Corticoïdes + IMMS**	9	22,5
Corticoïdes + APS* + IMMS**	12	30

* APS : antipaludéen de synthèse
** IMMS : immunosuppresseur

Tableau 4.IX Complications thérapeutiques chez 40 enfants atteints de lupus érythémateux disséminé.

	Nombre de cas	*p. 100*
Syndrome cushingoïde	36	90
Ostéoporose	23	57,5
Obésite	22	55
Anomalies de croissance*	17	48,5
Cytopénie	19	47,5
Ostéonécrose	5	12,5
Rétinotoxicité	4	10
Tassement vertébral	2	5
Opacité cristallinienne	2	5
Cystite hémorragique	2	5
Infections (dont 13 sévères)	94	5

* sur 35 malades.

Il n'y a pas de règle pour indiquer l'arrêt de la thérapeutique. Curieusement, il n'existe pas à notre connaissance dans la littérature de données indiquant le pourcentage de cas suivis suffisamment longtemps dans lesquels toute thérapeutique a pu être arrêtée et combien de ces patients peuvent un jour mener une vie absolument normale.

La maladie lupique, comme toute maladie chronique au long cours, entraîne chez l'enfant et son entourage, dans bien des cas, de sérieuses perturbations psychologiques. Celles-ci sont liées à la fois à la maladie elle-même, et aux effets thérapeutiques, notamment à l'obésité encourue sous corticoïdes. Il faudra que s'établisse une confiance absolue entre le médecin, le malade et sa famille. La prise en charge d'une telle affection ne peut, à notre avis, s'établir de façon efficace qu'au sein d'une équipe rompue aux problèmes des maladies chroniques au long cours chez l'enfant.

Le LED reste une maladie sévère malgré l'amélioration indiscutable du taux de survie sous un traitement bien conduit et surveillé.

Remerciements. *Nous remercions A. Dabezies, Y. de Prost, G. Lenoir, P. Niaudet pour l'étude du dossier de certains de leurs patients.*

BIBLIOGRAPHIE

1. Abeles M, Inman JD, Weistein A *et al.* Systemic lupus erythematosus in the younger patients : survival studies. J Rheumatol 1980 ; 7 : 4.
2. Arnett FC, Hamilton RG, Reveille JD *et al.* Genetic studies of Ro (SSA) and La (SSB) autoantibodies in families with systemic lupus erythematosus (SLE) and primary Sjögren syndrome (SS). Arthritis Rheum 1988 ; 31 : S20 (abstract 50).
3. Bacri JL. Lupus érythémateux avec atteinte rénale. Corrélations anatomo-cliniques. Evolution. Séminaire de néphrologie pédiatrique. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris 2-3 avril 1979.
4. Barron KS, Person DA, Brewer EJ *et al.* Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. J Paediatr 1982 ; 101 : 137.
5. Bernstein ML, Salusinski-Sternbach M, Bellefleur M. Thrombotic and hemorragic complications in children with the lupus anticoagulant. Am J Dis Child 1984 ; 38 : 1132-5.
6. Bresnihan B, Oliver M, Grigor R *et al.* Brain reactivity of lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus with and without cerebral involvement. Clin Exp Immunol 1977 ; 30 : 333.
7. Caiero F, Michelson FM, Bernstein R *et al.* Systemic lupus erythematosus in childhood. Ann Rheum Dis 1981 ; 40 : 325-31.
8. Courillault G, Gouyon TB, Chalopin JM *et al.* Intérêt des échanges plasmatiques lors des complications neurologiques du lupus érythémateux disséminés chez l'enfant. Arch Fr Pediatr 1985 ; 42 : 41-3.
9. Davis P, Percy JS, Rusell A. Correlation between levels of DNA antibodies and clinical disease activity in SLE. Ann Rheum Dis 1977 ; 36 : 157.
10. De Swiet M. Maternal autoimmune disease and the fetus. Arch Dis Child 1985 ; 60 : 794-7.
11. Fessel WJ. Megadose corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1980 ; 7 : 486.
12. Feutren G, Guerin S, Chatenoud L *et al.* The effects of ciclosporin in twelve patients with severe systemic lupus. *In* : Schindler RM, ed. Cyclosporin in autoimmune diseases. Berlin : Springer-Verlag, 1985 : 366-72.
13. Fish AJ, Blau EB, Westera NG *et al.* Systemic lupus erythematosus within the first two decades of life. Am J Med 1977 ; 62 : 99.
14. Fox RJ Jr, McCuistrion CH, Schoch ED. Systemic lupus erythematosus association with previous neonatal lupus erythematosus. Arch Dermatol 1979 ; 115 : 340.
15. Garin EH, Donelly WH, Fennell RS III *et al.* Nephritis in systemic lupus erythematosus in children. J Pediatr 1976 ; 89 : 366.
16. Gazengel C, Prieur AM, Jacques C *et al.* Antobody induced von Willebrand syndrome. Inhibition of VIII VWP and VIII AGN with staring of VIII ANF by the autoantibody. Am J Hematol 1978 ; 5 : 355.
17. Girardet JP, Fontaine JL. Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant. A propos de 13 observations. Rev Pediatr 1978 ; 14 : 39.
18. Glidden RS. Systemic lupus erythematosus in childhood. Clinical manifestations and improved survival in 55 patients. Clin Immunol Immunopathol 1983 ; 29 : 196.
19. Habib R, Levy M. Contribution of immunofluorescence microscopy to the classification of glomerular diseases. *In* : Kincaid-Smith P, ed. Progress in glomerulonephritis, New York, John Wiley and Sons, 1979 : 189.

20. Johannesen A, Guttebergs J, Husby G. Plasma exchange in the treatment of severe, childhood onset SLE. Acta Paediatr Scand 1982 ; 71 : 347.
21. Karp SW, Roubey RAO, Winchester RJ *et al.* Recognition of a 48 Kd component by sera from mothers of offspring with congenital heart block (CCHB) in Western blot analysis. Arthritis Rheum 1988 ; 31 : S66 (abstract B40).
22. Kaskow RA, Masi AT. Age, sex and race effects on mortality from systemic lupus erythematosus in the United States. Arthritis Rheum 1978 ; 21 : 273-84.
23. Lee SL, Motti AB. Disorders of hemostatic function in patients with systemic lupus erythematosus. 1975 ; 4 : 21.
24. Lee LA, Weston WL. New findings in neonatal lupus syndrome. Am J Dis Child 1984 ; 138 : 233.
25. Lehman TJA, Curd JG, Zwaifler NJ *et al.* The association of antinuclear antibodies, antilymphocyte antibodies and C4 activation among the relatives of children with systemic lupus erythematosus. Preferential activation of complement in sisters. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 556.
26. Lehman TJA, Harley JB, Silverman E *et al.* Maternal antibodies to SSA/Ro correlate with early age of onset and with sex in childhood SLE. Arthritis Rheum 1988 ; 31 : S93 (abstract C78).
27. Levinsky RJ, Harvey BAM, Roberton DM *et al.* A polymorph bactericidal defect and lupus like syndrome. Arch Dis Child 1981 ; 51 : 382.
28. Litsey SE, Noonan JA, O'Connor WN *et al.* Maternal connective tissue disease and congenital heart block : demonstration of immunoglobulin in cardiac tissu. N Engl J Med 1985 ; 312 : 98-100.
29. Lockshin MD, Bonfa E, Elkon F *et al.* Neonatal lupus risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1988 ; 31 : 697-701.
30. Manent-Ducreuzet CH, Margulis Y, Kahn MF. Comparaison de la gravité et du taux d'anticorps anti-ADN natif dans le lupus érythémateux disséminé. Les lupus sérodiscordants. Rev Rhum 1981 ; 48 : 705.
31. Meislin AG, Rothfield N. Systemic lupus erythematosus in childhood. Analysis of 42 cases, with comparative data on 200 adult cases followed concurrently. Pediatr 1968 ; 42 : 37.
32. Moretta A, Mingari MC, Santoli D *et al.* Human T lymphocyte subpopulations : alterations in systemic lupus erythematosus. Scand J Immunol 1979 ; 10 : 223.
33. Morris MC, Cameron JS, Chantler C *et al.* Systemic lupus erythematosus with nephritis. Arch Dis Child 1981 ; 56 : 779.
34. Morris DG, Colon AR, Stickler GD. Systemic lupus erythematosus in children. The complex problems of diagnosis and treatment encountered in 101 such patients as the Mayo clinic. Clin Pediatr 1977 ; 16 : 774.
35. Ortiz Nuv C, Leroy EC. The coincidence of Klinefelter's syndrome and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1969 ; 12 : 241-6.
36. Peltier AP. Déficits immunitaires, auto-immunité et maladies systémiques. *In* : Kahn MF, Peltier AP, eds. Maladies dites systémiques. Paris : Flammarion-Médecine-Sciences, 2e ed, 1985 ; 572-92.
37. Ramsey-Goldman R, Hoh D, Deng JS *et al.* Anti SSA antibodies and foetal outcome in maternal systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1986 ; 29 : 1269-73.
38. Reidenberg MM, Levy M, Drayer DE *et al.* Acetylation phenotype in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1980 ; 23 : 569-70.
39. Scherak O, Smolen JS, Mayr WR. HLA DRw3 and systemic lupus erythematoeus. Arthritis Rheum 1980 ; 23 : 294-7.
40. Singsen BH, Bernstein BH, King KK *et al.* Systemic lupus erythematosus in childhood correlations between changes in disease activity and serum complement levels. J Pediatr 1976 ; 89 : 358.
41. Singsen BH, Fishman L, Hanson V. Antinuclear antibodies and lupus like syndromes in children receiving anticonvulsants. Pediatrics 1976 ; 57 : 529.
42. Tan EM, Cohen AS, Fries JF *et al.* Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 1271-7.
43. Tejani A, Nicastri AD, Chon-Juo Chen. Lupus nephritis in black and hispanic children. Am J Dis Child 1983 ; 137 : 481.
44. Wallace C, Schaller JG, Emery H *et al.* Prospective study of childhood systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1978 ; 21 : 599.
45. Walravens PA, Chase HP. The prognosis of childhood systemic lupus erythematosus. Am J Dis Child 1976 ; 130 : 929.
46. Wolin SL, Steitz JA. The Ro small cytoplasmic protein and its binding site on the Ro RNA's. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 1996-2000.
47. Zvaifler NJ, Bluestein HG. The pathogenesis of central nervous system manifestation of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 286-5.

CHAPITRE 5

Dermatomyosite de l'enfant

Robert Dumas*, Franck Rejou*

La dermatomyosite est une vascularite de la peau et des muscles. Bohan et Peter considèrent que le diagnostic est certain si les lésions cutanées caractéristiques sont associées à une atteinte musculaire symétrique des racines des membres, une élévation des enzymes musculaires, des anomalies électromyographiques et des lésions inflammatoires ou nécrotiques des muscles [1].

La maladie est probable si les lésions cutanées ne sont associées qu'à deux des critères précédents. La polymyosite, beaucoup plus rare chez l'enfant, ne comporte pas de signes cutanés.

I. Épidémiologie

Si l'on associe les cas de dermatomyosite et de polymyosite, on dénombre aux Etats-Unis 1 à 7 nouveaux cas par an et par million d'habitants [2]. Chez les enfants vivant aux Etats-Unis, la dermatomyosite est 10 à 20 fois plus fréquente que la polymyosite [3]. La *maladie* est plus fréquente de 4 à 5 ans et de 45 à 64 ans. La prédominance féminine est connue et, dans une étude multicentrique réalisée aux Etats-Unis, la fréquence était de 62 filles pour 28 garçons [4]. Chez l'adulte, la dermatomyosite est souvent révélatrice d'une affection maligne. C'est exceptionnellement le cas chez l'enfant bien que l'on ait décrit des dermatomyosites de l'enfant associées à des hémoréticulopathies [5, 6], à une tumeur de l'ovaire [7] ou à un neuroblastome [8].

* Hôpital Saint-Charles, Service de pédiatrie, rue Auguste Broussonnet, 34000 Montpellier.

II. Physiopathologie

La dermatomyosite est une maladie vasculaire diffuse intéresssant les petites artères, les capillaires et les veinules du tissu conjonctif de la peau, des muscles, du tube digestif [9, 10]. Les lésions siègent initialement dans l'endothélium vasculaire, comme l'ont montré les études en microscopie électronique [10-12]. Les cellules endothéliales contiennent des structures réticulotubulaires, puis subissent un gonflement cytoplasmique. Une prolifération endothéliale des artérioles et des capillaires est commune avec des phénomènes d'oblitération ou de thrombose [9-12]. Les lésions des fibres musculaires, les calcifications sous-cutanées, les lésions digestives pourraient être secondaires à la maladie vasculaire et d'origine ischémique [13]. L'origine de cette affection reste encore mystérieuse. On a insisté sur les anomalies immunologiques de la dermatomyosite de l'adulte et de l'enfant [14]. La fréquence d'HLA B8 est significativement élevée chez les enfants nord-américains atteints de dermatomyosite, mais cette prédisposition génétique n'apparaît pas chez les enfants de race noire ou les enfants sud-américains [14, 15]. Il existe aussi [16, 17] une prédisposition des enfants porteurs de DR3 pour la dermatomyosite. On sait que les antigènes B8 et DR3 sont souvent associés à des maladies auto-immunes comme la dermatite herpétiforme, la myasthénie, le diabète sucré, le syndrome de Sjögren, la maladie d'Addison ou la maladie de Basedow [14].

Chez l'adulte atteint de dermatomyosite ou de polymyosite, on a mis en évidence, par inhibition de la fixation du complément, un anticorps actif sur un antigène nucléaire extrait du thymus de veau, ou Mi [18]. Il s'agit en fait d'une famille d'anticorps dont les plus communs sont les anti-Jo1 (présents chez 18 p. 100 des adultes atteints de polymyosite), l'anti-rRNP, l'anti-PM-Scl (ou anti-PM1), l'anti-PM2, l'anti-ku [19]. L'anticorps anti-Jo1 est volontiers associé au HLA DR3 [20], ou à une pneumopathie interstitielle [21] et inhibe l'histidine ARNt synthétase [22]. Les études réalisées chez l'enfant sont moins concluantes. Dans une étude réalisée chez 89 enfants atteints de dermatomyosite [23], on a retrouvé une augmentation significative, par rapport aux enfants témoins, de la fréquence des sujets porteurs d'anticorps antinucléaires (ANA) et des anticorps anti-PM1 (ou anti PM-Scl). Dans une autre étude [24], réalisée chez 14 enfants, la recherche d'anti-Jo1 s'est révélée toujours négative. Il n'est donc pas possible d'assimiler les résultats obtenus dans la dermatomyosite et la polymyosite de l'adulte avec ceux de la dermatomyosite de l'enfant [24]. Dans la dermatomyosite de l'enfant, le taux du complément sérique est normal, bien que l'on trouve en quantité anormale dans le sérum des dérivés de C3d [14]. On n'a pas mis en évidence d'anomalies dans la proportion des T auxiliaires ou des T suppresseurs [25], bien que le taux des lymphocytes T ait été trouvé abaissé chez 3 enfants atteints de dermatomyosite [26]. La prolifération lymphoblastique en présence de phytohémagglutinine (PHA), de concanavaline A (Con A) et d'antigène musculaire est normale [27]. On a retrouvé, chez l'adulte atteint de dermatomyosite, une lymphocytotoxicité contre les fibres musculaires de poulet [28], mais cette recherche s'est révélée négative chez l'enfant [27]. Enfin, l'activité cytotoxique, dépendante d'un anticorps, des cellules mononucléées de l'enfant atteint de dermatomyosite est normale, tandis que l'activité cytotoxique naturelle (activité des cellules tueuses NK) est diminuée [29].

L'ensemble de ces résultats, très discordants et différents de ceux observés dans la dermatomyosite de l'adulte, ne plaide pas en faveur d'une origine immunologique de cette maladie. La nature des lésions endothéliales observées pourrait suggérer une origine infectieuse, en particulier virale [30]. Le rôle du virus Coxsackie est discuté depuis plusieurs années. Des études anciennes [31-33] ont permis d'isoler des virus Coxsackie dans les selles des malades atteints de dermatomyosite et d'observer une positivation des taux des anticorps

neutralisant ou fixant le complément. Dans un travail récent [30], on a observé la fréquence, chez les enfants atteints de dermatomyosite, d'une élévation des anticorps neutralisants contre les Coxsackies B2 et B4. De plus, des syndromes voisins de la dermatomyosite sont observés chez la souris [34] ou le chien [35] contaminés par certaines souches de virus Coxsackie.

III. Aspects cliniques

Le mode de début de la maladie peut être aigu avec de la fièvre, une éruption, des myalgies, des troubles de la déglutition. Il est souvent insidieux – en quelques semaines ou mois – et se traduit alors par une fatigabilité musculaire. A la phase d'état, la maladie comporte souvent des signes généraux *(tabl. 5.1)* comme une asthénie, de la fièvre, un amaigrissement.

Tableau 5.I. Caractéristiques de la dermatomyosite infantile. A propos de 10 cas observés à la Clinique des maladies des Enfants de Montpellier de 1958 à 1982.

Sexe	7 garçons/3 filles
Mode de début	6 fois aigu/4 fois progressif
Fièvre	7/10
Altération de l'état général	9/10
Œdème lilacé périorbital	6/10
Atteinte musculaire	10/10
Forme évoluant en une seule poussée	3/10
Evolution vers la guérison sans séquelles	4/10
Calcinose	4/10

A. SIGNES CUTANÉS

Ils comportent dans la majorité des cas un érythème lilas périorbitaire difficile à distinguer des lésions du lupus érythémateux disséminé *(fig. 5.1)*. Aux faces d'extension des articulations, on observe une atrophie épidermique, des télangiectasies et des zones hyperpigmentées. Parfois, sur les faces d'extension des articulations métacarpophalangiennes, on observe un érythème verruqueux hyperkératosique (signe de Gottron). Une infiltration œdémateuse du derme et de l'hypoderme, de consistance ferme et élastique, intéresse souvent le visage, le cou et les parties distales des membres. Une photosensibilisation des lésions cutanées est possible. Des lésions de vascularite diffuse avec des ulcérations digitales ou de la muqueuse buccale sont observées comme dans le lupus érythémateux. L'évolution des lésions cutanées est dissociée de celle des signes musculaires. L'infiltration œdémateuse diminue sous l'effet du traitement, mais les lésions du visage et des faces d'extension des articulations – en particulier des mains – persistent pendant des mois.



Figure 5.1 Lésions du visage au cours de la dermatomyosite.

B. CALCIFICATIONS SOUS-CUTANÉES

Il s'agit d'une complication fréquente, rencontrée dans 40 à 70 p. 100 des cas [37]. Leur détection précoce est possible par étude scanographique [38]. Il est possible qu'elles soient favorisées par un traitement trop tardif [39]. Elles sont surtout rencontrées dans les formes prolongées et sévères. Elles siègent souvent au point de pression (coude, genoux) et peuvent entraîner une limitation des mouvements articulaires. Leur extension à des segments entiers de membre est très invalidante. Des phénomènes inflammatoires d'allure pseudo-infectieuse peuvent précéder l'évacuation d'une calcification sous-cutanée *(fig. 5.2)*.

C. ATTEINTE MUSCULAIRE

Elle est proximale et symétrique. Elle s'exprime souvent en premier lieu au niveau de la ceinture pelvienne, par une difficulté à monter les escaliers. Les chutes sont fréquentes chez le jeune enfant. L'examen de l'enfant objective le déficit musculaire de la ceinture pelvienne avec une démarche dandinante, une tendance à l'hyperlordose, une difficulté à passer de la position couchée à la position assise ou debout. L'aspect clinique est voisin d'une dystrophie musculaire progressive. Le déficit porte aussi sur la ceinture scapulaire, la musculature cervicale, puis devient généralisé. L'évaluation de la force musculaire, par testing restera tout au long de la maladie un des critères les plus importants de surveillance.

L'atteinte des muscles pharyngolaryngés et de la musculature œsophagienne est un critère de gravité. L'apparition de troubles de la déglutition des liquides, une raucité de la voix, une dysphagie sont annonciateurs d'une forme sévère. L'atteinte de la musculature œsophagienne se verrait dans environ 50 p. 100 des dermatomyosites de l'enfant si on la recherche par un transit œsophagien en montrant l'accumulation de la baryte dans le pharynx et l'anormalité de la motilité œsophagienne [14].



Figure 5.2 Calcifications sous-cutanées de la cuisse au cours d'une dermatomyosite évoluant depuis 2 ans.

Naturellement, l'atteinte de la musculature respiratoire va conditionner la présence d'anomalies ventilatoires, bien mises en évidence par une exploration fonctionnelle qui montre un syndrome restrictif dans 80 p. 100 des cas environ [14]. Cependant, l'atteinte viscérale – quoique rare – est possible au cours de la dermatomyosite.

Chez l'adulte, une pneumopathie interstitielle est détectable dans la moitié des cas, soit par des explorations ventilatoires qui montrent un bloc alvéolocapillaire, soit par des images radiologiques évocatrices d'une fibrose pulmonaire aux bases [40]. L'atteinte pulmonaire existe chez l'enfant [14, 41] et peut conduire à des complications aiguës comme un emphysème sous-cutané ou un pneumothorax [40, 41].

L'atteinte cardiaque se traduit avant tout par des anomalies électrocardiographiques, comme une hypertrophie ventriculaire gauche, des troubles de repolarisation, un bloc de branche. Elle se voit dans plus de 50 p. 100 des cas [14]. L'évolution électrocardiographique est le plus souvent favorable sous corticothérapie avec normalisation du tracé, alors que, chez l'adulte, des morts subites sont observées [42].

L'atteinte digestive est relativement fréquente. Un trouble de l'absorption du D-xylose [24] ou de la cortisone [13] été rapporté. Les épisodes de diarrhée, les hémorragies digestives, les complications abdominales aiguës (perforations digestives) sont en rapport avec les lésions de vascularite, étendues au tube digestif [9, 12, 43].

L'atteinte ophtalmologique se manifeste par des anomalies du fond d'œil, exceptionnellement une atrophie optique avec baisse de l'acuité visuelle. On a insisté sur l'aspect cotonneux (« coton wool ») des lésions de la rétine qui correspondrait à des lésions occlusives des petits vaisseaux rétiniens ou à des lésions des fibres nerveuses [44, 45].

IV. Diagnostic

Le diagnostic de dermatomyosite, avant tout clinique, est en règle relativement facile. Les signes biologiques sont inconstants et non spécifiques : la vitesse de sédimentation est souvent modérément augmentée. On peut observer des anomalies de la formule sanguine, comme une anémie et une hyperleucocytose. Rappelons que le taux du complément est normal dans cette maladie. La présence d'anticorps antinucléaires donnant une fluorescence mouchetée est possible. Il ne s'agit pas d'anticorps anti-ADN natif et la recherche d'anti-RNP et d'anti-Sm serait négative [23]. Il n'y a pas de corrélation entre la présence de ces anticorps et la durée ou la sévérité de la maladie [23]. L'augmentation des taux sériques des enzymes musculaires n'est pas constante, mais très fréquente. Elle porte sur la créatine kinase (CK), la pyruvate kinase (PK), l'aldolase, la lacticodéshydrogénase (LDH), l'aspartate aminotransférase (AST ou SGOT), l'alanine aminotransférase (ALT ou SGPT). Elle évolue parallèlement aux signes musculaires et se normalise sous traitement.

A. ÉTUDE ÉLECTROMYOGRAPHIQUE

Elle n'est pas spécifique de la maladie. On doit la réaliser sur les muscles dont la force est diminuée. On observe une activité électrique spontanée pendant le repos musculaire comme dans les dystrophies musculaires, ainsi qu'un recrutement anormalement élevé de l'activité des unités motrices pour un effort musculaire modéré. Un appauvrissement des unités motrices est observé comme dans la dystrophie musculaire progressive. La présence de décharges de haute fréquence, de basse amplitude et de forme bizarre est évocatrice *(fig. 5.3)*.

B. BIOPSIE MUSCULAIRE

Elle n'est pas systématique et reste réservée aux formes qui posent un problème diagnostique difficile. On s'efforce de la réaliser sur un muscle dont la force motrice est diminuée, qui n'a été l'objet d'aucune injection médicamenteuse ni d'aucune étude électromyographique. En microscopie optique, l'atteinte histologique est inconstante. Les fibres de type I et II sont également atteintes [46]. On peut mettre en évidence des fibres musculaires atrophiques remplacées par de la graisse ou des anomalies plus discrètes avec une perte des myofibrilles ou une position centrale des noyaux. Des lésions vasculaires et des infiltrats interstitiels lymphoplasmocytaires sont visibles. En microscopie électronique, les lésions des endothéliums vasculaires (voir plus haut) sont évocatrices, quoique non caractéristiques.

C. CAPILLAROSCOPIE

Elle a été proposée comme une aide au diagnostic en montrant des lésions des capillaires unguéaux qui sont considérablement élargis [47].

Le diagnostic d'une dermatomyosite est parfois difficile. Les atteintes musculaires aiguës ou chroniques – sans manifestations cutanées – peuvent poser un problème de diagnostic avec les polymyosites. C'est le cas des myosites virales aiguës qui sont résolutives en 1 à 4 semaines [48] et sont accompagnées d'une positivation de la sérologie de l'influenza A ou B

Un syndrome voisin de la dermatomyosite a été observé au cours des hypogammaglobulinémies comportant une atteinte cutanée et musculaire [49-51]. La connectivite mixte, ou syndrome de Sharp, comporte parfois une symptomatologie avec une atteinte cutanée et musculaire. Cependant, la nature des anticorps antinucléaires rencontrés dans cette maladie (anti-RNP) est évocatrice.



Figure 5.3 Electromyogramme d'un muscle lésé au cours de la dermatomyosite.

V. Évolution

La dermatomyosite de l'enfant non traitée est une maladie sévère qui entraînait autrefois un tiers de décès, un tiers d'invalidité sévère et un tiers de guérison avec une force musculaire proche de la normale [52, 53]. L'utilisation de la corticothérapie a réduit la mortalité de 30 à 7 p. 100 [3, 54, 55]. L'évolution sous traitement est variable. Les formes évolutives ont été l'objet de classifications multiples [9, 12, 47, 56]. Dans un travail récent, Spencer [56] décrit l'évolution de 33 enfants traités par corticothérapie [40]. Un quart des patients a présenté une seule poussée évolutive (forme monocyclique) durant moins de 2 ans. Un quart des enfants a réalisé plusieurs poussées évolutives entrecoupées de rémissions (forme polycyclique). Un enfant sur deux environ a présenté une forme persistante pendant plus de 2 ans. Les rechutes de la maladie peuvent survenir après une longue rémission, atteignant parfois 8 ans [57]. Spencer-Green [47] puis Crowe [12] avaient auparavant tenté de distinguer des formes évolutives en fonction de la présence ou de l'absence d'ulcérations de la peau et du tube digestif. C'est ainsi que Crowe [12] décrit quatre évolutions possibles : une forme « limitée » où les manifestations cutanées et musculaires sont corticosensibles et où l'évolution ne dépasse pas 1 an, une forme « ulcérative » avec des ulcérations cutanées et des manifestations digestives correspondant à des ulcérations de la muqueuse, une forme chronique non ulcérative où la force musculaire reste limitée, avec des ankyloses musculaires et de nombreuses calcifications, enfin une forme de polymyosite où manquent les lésions cutanées.

Cette classification a l'intérêt d'isoler les formes comportant des séquelles ostéoarticulaires et des calcifications souvent invalidantes. Il faut signaler aussi que l'on avait isolé, il y a déjà longtemps, une forme fulminante, létale de la dermatomyosite de l'enfant [9].

VI. Traitement

Nous avons vu que la corticothérapie a modifié l'évolution de la maladie. Elle reste le traitement initial de toute dermatomyosite. Les doses et la durée du traitement sont difficiles à fixer avec précision et doivent être modulées sur l'évolution de la maladie, qui reste capricieuse. Une corticothérapie de courte durée (6 mois) avec des doses faibles (1 à 1,5 mg/kg/24 h de prednisone) a été proposée récemment [58, 59]. Ce mode de traitement paraît indiqué pour les formes monocycliques, non compliquées. Les enfants qui présentent une maladie vasculaire plus sévère, en particulier des ulcérations cutanées ou digestives, recevront une corticothérapie administrée d'abord par voie intraveineuse en 3 injections journalières à la dose de 2 mg/kg/24 h d'équivalent prednisone. La corticothérapie sera ensuite administrée par voie orale, d'abord en doses fractionnées puis en dose journalière unique. Elle sera prolongée au moins 1 an. On surveillera la force musculaire et l'ensemble des enzymes musculaires, qui devront se normaliser [13]. Les complications d'une telle corticothérapie sont nombreuses : prise de poids, hypertension artérielle, glaucome, cataracte cortisonique, arrêt de croissance, tassements vertébraux *(fig. 5.4)*, fractures ostéonécrose osseuse. La myopathie cortisonique est parfois difficile à distinguer des signes propres de la maladie. Elle s'améliore à la réduction des doses de corticothérapie et n'intéresse que les fibres de type I sur la biopsie musculaire [86]. Celle-ci, si elle est utile au diagnostic de myopathie cortisonique, n'a pas d'intérêt dans la surveillance du traitement puisque les signes d'inflammation peuvent persister après la guérison clinique de la maladie [60]. L'utilisation des immunosuppresseurs dans les formes corticorésistantes ou présentant des signes majeurs d'intoxication cortisonique a été proposée. Le méthotrexate (par voie orale ou intraveineuse) a été utilisé [61-63] ainsi que l'azathioprine [63, 64] en association à une forte corticothérapie. Il est difficile d'apprécier l'activité de ces traitements associés qui exposent aux ennuis des immunosuppresseurs : zona, stomatite, leucopénie, susceptibilité accrue aux infections bactériennes, atteinte hépatique.



Figure 5.4 Lésions vertébrales attribuées à la corticothérapie, avec image de lithiase rénale, au cours d'une dermatomyosite évoluée, après trois rechutes.

L'utilisation des plasmaphérèses est d'interprétation difficile puisque les observations publiées comportaient des traitements associés avec du chloraminophène [65] ou de l'azathioprine [66]. Plus récemment, la ciclosporine a été utilisée dans la dermatomyosite de l'adulte en association à une corticothérapie [67, 68]. Ces traitements sont encore du domaine de l'expérimentation.

Il reste à préciser que les lésions cutanées qui ont résisté à une corticothérapie par voie générale et locale ont pu bénéficier d'un traitement par hydrochloroquine à la dose de 7 mg/kg/24 h [14].

Naturellement, une kinésithérapie est indispensable dès que le taux des enzymes musculaires est revenu à la normale. Il faut lutter contre les rétractions musculaires et l'ankylose articulaire par une kinésithérapie passive et des postures. On tentera de s'opposer aux méfaits de la corticothérapie en utilisant un traitement vitaminique D et une supplémentation calcique et en prévenant les infections (varicelle).

BIBLIOGRAPHIE

1. Bohan A, Peter JB, Bowman R. A computer assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. Medicine 1977 ; 56 : 255.
2. Medsger TA, Dawson WN, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. Am J Med 1970 ; 48 : 715-23.
3. Hanson V. Dermatomyositis, scleroderma and polyarthritis nodosa. Clin Rheum Dis 1976 ; 2 : 445-67.
4. Friedman JM, Pachman LM, Maryjowski MC *et al.* Immunogenetic studies of juvenile dermatomyositis. HLA antigens in patients and their families. Tissue Antigens 1983 ; 21 : 45-9.
5. Urbach E. Dermatomyositis, pseudoleukemia. Arch Derm Syphiligr 1950 ; 162 : 28.
6. Evans FJ, Hilton JHB. Polymyositis associated with acute monocytic leukemia. Can Med Assoc J 1964 ; 91 : 1272.
7. Bessot M, Maury G, Barrucaud D. Dermatomyosite évoluant parallèlement à une tumeur de l'ovaire et à ses métastases. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1970 ; 77 : 430.
8. Kalmanti M, Athanasiou A. Neuroblastoma occurring in a child with dermatomyositis. Am J Pediatr Hematol Oncol 1985 ; 7 : 387-8.
9. Banker BQ, Victor M. Dermatomyositis (systemic angiopathy) of childhood. Medicine 1966 ; 56 : 261.
10. Carpenter S, Karpati G, Rothman S *et al.* The childhood type of dermatomyositis. Neurology 1976 ; 26 : 952.
11. Banker BQ. Dermatomyositis of childhood : ultrastructural alterations of muscle and intramuscular blood vessels. J Neuropathol Exp Neurol 1975 ; 33 : 46.
12. Crowe WE, Bove KE, Levinson JE. Clinical and pathogenic implications of histopathology in childhood polydermatomyositis. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 126.
13. Bowyer SL, Clark RAF, Ragsdale CG *et al.* Juvenile dermatomyositis : histological findings and pathogenic hypothesis for the associated skin changes. J Rheumatol 1986 ; 13 : 753.
14. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis. Pediatr Clin North Am 1986 ; 33 : 1097-117.
15. Pachman LM, Potter E, Gonote C *et al.* Increased frequency of HLA B8 in patients with juvenile dermatomyositis. Lancet 1977 ; II : 567-8.

16. Pachman LM, Maryjowski MC, Friedman JM *et al.* Immunogenetic studies in juvenile dermatomyositis (JDMS). II : Increased occurence of HLA-B8, DRw3 and their relation to PM1 and other autoantibodies. Arthritis Rheum 1980 ; 23 : 728.
17. Friedman JM, Pachman LM, Maryjowski MC *et al.* Immunogenetic studies of juvenile dermatomyositis : HLA-DR antigen frequencies. Arthritis Rheum 1983 ; 26 : 214.
18. Reichlin M, Arnett FC Jr. Multiplicity of antibodies in myositis sera. Arthritis Rheum 1984 ; 27 : 1150.
19. Mimori T, Akizuki M, Yamagata H *et al.* Characterization of a high molecular weight acidic nuclear antigen recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis scleroderma overlap. J Clin Invest 1981 ; 68 : 611.
20. Arnett FC, Hirsch TJ, Bias WB *et al.* The Jo-1 antibody system in myositis : relationships to clinical features and HLA. J Rheumatol 1981 ; 8 : 925.
21. Yoshida S, Akizuki M, Mimori T *et al.* The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue diseases, a marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. Arthritis Rheum 1983 ; 26 : 604-11.
22. Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J *et al.* Myositis-specific Jo-1 antibody inhibits histidine tRNA synthetase. Arthritis Rheum 1983 ; 26 : S9.
23. Pachman LM, Friedman JM, Maryjowski MC *et al.* Immunogenetic studies of juvenile dermatomyositis. III : Study of antibody to organ-specific and nuclear antigens. Arthritis Rheum 1985 ; 28 : 151.
24. Pachman LM, Hardin JA, Coss MA *et al.* The antinuclear antibody (ANAN) in juvenile dermatomyositis (J. DMS) is not Jo-1, suggesting that J.DMS and polymyositis (PM) are different diseases. Arthritis Rheum 1984 ; 27 : 728.
25. Iyer V, Lawton AR, Fenichel GM. T-cell subsets in polymyositis. Ann Neurol 1983 ; 13 : 452.
26. Strelkauskas AJ, Schauf V, Dray S. Alterations in T, B, and null cells in children with autoimmune diseases. Clin Immunol Immunopathol 1976 ; 6 : 359.,
27. Pachman LM, Christensen ML, Scott JP *et al.* Active juvenile dermatomyositis (JDMS) is associated with complement and coagulation activation, and increased titers to antinuclear (ANA) and coxsackie B (Cox B) viral antigens. Pediatr Res 1980 ; 18 : 262 A.
28. Dawkins R, Maistaglia FL. Cell mediated cytotoxicity to muscle in polymyositis. N Engl J Med 1973 ; 288 : 434.
29. Miller ML, Lantner R, Pachman LM. Natural and antibody dependent cellular cytotoxicity in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. J Rheumatol 1983 ; 10 : 640.
30. Christensen ML, Pachman LM, Maryjowski MC. Antibody to coxsackie B virus : increased incidence in sera from children with recently diagnosed juvenile dermatomyositis. Arthritis Rheum 1983 ; 26 : S24.
31. Tang TT, Sedmak GV, Siegesmund KA. Chronic myopathy associated with coxsackie virus type A9 : a combined electron microscopic and viral isolation study. N Engl J Med 1975 ; 292 : 608.
32. Travers RL, Hughes GRV, Cambridge G *et al.* Coxsackie B neutralisation titers in polymyositis-dermatomyositis. Lancet 1977 ; 1 : 1268.
33. Schiraldi E, Waddold E. Polymyositis accompanying coxsackie virus B2 infection. Infection 1978 ; 6 : 32.
34. Strongwater SO, Dorovinizis K, Balla RD *et al.* A murine model of polymyositis indicated by coxsackie virus B1 (Tuscan Strain). Arthritis Rheum 1984 ; 27 : 433.
35. Haupt KH, Prieur DJ, Hargis AM *et al.* Familial canine dermatomyositis : clinic, pathologic, immunologic and serologic studies. Am J Vet Res 1985 ; 46 : 1.
36. Kadouri Z. La dermatomyosite de l'enfant (à propos de 10 cas). Thèse, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, 1985.
37. Blane CE, White SJ, Braunstein EM. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. Am J Rheumatol 1984 ; 142 : 399.
38. Randle HW, Sander HM. Early diagnostis of calcinosis cutis in childhood dermatomyositis using computed tomography. J Am Med Assoc 1986 ; 256 : 1137.
39. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB *et al.* Childhood dermatomyositis : factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. J Pediatr 1983 ; 103 : 882.
40. Dickey BF, Myers AR. Pulmonary disease in polymyositis, dermatomyositis. Semin Arthritis Rheum 1984 ; 14 : 60-76.
41. Park S, Nyhan WL. Fatal pulmonary involvement in dermatomyositis. Am J Dis Child 1975 ; 129 : 723-6.
42. Stern R, Goddold JH, Chess O *et al.* ECG abnormalities in polymyositis. Arch J Intern Med 1984 ; 144 : 2185.
43. Hanson V. Dermatomyositis, scleroderma and polyarthritis nodosa. Clin Rheum Dis 1976 ; 2 : 445.
44. Harrison SM, Frenkel M, Grossman BJ *et al.* Retinopathy in childhood dermatomyositis. J Ophtalmol 1972 ; 76 : 786-90.
45. Fruman LS, Sullivan DB, Petty RE. Retinopathy in juvenile dermatomyositis. J Pediatr 1976 ; 88 : 267-269.
46. Carpenter S, Karpati G. The major inflammatory myopathy of unknown cause. Pathol Annu 1981 ; 16 ; 205.
47. Spencer-Green G, Crowe WE, Levinson JE. Nailfold capillary abnormalities in childhood dermatomyositis. Arthritis Rheum 1980 ; 25 : 954.
48. Meiszenkier JD, Safran AE, Healy JJ. The myositis of influenza. Arch Neurol 1973 ; 29 : 441.

49. Webster ADB, Trapp JH, Hayward *et al.* Echovirus encephalitis and myositis in primary immunoglobulin deficiency. Arch Dis Child 1973 ; 53 : 33.
50. Lederman HM, Winkelstein JA. Congenital agammaglobulinemia (CAG) : the clinical course of 88 patients. Pediatr Res 1983 ; 254 A : abstr 1007.
51. Woo TR, Rasmussen J, Callen JP. Recurrent photosensitive dermatitis preceding juvenile dermatomyositis. Pediatr Dermatol 1985 ; 2 : 207.
52. Everett MA, Curtis AC. Dermatomyositis. Arch Intern Med 1957 ; 100 : 70.
53. Bitnum C, Danishor CW, Travis LB. Dermatomyositis. J Pediatr 1964 ; 64 : 101.
54. Miller JJ, Koehler JP. Persistence of activity in dermatomyositis of childhood. Arthritis Rheum 1977 ; 20 : 332.
55. Sullivan DB, Cassidy JT, Petty R. Dermatomyositis in the pediatric patient. Arthritis Rheum 1977 ; 20 : 327.
56. Spencer CH, Hanson V, Singsen BH *et al.* Course of treated juvenile dermatomyositis. J Pediatr 1984 ; 105 : 399.
57. Lovell HB, Lindsley CB. Late recurrence of childhood dermatomyositis. J Rheumatol 1986 ; 13 : 821.
58. Dubowitz V. Treatment of dermatomyositis in childhood. Arch Dis Child 1976 ; 51 : 494.
59. Miller G, Heckmatt JZ, Dubowitz V. Drug treatment of juvenile dermatomyositis. Arch Dis Child 1983 ; 58 : 445;
60. Miller JJ, Koehler JP. Persistence of activity in dermatomyositis of childhood. Arthritis Rheum 1977 ; 20 : 332.
61. Malaviya AN, Mary A, Schwartz RS. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. Lancet 1968 ; ii : 485.
62. Melzger AL, Bohan A, Golberg LS *et al.* Polymyositis and dermatomyositis combined methotrexate and corticosteroid therapy. Ann Intern Med 1974 ; 81 : 182.
63. Jacobs JC. Methotrexate and azathioprine treatment of childhood dermatomyositis. Pediatrics 1977 ; 59 : 212.
64. Benson MD, Aldo MA. Azathioprine therapy in polymyositis. Arch Intern Med 1973 ; 132 : 547.
65. Dau PC, Bennington JL. Plasmapheresis in childhood dermatomyositis. J Pediatr 1977 ; 98 : 237.
66. Anderson L, Ziter FA. Plasmapheresis via a central catheter in dermatomyositis. A new method for selected pediatric patients. J Pediatr 1981 ; 98 : 240.
67. Zabel P, Lemenstoll G, Gross WL. Cyclosporine for acute dermatomyositis. Lancet 1984 ; i : 343.
68. Leif Ejstrup. Severe dermatomyositis treated with cyclosporine A. Ann Rheum Dis 1986 ; 45 : 612.

CHAPITRE 6

Sclérodermies chez l'enfant

Jean-Hilaire Saurat*

Introduction

La sclérodermie est une maladie chronique d'étiologie inconnue. Elle peut être localisée et se limiter à une seule plaque d'induration cutanée dont le préjudice est seulement esthétique ou, à l'autre extrémité du spectre, il peut s'agir d'une maladie systémique progressive, lourdement invalidante et rebelle à tout traitement.

I. Pathogénie

La fibrose collagénique et les altérations vasculaires sont les dénominateurs communs qui permettent de relier les différentes formes de la maladie. Dans les sclérodermies localisées, ces anomalies sont cantonnées au derme alors que, dans les formes systémiques, le tissu conjonctif de nombreux organes est impliqué : la peau, le tractus gastro-intestinal, les reins, le cœur, les poumons. Deux écoles s'opposent [17] : certains pensent que l'événement initial réside dans une atteinte vasculaire, d'autres pensent qu'il s'agit, au début, d'une anomalie du métabolisme du collagène. Plus récemment, l'accent a été mis sur la présence d'un infiltrat mononucléé et sur son rôle modulateur de la fonction fibroblastique [13, 15].

* Clinique de dermatologie, Hôpital Cantonal Universitaire, 1211 Genève 4.

A. ANOMALIES DU MÉTABOLISME DU COLLAGÈNE

Le collagène est la molécule principale du tissu conjonctif. Il est de loin le constituant le plus abondant du derme. Bien que de nombreux types de collagène aient été identifiés, les types II et III constituent la plus grande partie du tissu collagénique. Les fibroblastes dermiques produisent du collagène et un même fibroblaste est capable d'en synthétiser différents types. Dans le cytoplasme du fibroblaste, trois chaînes polypeptidiques sont enroulées en une triple hélice et forment un précurseur soluble du collagène qui est transporté hors de la cellule, où les molécules sont agrégées par la constitution de liaisons covalentes spécifiques entre les résidus lysine et hydroxylysine, pour former des fines fibrilles de collagène mature.

La fibrose collagénique est l'anomalie la plus évidente de la sclérodermie ; le derme et d'autres tissus riches en collagène sont les organes atteints par la maladie. Cela implique que la physiopathologie de la sclérodermie comporte une anomalie du métabolisme du collagène. Il est bien établi que, du moins à certains stades de la sclérodermie, la synthèse de collagène est augmentée ainsi que la formation de collagène jeune [52]. Fleischmajer *et al* [14] ont ainsi mis en évidence une augmentation du collagène du type III dans la peau sclérodermique pendant la « phase cellulaire » de la maladie alors que, à un stade plus avancé, dit « fibrosique », il y avait par rapport à la peau normale une diminution ou une agrégation du collagène de type III dans le derme papillaire. Rodnan *et al* [40] ont étudié des biopsies d'une même zone cutanée chez 147 patients sclérodermiques et 58 sujets normaux. Ils ont observé un épaississement important et significatif de la peau et de son contenu total en collagène chez les patients sclérodermiques. Lorsque les fibroblastes prélevés chez un sujet normal sont cultivés en présence du sérum de patients sclérodermiques, des clones de fibroblastes « forts producteurs » de collagène sont sélectionnés, alors que des clones « faibles producteurs » sont inhibés [4].

Cela suggère que dans la sclérodermie un facteur sérique sélectionne électivement des fibroblastes programmés pour produire de grandes quantités de collagène. La culture de fibroblastes provenant de la peau de sclérodermie (systémique et/ou localisée) révèle qu'il existe un défaut du contrôle de la synthèse du collagène avec production excessive de collagènes de type I et II normaux et augmentation des ARN messagers correspondants [1]. In vitro, l'interféron gamma réduit cette hyperproduction de collagène ainsi que les ARN messagers [42]. On a souvent débattu de la nature primitive de la sclérose collagénique ou du fait qu'elle pourrait être secondaire aux anomalies vasculaires de la sclérodermie [17].

B. ANOMALIES VASCULAIRES

Elles traduisent des lésions endothéliales et leurs conséquences. Elles atteignent les capillaires et les petites artères avec une réduction importante du nombre des capillaires dans la peau et dans les muscles, un gonflement et une multiplication des cellules endothéliales, un épaississement des parois artérielles avec un rétrécissement de la lumière, une dégénérescence hyaline et fibrinoïde, un épaississement de l'intima [17]. En pratique, la capillaroscopie du lit unguéal, qui objective cette microangiopathie, est désormais prise en compte dans le diagnostic de la sclérodermie systémique [53]. On a aussi démontré une augmentation d'incorporation de thymidine tritiée dans les cellules endothéliales des capillaires dans la peau sclérodermique, ce qui suggère un processus de réparation des lésions endothéliales [16]. Le mécanisme de ces lésions est inconnu ; un facteur cytotoxique pour les cellules endothéliales a été retrouvé dans le sérum des sclérodermiques [27] ainsi qu'une augmentation du facteur

VIII Willebrand sérique qui serait le reflet des altérations de l'endothélium capillaire [28]. Des facteurs plaquettaires et des métabolites de l'acide arachidonique ont également été incriminés.

Le sérum des sclérodermiques contient également des anticorps dirigés contre le collagène interstitiel de type I et le collagène des membranes basales de type IV (qui constitue la membrane basale des vaisseaux). Le sérum des patients atteints d'arthrite rhumatoïde contient également des anticorps anticollagène I mais non anticollagène IV. Dans le groupe des sujets sclérodermiques, une corrélation significative entre le taux d'anticorps anticollagène IV et la perturbation de la diffusion alvéolocapillaire du CO est observé [33]. Toutes ces anomalies peuvent refléter les processus de destruction/réparation vasculaire.

C. SCHÉMA PATHOGÉNIQUE

Un infiltrat dermique à cellules mononucléées est souvent associé à la fibrose collagénique [13, 15, 43]. Ces cellules sont situées de façon prédominante autour des capillaires dermiques et correspondent à des macrophages, à des lymphocytes B, mais surtout à des lymphocytes T4. On sait que les lymphocytes libèrent plusieurs lymphokines qui stimulent la production de collagène par les fibroblastes et leur prolifération, et qui sont également chimiotactiques pour ces mêmes cellules [8, 26]. Ces observations ont amené Fleischmajer [17] à proposer une hypothèse uniciste intégrant les anomalies collagéniques, vasculaires et immunologiques : l'exposition à un facteur (antigène, toxique, etc.) attire les lymphocytes T et B dans les zones atteintes ; les cellules T stimulées libèrent des lymphokines susceptibles d'induire des altérations vasculaires et une stimulation des fibroblastes ; d'autres facteurs d'amplification rendent compte d'une stimulation des cellules B dont résulte la production d'une variété d'autoanticorps dont certains peuvent amplifier le processus de lésions vasculaires.

Il faut souligner que les observations les plus récentes, notamment celles concernant les cytokines libérées par les lymphocytes et les macrophages, ne remettent pas fondamentalement en question ce schéma pathogénique.

Des scléroses cutanées extensives sont une complication fréquente et grave des réactions chroniques du greffon contre l'hôte après greffe de moelle osseuse allogénique. Cela a initialement été proposé comme un modèle pathogénique de la sclérodermie. On considère actuellement que ces scléroses cutanées diffèrent de la sclérodermie sur un trop grand nombre de points (absence habituelle de manifestations vasculaires, début de la sclérose dans le derme superficiel avec évolution descendante vers le derme profond, à l'inverse de la sclérodermie) pour pouvoir être retenues comme modèle pathogénique adéquat [45]. Cependant, la sclérose des greffons contre l'hôte constitue un exemple privilégié et reproductible chez l'animal de sclérose immuno-induite.

II. Formes cliniques

La classification des sclérodermies de l'adulte est applicable à celles de l'enfant. Il est utile, pour des raisons pratiques, de distinguer deux grandes formes *(tabl. 6.I)* : les sclérodermies localisées, les plus fréquentes chez l'enfant, et les sclérodermies systémiques. L'importance de cette distinction réside dans le fait qu'il est rare de voir évoluer une scléro-

dermie localisée en sclérodermie systémique. Il n'est d'ailleurs pas totalement exclu que, avec l'évolution des connaissances, on puisse établir que les deux formes, dont le point commun est l'existence d'une sclérose cutanée, résultent en fait de processus pathogéniques distincts. Cependant, l'observation d'anomalies sérologiques, telle la présence d'anticorps anticentromères par exemple, qui devient plus fréquente dans les sclérodermies localisées depuis que l'on utilise des techniques de détection plus sensibles [12, 36, 44, 56], plaide plutôt en faveur de l'unicité des sclérodermies.

Tableau 6.I Types de sclérodermies

Systémiques	Sclérodactylie (CREST) Acrosclérose Diffuse
Localisées	En plaques (morphée) En bandes (coup de sabre) En gouttes Annulaire

A. SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE

La sclérodermie systémique est rare chez l'enfant. Une étude de la Mayo Clinic [51] portant sur 727 cas révèle que seulement 1,5 p. 100 avaient commencé avant l'âge de 9 ans et 9 p. 100 avant l'âge de 20 ans. Larrègue [31] signale 4 cas de sclérodermie systémique sur 9 000 enfants examinés en dermatologie pédiatrique, et en retrouve 57 observations dans la littérature. Il est habituel chez l'adulte de distinguer deux types de sclérodermie systémique en fonction de l'aspect clinique et de la distribution de la sclérose cutanée : d'une part l'*acrosclérose*, dont il existe deux formes évolutives, qui commence par un syndrome de Raynaud et qui se localise de façon préférentielle aux extrémités et au visage, d'autre part la *sclérodermie aiguë diffuse*, qui comporte une atteinte du tronc pouvant respecter les extrémités. Les deux formes peuvent comporter des atteintes viscérales identiques, souvent plus graves dans les formes diffuses *(tabl. 6.II)*. La rareté de la sclérodermie systémique de l'enfant explique qu'il soit difficile de lui appliquer cette classification proposée chez l'adulte, et qui n'est d'ailleurs pas retenue dans une revue récente de la littérature [31]. L'absence de syndrome de Raynaud dans 28 p. 100 des cas, l'atteinte du tronc dans 27 p. 100 des cas et la fréquence des atteintes cardiaques (38 p. 100) et rénales (23 p. 100) suggèrent qu'un nombre important des sclérodermies systémiques de l'enfant pourrait correspondre à des sclérodermies diffuses.

1. Acrosclérose de l'enfant

Comme pour les autres connectivites, il existe une prédominance féminine (environ 3 cas sur 4). L'âge moyen de début se situe vers 8 ans mais on connaît des observations dès l'âge de 2 ans. L'existence d'une forme congénitale de sclérodermie est très discutée [29].

a. Aspects cutanés

Le délai moyen entre les premiers signes de diagnostic d'acrosclérose est d'environ 2 ans. Plus souvent, la maladie est inaugurée par un syndrome de Raynaud, bien que celui-ci semble plus rare chez l'enfant [31]. Après plusieurs mois, l'œdème permanent des extrémités, notamment des pulpes digitales, s'installe. A ce stade, la symptomatologie peut être trompeuse et en imposer pour une atteinte articulaire (qui peut d'ailleurs précéder l'acrosclérose et/ou s'y associer), suggérant le diagnostic d'arthrite chronique juvénile.

Tableau 6.II Types de sclérodermies systémiques

	Autres applications	*Caractéristiques cliniques*
Sclérodactylie	Type I de Barnett Stade I de Winkelman	Raynaud, sclérodactylie, calcinose, télangiectasies (CREST), anticorps anticentromère*
Acrosclérose	Type II de Barnett Stade II de Winkelman	Idem (+/– calcinose) plus atteinte cutanée, étendue des membres et du visage, fibrose pulmonaire, atteinte articulaire
Sclérodermie diffuse	Sclérodermie maligne Type II de Barnett Stade III de Winkelman	Sclérose du tronc +/– acrosclérose, insuffisance rénale, HTA atteinte cardiaque, anticorps anti-Scl.70.

* Voir texte.

La sclérose installée prédomine aux extrémités et au visage. La sclérodactylie se traduit au début par une perte de l'élasticité pulpaire (en « balle de ping-pong ») avant d'être manifeste. L'épiderme semble alors adhérer au tissu sous-jacent ; les articulations interphalangiennes peuvent s'ankyloser. Des ulcérations nécrotiques des pulpes digitales sont fréquentes et traduisent inconstamment la présence de calcifications sous-cutanées. La sclérose remonte sur le dos de la main, le poignet, les avant-bras ; ses limites ne sont pas aussi nettes que dans les formes localisées de sclérodermie. Les troubles pigmentaires sont fréquents, avec une dépigmentation à type de vitiligo parsemée d'hyperpigmentation folliculaire. Parfois, l'hyperpigmentation dessine un réseau vasculaire [25].

La sclérose centrofaciale, atteignant le nez et la zone péribuccale, confère au faciès un aspect particulier et caractéristique. Les télangiectasies sont un signe précoce important de l'acrosclérose ; elles peuvent précéder de plusieurs années l'installation de la sclérose cutanée. Il s'agit de télangiectasies quadrangulaires « mates » plus souvent que d'un aspect d'angiomes stellaires. Elles peuvent longtemps en imposer pour une maladie de Rendu-Osler, mais l'existence d'un syndrome de Raynaud et l'absence d'anamnèse familiale de maladie de Rendu-Osler permettent de soupçonner le diagnostic de sclérodermie au début.

Parallèlement à l'atteinte du visage et des extrémités, des zones de sclérose plus ou moins diffuses,variables d'un sujet à l'autre, peuvent s'observer sur le tronc *(tabl. 6.II)*. Les zones scléreuses sont souvent infiltrées de calcifications après quelques années d'induration ; ces calcinoses, souvent douloureuses, sont parfois le siège de poussées inflammatoires et s'ouvrent à la peau, réalisant des ulcérations torpides.

b. Atteintes extracutanées

Myalgies, amyotrophie et myosclérose rétractile peuvent être associées à l'acrosclérose et posent alors le problème d'une sclérodermatomyosite [31]. L'atteinte articulaire sous forme d'arthralgie est présente dans près de 60 p. 100 des cas et siège le plus souvent dans les zones atteintes par la sclérose cutanée. L'aspect radiologique des articulations est normal pendant un temps, mais avec l'évolution de la maladie des calcifications périarticulaires apparaissent. Des appositions périostées sur les diaphyses des os longs ont été rapportées [31]. Il est clair que ces manifestations aggravent encore le préjudice fonctionnel de

l'affection. La dysphagie peut être inaugurale [31] mais elle est plus rare que les anomalies de la mobilité œsophagienne révélées par radiocinéma ; elle s'associe souvent à une symptomatologie de reflux gastro-œsophagien. L'atteinte intestinale avec malabsorption franche est plus rare, au moins au début de la maladie. La cirrhose biliaire primitive, associée aux sclérodermies de l'adulte, n'a pas été, semble-t-il, rapportée chez l'enfant.

L'atteinte pulmonaire est habituellement asymptomatique au début. La radiographie pulmonaire est normale alors que la diffusion de l'oxyde de carbone est perturbée.

L'atteinte myocardique ou péricardique serait responsable de 50 p.100 des morts parmi les sclérodermies systémiques de l'enfant. Elle est primitive ou secondaire à une atteinte rénale (HTA) ou pulmonaire (HTAP) [31].

Enfin, l'atteinte rénale est également une complication sévère signalée dans 23 p. 100 des cas [31].

Ainsi la sclérodermie systémique de l'enfant réalise-t-elle l'ensemble du spectre de la sclérodermie systémique de l'adulte ; son pronostic dépend essentiellement de l'étendue et de la gravité des atteintes viscérales. La sclérose et les calcinoses sont responsables d'un préjudice fonctionnel grave qui n'a pas tendance à s'améliorer, même si, après une période d'installation, la sclérose cutanée a tendance à se stabiliser. Les complications viscérales peuvent survenir malgré la stabilisation de la sclérose cutanée et être responsables de la mort du patient 5 à 20 ans après le début de la maladie.

c. Signes biologiques, diagnostic

Malheureusement, il n'y a pas de marqueur biologique susceptible d'établir le diagnostic, de suivre l'évolutivité de la maladie et de guider le traitement. Le complément sérique est normal ou augmenté, il n'y a pas d'anticorps anti-ADN natif détectables, mais des anticorps antinucléaires sont souvent retrouvés par immunofluorescence sur culture de lignées cellulaires [36]. Ils correspondent le plus souvent à un aspect nucléolaire ou moucheté et donc à des anticorps anticentromère ou anti-Scl.70. Bien que ces études n'aient pas encore été réalisées sur des groupes suffisamment importants d'enfants atteints d'acrosclérose [31], il semble que, chez l'adulte, la présence d'anticorps anticentromère soit associée à la forme moins évolutive de sclérodermie dite « CREST syndrome » (calcinose, phénomène de Raynaud, atteinte œsophagienne, sclérodactylie et télangiectasies) *(tabl. 5.II)* plutôt qu'aux sclérodermies systémiques très actives et/ou avec sclérose diffuse [35, 36, 50].

L'identification des anticorps anti-Scl.70 se fait par immunodiffusion ; l'antigène Scl.70 correspond à l'enzyme nucléaire ADN topo-isomérase I. Les anticorps anti-Scl.70 seraient très spécifiques de la sclérodermie dont ils constituent un marqueur diagnostique important bien qu'inconstant dans l'acrosclérose (l'association aux formes diffuses, comme nous le verrons plus loin, serait plus fréquente) [36]. La présence d'un taux élevé d'anticorps anti-RNP pose le problème encore très débattu de la « connectivite mixte » ou syndrome de Sharp [49] ; certains considèrent actuellement ce syndrome, qui emprunte des signes cliniques à la sclérodermie, au lupus érythémateux et à la polymyosite, comme une forme clinique de sclérodermie systémique (ce dont témoignerait l'évolution à long terme) dont le pronostic ne serait pas aussi favorable qu'il paraissait initialement.

De nombreuses autres anomalies biologiques ont été rapportées, sans valeur pratique et de valeur pathogénique discutée [36]. Le diagnostic de sclérodermie systémique de l'enfant reste donc encore aujourd'hui du domaine de la clinique. *Il est parfois difficile au tout début,* par exemple devant un syndrome de Raynaud et des télangiectasies. La capillaroscopie susunguéale peut alors être utile [53]. La recherche d'anticorps antinucléaires sur lignées de cellules à division rapide, complétée de celle d'anti-Scl.70 par immunodiffusion (et d'anti-PM1 et anti-KU en cas de symptômes d'atteinte musculaire, car ils sont associés aux polymyosites [36]), présente un intérêt peut-être plus important dans les formes de sclérodermies localisées qui font craindre une systématisation (voir plus loin). Enfin, il semble important de rappeler que la biopsie cutanée est de peu d'intérêt diagnostique dans l'acrosclérose et qu'il est donc prudent de ne pas imposer une biopsie pulpaire.

d. Traitement

Le traitement de l'acrosclérose de l'enfant est très décevant. La plupart des essais thérapeutiques visant à contrôler le syndrome de Raynaud ont été conduits chez l'adulte (prazosine, nifédipine, vasodilatateurs nitrés [38]) ; les améliorations observées sont modérées, si bien que le choix de telles thérapeutiques chez l'enfant doit être soigneusement discuté.

La corticothéraphie générale, considérée il y a encore quelques années comme dangereuse dans la sclérodermie systémique (en raison d'une possible aggravation d'une atteinte rénale), est plus souvent prescrite actuellement en l'absence d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale. Administrée à une dose d'attaque de l'ordre du mg/kg au début de la maladie, la prednisone peut freiner l'extension de la sclérose ; elle est sans effet sur des lésions anciennes. Les autres indications des stéroïdes systémiques sont : une atteinte cardiaque (péricardite, trouble de la conduction), une atteinte musculaire ou articulaire, ainsi qu'un grand syndrome inflammatoire. La durée d'administration de la corticothérapie n'est pas codifiée ; il ne semble pas que, dans l'ensemble, elle modifie l'évolution générale de la maladie [30, 31].

La D-pénicillamine a été administrée dans quelques cas pendant plusieurs mois sans apporter d'amélioration [2, 31, 54] ; l'azathioprine, le chlorambucil et le cyclophosphamide ont été essayés [2, 3, 30] sans résultat démontré et leur utilisation pour cette maladie chez l'enfant ne nous semble pas justifiée. La colchicine [20] et le facteur XIII [21] ont également été essayés chez l'enfant.

L'évolution de l'acrosclérose de l'enfant peut se faire vers une stabilisation spontanée, voire une légère régression, si bien qu'il est difficile d'évaluer l'utilité d'un nouveau traitement pour cette maladie chronique. D'autre part, les connaissances très limitées de la pathogénie rendent compte de la difficulté d'un choix thérapeutique rationnel [39].

2. Sclérodermie aiguë diffuse de l'enfant

Il s'agit d'un aspect différent de celui de l'acrosclérose bien qu'il existe des transitions entre les deux formes *(tabl. 6.II)*. Dans la sclérodermie diffuse, l'inflammation et l'induration commencent au niveau du tronc et elles respectent en règle générale les extrémités. Il n'y a pas habituellement de syndrome de Raynaud. Des manifestations viscérales identiques à la forme acrosclérotique, et souvent plus graves et plus diffuses, peuvent être associées. Les anticorps anti-Scl.70 seraient plus souvent retrouvés dans cette forme de sclérodermie chez l'adulte [36]. La sclérodermie diffuse peut lourdement compromettre le pronostic fonctionnel par l'étendue de l'atteinte cutanée.

Elle peut poser un problème de diagnostic différentiel avec :

– des formes très étendues de sclérodermie localisée [10], et il est probable que le passage des formes « localisées » à des formes « systémiques » corresponde à ces situations ;

– avec les sclérœdèmes de type Buschke, dont plusieurs cas ont été rapportés chez l'enfant *et dont l'évolution est habituellement bénigne,avec une régression complète en 6 à* 24 mois [55].

Le sclérœdème de Buschke, qui comporte une infiltration de la peau par un mucopolysaccharide acide (et non une sclérose collagénique pure comme dans la sclérodermie), apparaît classiquement au décours d'un épisode infectieux, qui serait souvent streptococcique, sous la

forme de blindage œdémateux en pèlerine de la nuque et des épaules, s'étendant ensuite au tronc et aux membres en respectant les mains et les pieds. Chez l'adulte, un certain nombre de cas étaient associés à une gammapathie monoclonale, le plus souvent IgG kappa ; cela ne semble pas avoir été observé chez l'enfant. Ce sclérœdème est distinct de l'infiltration cutanée qui s'observe parfois chez le diabétique insulinodépendant et dont quelques cas ont été observés chez l'enfant [19].

En pratique, la distinction entre un sclérœdème et certaines formes de sclérodermie diffuse à début œdémateux n'est pas toujours simple et une biologie cutanée précoce avec préparation des coupes en congélation (car la fixation pourrait altérer l'acide hyaluronique) peut fournir un argument distinctif important [55]).

Le traitement de la sclérodermie diffuse de l'enfant n'est pas codifié. On peut penser que l'administration de prednisone à la phase inflammatoire initiale est justifiée.

B. SCLÉRODERMIES LOCALISÉES

Les formes localisées sont plus fréquentes chez l'enfant. Larrègue [31] signale 30 cas sur 9 000 enfants suivis en dermatologie pédiatrique, ce qui est peut-être légèrement sous-évalué. Ces formes se distinguent de la sclérodermie systémique par le fait que la sclérose reste cantonnée à la peau ; elles ne laissent habituellement que des séquelles esthétiques ou, plus rarement, des rétractions et des atrophies segmentaires. Il est habituel de séparer les formes « en plaques » (morphée) des formes « en bandes ». Les autres formes (gouttes, annulaires) représentent des variantes de taille ou de localisation. Les différents « types » de sclérodermie localisée, par exemple plaques et bandes, peuvent exister chez un même enfant (il s'agit alors volontiers d'une forme très évolutive), ce qui souligne l'unicité de ces différentes formes. Cependant, en l'absence d'explication physiopathologique susceptible de justifier la localisation préférentielle du processus à tel ou tel segment du tégument, il reste utile de séparer ces deux formes principales, en raison non seulement de leur présentation clinique, mais également de leur risque évolutif distinct *(tabl. 6.I et 6.III)*.

1. Sclérodermie en plaques ou morphée

Il ne s'agit pas d'une maladie rare. Dans la série de Christian *et al.* [7] de 191 cas de morphée, 10 p. 100 débutaient chez l'enfant avant 10 ans. Dans la série de Jablonska [23], 25 p. 100 étaient des cas pédiatriques.

a. Clinique

L'aspect clinique est caractéristique et permet le diagnostic. Il s'agit au début d'une plaque inflammatoire, rose lilas, arrondie, qui s'étale en même temps que son centre prend un aspect blanc nacré et qu'elle s'indure. La plaque est plus ou moins ovalaire et ses dimensions varient d'un cas à l'autre, ainsi que chez le même sujet lorsque plusieurs plaques existent. Tant que persiste la phase inflammatoire, la plaque est entourée d'une bande érythémateuse moins indurée, « l'anneau lilas ». La surface ivoirine de la morphée est lisse et tendu ; la sudation et les sécrétions sébacées ont disparu. A la palpation, l'induration cireuse intéresse toute l'épaisseur de la peau, mais celle-ci reste mobilisable sur le plan musculaire.

Les plaques peuvent apparaître sur n'importe quelle zone du tégument, mais surtout sur le tronc, en nombre variable, sans symétrie ni systématisation. Lorsqu'elles atteignent le cuir chevelu, elles réalisent des zones d'alopécie cicatricielle dont l'induration est bien distincte de la pelade.

Tableau 6.III Diagnostic des sclérodermies

Forme clinique de sclérodermie		*Diagnostic différentiel*
SYSTÉMIQUE		
Acrosclérose	Affections héréditaires ou congénitales métaboliques	Syndrome de Werner, progeria, acrogeria, poïkilodermies congénitales, ataxie télangiectasie, porphyries, phénylcétonurie, glycogénoses musculaires, mucopolysaccharidoses, mucolipidoses
	Toxiques	Chlorure de vinyl, perchloréthylène, xylène, etc., syndrome toxique espagnol, bléomycine, sotalol, D-Pénicillamine*
	Immunes	Réaction chronique du greffon contre l'hôte
Aiguë diffuse		Sclérodermie type Buschke Sclérème du nouveau-né Adiponécrose sous-cutanée du nouveau-né Amylose primitive, hypothyroïdie
LOCALISÉE		
En plaques		Injections de vitamine K1 (et autres) Lipodystrophie insulinique Lipoatrophies : – primitives : type Gowers – secondaires : injections de corticoïdes Lichen scléroatrophique Lymphangite carcinomateuse
En bandes		Mélorhéostose Hémiatrophie faciale (Romberg) Injections de vit. K1
Annulaires		Lichen scléroatrophique Kératodermies héréditaires mutilantes Brides congénitales

* [37]

b. Évolution

L'évolution spontanée d'une morphée se fait en 3 à 5 ans vers la régression de l'infiltration ; les zones atteintes restent marquées, souvent jusqu'à l'âge adulte, par une pigmentation brune caractéristique, parfois parsemée de zones de dépigmentation lenticulaire. Les séquelles dans cette forme sont donc purement de nature esthétique.

La maladie se limite habituellement à moins d'une dizaine de plaques. A l'opposé, dans certains cas, les plaques sont si nombreuses qu'elles peuvent confluer pour réaliser un aspect de « morphée généralisée » qui peut en imposer pour une sclérodermie systémique diffuse. Ces formes seraient plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte [10, 23].

Parfois, les plaques de sclérodermie localisée sont multiples et superficielles et réalisent l'aspect dit d'« atrophodermie » ; certaines formes réalisent des aspects lenticulaires

dits de « sclérodermie en goutte ». Parfois, l'atteinte d'une région orificielle, notamment génitale, réalise un anneau scléreux (« sclérodermie annulaire »). Les formes en gouttes et annulaires de la sclérodermie localisée font discuter le diagnostic de lichen scléreux et atrophique [8], dont il existe un pic de fréquence bien démontré chez l'enfant [6]. Des associations exceptionnelles de sclérodermie localisée et de lichen scléroatrophique ont été signalées [9].

c. Diagnostic

Le diagnostic de morphée est clinique et l'histologie n'est pas nécessaire, sauf en cas de doute, notamment pour un lichen scléreux et atrophique ; elle montrerait au stade de début une atteinte du derme profond et de l'hypoderme adjacent avec infiltrats mononucléés périvasculaires et périnerveux ; le nombre et l'épaisseur des fibres collagènes sont augmentés ; le derme superficiel et l'épiderme sont intacts à ce stade. Au stade plus évolué, l'épiderme s'amincit, la jonction dermoépidermique devient rectiligne et les faisceaux de collagène, épais et tassés les uns contre les autres, disposés horizontalement, envahissent tout le derme à partir de la profondeur ; les vaisseaux sont moins nombreux, ils ont une paroi épaissie et une lumière rétrécie ; les follicules pileux disparaissent, les glandes sudorales engainées par la sclérose sont anormalement séparées du pannicule adipeux résiduel par une épaisse couche de collagène. Les infiltrats inflammatoires se sont atténués ou ont parfois disparu. L'immunofluorescence directe ne montre pas de dépôt d'immunoglobuline ou de complément.

Il est inutile de recourir chez un enfant atteint de quelques plaques de morphée à une exploration pluriviscérale telle qu'on la pratique dans une sclérodermie systémique. On peut se limiter à la recherche d'un syndrome inflammatoire (habituellement absent) et d'anticorps antinucléaires (classiquement absents) ; l'utilisation de cultures de cellules à division rapide montre qu'on peut les observer dans près de 50 p. 100 des cas ; ils sont souvent de type moucheté [11] ; ils correspondent parfois à des anticorps anticentromère [44]. Récemment, il est devenu habituel de demander une sérologie pour *Borrelia burgdoferi* puisque quelques cas de morphée de l'adulte étaient associés à une sérologie élevée. Néanmoins, les relations entre la sclérodermie et l'infection par ce spirochète responsable de la maladie de Lyme semblent actuellement très improbables.

On peut s'abstenir de tout traitement et expliquer aux parents que la maladie évoluera spontanément vers la régression au bout de 4 à 5 ans. Récemment, on a observé que l'application de corticostéroïdes topiques puissants (type propionate de clobétasol) diminuait l'extension des plaques et la sclérose. Néanmoins, une atrophie cortisonique avec télangiectasies et hyperpilosité, toujours régressives, est quasi constante lors de ce traitement. Il n'est donc pas indiqué de l'utiliser lorsque les plaques sont nombreuses car l'on risque également des effets systémiques.

2. Sclérodermie en bandes ou sclérodermie linéaire

Apanage de l'enfant et de l'adolescent plus que de l'adulte, elle risque de laisser des séquelles fonctionnelles graves.

a. Clinique

L'âge moyen de début se situe vers 7 à 8 ans ; l'affection semble plus fréquente chez la fille. Il existe parfois un facteur « déclenchant », un épisode fébrile, un traumatisme. L'aspect de la lésion élémentaire est identique à celui d'une plaque de morphée, mais sa distribution est linéaire, s'étendant sur une longueur de 30 à 40 cm, parfois plus, et une largeur variable de 5 à 10 cm ; localisée le plus souvent sur les membres, la distribution ne correspond pas à un territoire radiculaire ou à une ligne de Blaschko. Une arthrite inflammatoire siégeant dans le territoire atteint et contemporaine de la phase d'installation de la sclérose cutanée est plusieurs fois rapportée [32]. Avec le temps, la lésion tend à progresser en étendue et en profondeur, atteignant également les muscles, risquant de bloquer un segment de membre et une articulation avec des rétractions tendineuses, des ankyloses articulaires et un blocage de la croissance du membre. Il existe parfois des lésions squelettiques (atrophie et hyperostose linéaire en coulée) qui posent un problème nosologique [34] avec la mélorhéostose.

b. Évolution

L'évolution spontanée se fait sur plusieurs années, après une phase inflammatoire initiale qui peut durer 3 ans et plus ; parfois, alors que la lésion semblait stabilisée à un stade scléreux, de nouvelles poussées inflammatoires se produisent et de nouvelles lésions apparaissent. Il n'est d'ailleurs pas rare que les lésions nouvelles soient à type de sclérodermie en plaques (morphée, etc.), ce qui souligne que ces formes appartiennent au même spectre.

On a récemment [12, 56] insisté sur la fréquence dans ces formes linéaires des anticorps antinucléaires, soit de type homogène, soit de type moucheté, et d'anticorps anti-ADN simple brin, en l'absence de tout autre signe de connectivite. L'évolution à long terme chez les enfants présentant ces anticorps n'est pas connue.

c. Diagnostic

La sclérodermie dite « en coup de sabre » est une forme de sclérodermie linéaire qui atteint le cuir chevelu, le front et parfois l'hémiface. Elle succéderait plus souvent que les autres formes à un traumatisme local. L'atteinte des structures plus profondes peut réaliser un aspect d'hémiatrophie faciale progressive, voisin de celui du syndrome de Parry-Romberg. Les rapports de ce syndrome avec la sclérodermie en coup de sabre restent controversés [34]. Ces formes peuvent bénéficier d'une chirurgie réparatrice lorsque le processus inflammatoire est éteint.

Certaines formes de sclérodermie linéaires sont très étendues et peuvent atteindre un hémicorps (« sclérodermies régionales », « sclérodermies diméliques ») ; leurs séquelles fonctionnelles sont en rapport avec l'étendue du processus. Ces formes ne comportent habituellement pas de signe de sclérodermie systémique. Néanmoins, elles posent les mêmes problèmes nosologiques et évolutifs que les morphées étendues, notamment en ce qui concerne les rapports avec la sclérodermie systémique diffuse. Enfin, quelques cas ont développé après plusieurs années d'évolution des signes de lupus érythémateux systémique ou chronique (*in* [32]).

d. Traitement

Le traitement des sclérodermies en bandes est mal codifé. Dans les formes extensives, il est sans doute justifié d'avoir recours, pour les formes débutantes, à une corticothérapie générale (1 mg/kg/24 h) pendant 1 mois, puis dégressive pendant 6 mois [32] pour éviter l'extension du processus en profondeur et ainsi l'installation de séquelles définitives. Il n'existe pas cependant d'études contrôlées démontrant le bien-fondé de cette attitude thérapeutique récemment proposée. La kinésithérapie n'est pas contre-indiquée.

III. Autres états sclérodermiformes de l'enfant : diagnostic différentiel et limites nosologiques

La sclérodermie doit être distinguée d'un certain nombre de maladies comportant une sclérose cutanée et qui doivent être systématiquement éliminées avant de poser le diagnostic de sclérodermie de l'enfant *(tabl. 6.III)*. Certaines de ces scléroses cutanées sont si exceptionnelles chez l'enfant qu'il est inutile de les discuter : porphyrie cutanée tardive, syndrome carcinoïde, cancer en cuirasse, scléromyxœdème [34].

A. FASCIITE AVEC ÉOSINOPHILIE OU SYNDROME DE SHULMAN

Ce syndrome a été décrit en 1974 et considéré comme distinct de la sclérodermie [24, 45]. Quelques cas infantiles ont été rapportés [46]. Très récemment, ce concept a été révisé et certains considèrent qu'il s'agit en fait d'une variante profonde de sclérodermie localisée et que certains cas peuvent même évoluer en sclérodermie systémique [22]. Elle a un début brutal, sans syndrome de Raynaud, souvent après un effort. Elle atteint surtout la racine des membres, parfois un seul segment de membre, un peu comme une sclérodermie en bandes ; la sclérose prédomine dans l'hypoderme et les fascia, ce qui explique l'aspect « capitonné » de la peau, très caractéristique. Il existe une hyperéosinophilie sanguine transitoire et une hypergammaglobulinémie, habituellement par augmentation des IgG ; il n'y a pas d'atteinte viscérale. Une biopsie cutanée profonde, examen diagnostique important, doit aller jusqu'au fascia et au muscle ; elle montre que la sclérose collagène intéresse le derme profond, l'hypoderme et le fascia et qu'il existe un infiltrat inflammatoire riche en éléments mononucléés et surtout en polynucléaires éosinophiles à disposition périvasculaire. La fasciite avec éosinophiles peut s'améliorer sous corticothérapie générale, dont l'effet est d'autant plus marqué qu'elle est administrée précocement. Des régressions spontanées sont également décrites. Certaines formes évoluent vers des rétractions et un préjudice fonctionnel. Plusieurs types d'anomalies hématologiques sont associées à la fasciite à éosinophiles : aplasie médullaire, purpura thrombopénique [22]. A propos du syndrome de Shulman, il semble utile de rappeler que la présence d'une éosinophilie sanguine et cutanée est observée dans 15 à 20 p. 100 des sclérodermies systémiques et/ou localisées [18] et qu'elle ne constitue donc pas un critère spécifique de la fasciite avec éosinophiles.

Jablonska ([23 et *in* [32]) et d'autres auteurs polonais [5] ont rapporté des cas de « fasciite diffuse généralisée » débutés dans les premières années de la vie sous forme d'une induration progressive de la peau, des fascia et des muscles. L'aspect histologique est compatible avec une fasciite évoluée. Certains considèrent que ces cas peuvent être rapprochés de la fasciite type Shulman.

B. AUTRES ÉTATS SCLÉRODERMIFORMES ET PSEUDO-SCLÉRODERMIES

Un grand nombre d'affections signalées dans le *tableau 6.III* sont susceptibles de comporter une sclérose cutanée et ainsi de faire discuter une sclérodermie chez l'enfant. Certaines d'entre elles ont été signalées plus haut et il est impossible dans le cadre de cette mise au point de détailler les caractères distinctifs de toutes les autres. On en trouvera une remarquable revue dans l'article de Mauduit *et al* [34]. En pratique, chez l'enfant, seuls quelques-uns de ces « états sclérodermiformes » et « pseudo-sclérodermies » sont à discuter dans le cadre du diagnostic différentiel mais il a semblé utile de les signaler toutes dans le *tableau 6.III* pour leur intérêt conceptuel et la possibilité de rencontrer exceptionnellement chez l'enfant des formes jusque-là décrites uniquement chez l'adulte, comme les hypodermiques sclérodermiformes après injections de vitamine K1 [41].

BIBLIOGRAPHIE

1. Abergel RP, Chu ML, Bauer EA, Uitto J. Regulation of collagen gene expression in cutaneous diseases with dermal fibrosis : evidence for pretranslational control. J Invest Dermatol 1987 ; 88 : 727-31.
2. Ansell BM, Nassen GA, Bywaters EGL. Scleroderma in childhood. Ann Rheum Dis 1976 ; 35 : 189-97.
3. Bauer R, Pichler E. Herzbeteiligung bei progressiver Sklerodermie bei einem Kind. Mschr Kinderheilk 1969 ; 117 : 631-3.
4. Botstein GR, Sherer GK, Leroy EC. Fibroblast selection in scleroderma : alternate model of fibrosis. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 189-95.
5. Bowszyc J, Stepien B, Jankicka D. Fasciitis eosinophilica. Dermatologica 1983 ; 167 : 331-4.
6. Chalmers RJG, Burton PA, Bennett RF, Goring CC, Smith PJB. Lichen sclerosus et atrophicus. Arch Dermatol 1984 ; 120 : 1025-7.
7. Christianson HB, Dorsey CS, O'Leary PA, Kierland RR. Localized scleroderma. A clinical study of 235 cases. Arch Dermatol 1956 ; 74 629-39.
8. Claman HN. Mast cells, T cells and abnormal fibrosis. Immunol Today 1985 ; 6 : 192-5.
9. Connely MG, Winkelman RK. Coexistence of lichen sclerosus, morphea, and lichen planus. J Am Acad Dermatol 1985 ; 12 : 844-51.
10. Diaz-Perez JL, Connoly SM, Winkelmann RK. Disabling pansclerotic morphea of children. Arch Dermatol 1980 ; 116 : 169-73.
11. Falanga V, Medsger TA, Reichlin M. Antinuclear and anti-single-stranded DNA antibodies in morphea and generalized morphea. Arch Dermatol 1987 ; 123 : 350-3.
12. Falanga V, Medsger TA, Reichlin M. High titers of antibodies to single-stranded DNA in linear scleroderma. Arch Dermatol 1985 ; 121 : 345-7.
13. Fleischmajer R, Perlish JS, West WP. Ultrastructure of cutaneous cellular infiltrates in scleroderma. Arch Dermatol 1977 ; 113 : 1661-6.
14. Fleischmajer R, Gay S, Meigel WN, Perlish JS. Collagen in the cellular and fibrotic stages of scleroderma. Arthritis Rheum 1978 ; 21 : 418-28.
15. Fleischmajer R, Perlish JS. Cellular infiltrates in scleroderma skin. Arthritis Rheum 1977 ; 20 : 975-84.
15. Fleischmajer R, Perlish JH. ^{3}H thymidine labeling of dermal endothelial cells in scleroderma. J invest Dermatol 1977 ; 69 : 379-82.
17. Fleischmajer R, Perlish JS, Duncan M. Scleroderma : a model for fibrosis. Arch Dermatol 1983 ; 119 : 957-62.
18. Giordano M, Aaa VM, Valentini G, Chianese U, Bencivenga T. Presence of eosinophilia systemic sclerosis and localized scleroderma. Arch Dermatol Res 1981 ; 271 : 411-7.
19. Hanna W, Friesen D, Bombardier C, Gladman D, Hanna A. Pathologic features of diabetic thick skin. J Am Acad Dermatol 1987 ; 16 : 546-53.
20. Harpey JP, Renault F, Roy C, Lafourcade J. Sclérodermie de l'enfant. Traitement par la colchicine. Nouv Press Med 1980 ; 9 : 2844.
21. Hermier M, Micolle JP, Beteno B, Hermier CP, Perrot M, François R. A propos d'un cas de sclérodermie aiguë diffuse chez un nourrison. Ann Dermatol Venereol 1977 ; 104 : 725-30.
22. Herson S, Piette JC, Frances C *et al*. Evolution à long terme des fasciites avec éosinophilie. Ann Med Interne 1984 ; 135 : 611-4.
23. Jablonska S. Scleroderma and pseudoscleroderma. Warsaw : Polish Medical, 1975. 2th ed.
24. Jarratt M, Bybee D, Ransdell W. Eosinophilic fasciitis : an early variant of scleroderma. J Am Acad Dermatol 1979 ; 1 : 221-6.
25. Jawitz JC, Albert MK, Nigra TP, Bunning RO. A new skin manifestation of progressive systemic sclerosis. J Am Acad Dermatol 1984 ; 11 : 265-8.
26. Johnson RL, Ziff M. Lymphokine stimulation of collagen accumulation. J Clin Invest 1976 ; 58 : 240-52.
27. Kahaleh MB, Leroy EC. Endothelial injury in scleroderma. A protease mechanism. J Lab Clin Invest 1983 ; 101 : 553-60.

28. Kahaleh MB, Osborn I, Leroy EC. Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and activity in scleroderma and in Raynaud's phenomenon. Ann Intern Med 1981 ; 94 : 492-4.

29. Kass H, Hanson, Patrick J. Scleroderma in childhood. J Pediatr 1966 ; 68 : 243-56.

30. Kornreich HK, Koster King K, Bernstein BH, Singsen BH, Hanvon V. Scleroderma in childhood. Arthritis Rheum 1977 ; 20 (suppl 2) : 343-50.

31. Larregue M, Canuel C, Bazex J, Bressieux JM, Ramdene P, Laidet B. Sclérodermie systémique de l'enfant. A propos de 5 cas. Revue de la littérature. Ann Dermatol Venereol 1983 ; 110 : 317-26.

32. Larregue M, Ziegler JE, Laurent P *et al.* Sclérodermie en bande chez l'enfant (à propos de 27 cas). Ann Dermatol Venereol 1986 ; 113 : 207-24.

33. Mackel AM, Delustro F, Harper FE, Lery EC. Antibodies to collagen in scleroderma. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 522-31.

34. Mauduit G, Cambazard F, Fa..ie M, Thivolet J. Pseudosclérodermies et états sclérodermiformes. Ann Med Interne 1984 ; 135 : 615-23.

35. McCarthy GA, Rice JR, Bembe ML, Barada FA. Anticentromere antibody : clinical correlations and association with favorable prognosis in patients with scleroderma variants. Arthritis Rheum 1983 ; 26 : 1-7.

36. Meyer O. Que peut-on attendre des examens biologiques dans les sclérodermies ? Ann Med Interne 1984 ; 135 : 584-90.

37. Miyagawa S, Yoshiola A, Hatoko M, Okuchi T, Sakamoto K. Systemic sclerosis-like lesions during long-terme penicillamine therapy for Wilson's disease. Br J Dermatol 1987 ; 116 : 95-100.

38. Peterson LL, Vorhees C. Raynaud's syndrome : treatment with sublingual administration of nitroglycerin, swinging arm maneuver, and bioteedback training. Arch Dermatol 1983 ; 119 : 396-9.

39. Priollet P, Baudot N, Fessinger JN, Vayssairat M, Housset E. Traitement de la sclérodermie systémique. Ann Dermatol Venereol 1984 ; 111 : 595-607.

40. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. Arthritis Rheum 1979 ; 22 : 130-40.

41. Rommel A, Saurat JH. Hypodermite fessière sclérodermiforme et injections de vitamine K1 à la naissance. Ann Pediatr 1982 ; 29 : 64-6.

42. Rosenbloom J, Feldman G, Freundlich B, Jimenez SA. Inhibition of excessive scleroderma fibroblast collagen production by recombinant gamma-interferon. Association with a coordinate decrease in types I and III procollagen messenger RNA levels. Arthritis Rheum 1986 ; 29 : 851 (abstr).

43. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA Jr, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1984 ; 27 : 645-53.

44. Ruffatti A, Peserico A, Glorioso S *et al.* Anticentromere antibody in localized scleroderma. J Am Acad Dermatol 1986 ; 15 : 637-42.

45. Saurat JH. Graft versus host reaction. *In* : Mackie RM, ed. Current perspectives in immunodermatology. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1984 : 236-52.

46. Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia : a new syndrome. J Rheumatol 1974 ; 1 (suppl) : 46 (abstr).

47. Sills EM. Diffuse fasciitis with eosinophilia. Johns Hopkin's Med J 1982 ; 151 : 203.

48. Singsen BH, Bernstein BH, Kornreich HJK, King KK, Hanson V, Tan EM. Mixed connective tissue disease in childhood. J Pediatr 1977 ; 90 : 893-900.

49. Singson BH, Bernstein BH, Kornreich HK, King KK, Hanson V, Tan EM. Mixed connective tissue disease in childhood – a clinical and serologic survey. J Pediatr 1977 ; 90 : 893-900.

50. Steen VD, Ziegler GL, Rodman GP, Medsger TA. Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1984 ; 27 : 125-31.

51. Tuffanelli DL, Winkelman RK. Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. Arch Dermatol 1961 ; 84 : 359-71.

52. Uitto J, Holme J, Hannuksela M. Protocollagen proline hydroxylase activity in the skin of normal human subjects and of patients with scleroderma. Scand J Clin Lab Invest 1969 ; 23 : 241-7.

53. Vayssairat M, Fiessinger JN, Priollet P, Goldberg J, Housset E. Intérêt de la capillaroscopie pour le diagnostic de la sclérodermie généralisée. Rev Med Interne 1981 ; 2 : 333-40.

54. Velayos EE, Cohen SB. Progressive systemic sclerosis. Diagnostic at the age of 4 years. Am J Dis Child 1972 ; 123 : 57-60.

55. Venencie PY, Powele FC, Su WPD, Perry HO. Scleroderma : *a review of thirty-three cases. J Am Acad* Dermatol 1984 ; 11 : 128-34.

56. Wood TY, Rasmussen JE. Juvenile linear scleroderma associated with serologic abnormalities. Arch Dermatol 1985 ; 121 : 1403-5.