

Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de reflexión

Historia del compromiso cutáneo de la esclerosis sistémica

Antonio Iglesias Gamarra^{a,*}, Daniel Jaramillo Arroyave^a, Gerardo Quintana^a,
Federico Rondón Herrera^a y Marco Matucci-Cerinic^b

^aUnidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^bDepartamento de Biomedicina, División de Reumatología, Universidad de Firenze, Firenze, Italia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de febrero de 2013

Aceptado el 31 de julio de 2013

Palabras clave:

Escleroderma

Esclerosis sistémica progresiva

Piel

Raynaud

Calcinosis

R E S U M E N

La esclerosis sistémica (escleroderma) es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo cuya causa no ha sido definida, con gran morbilidad y mortalidad, dadas sus múltiples complicaciones tanto cutáneas como sistémicas. A pesar de ser reconocida desde hace siglos, aún no se cuenta con intervenciones óptimas para controlar definitivamente su progresión y evitar la aparición de lesiones en órganos diferentes a la piel. Teniendo como características clínicas sobresalientes el fenómeno de Raynaud y los cambios fibróticos cutáneos, el objetivo de esta investigación histórica es presentar las descripciones clínicas y patológicas históricas, mostrando la evolución en el enfoque y manejo de estos pacientes, desde siglos atrás hasta la actualidad.

Objetivos: Hacer una aproximación a las primeras descripciones históricas de los aspectos clínicos relacionados con las manifestaciones cutáneas y de anexos de la esclerosis sistémica progresiva, resaltando a los individuos que por siglos han aportado al entendimiento de la enfermedad.

Materiales y métodos: Investigación de corte histórico, con revisión de la literatura desde el siglo XVII hasta el año 2013, en especial, de textos que impactan en el entendimiento de la evolución clínica de los aspectos cutáneos de la enfermedad. Se realiza una búsqueda sistémica de la información disponible en medios virtuales y físicos, en bibliotecas de América y Europa, teniendo acceso a textos originales en diferentes idiomas y realizando la traducción de los mismos, con miras a enmarcar los resultados de las descripciones en una línea de tiempo.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

History of skin commitment in systemic sclerosis

A B S T R A C T

Systemic sclerosis (scleroderma) is a connective tissue autoimmune disease with an unknown etiology, with a wide range of skin and cutaneous complications which explains the morbidity and mortality of this entity. Recognized since centuries, there are not optimal interventions yet to control its progression and avoid lesions in different organs besides skin. The most characteristic clinical pictures are Raynaud phenomenon and cutaneous fibrosis, this is why the first objective of this historical investigation is to present the

Keywords:

Scleroderma

Systemic sclerosis

Skin

Raynaud

Calcinosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iglesias.antonio1@gmail.com (A. Iglesias Gamarra).

clinical and pathological historical descriptions of these disease, showing the evolution in the approach and management of patients with this malady in an historical view.

Objectives: To make an approximation to the first historical descriptions of the clinical aspects related with de cutaneous commitment in patients with progressive systemic sclerosis, highlighting some persons who have made seminal contributions to the understanding of this disease.

Material and methods: Historical investigation with an extensive literature review from century xvii to xxi, we include electronic and physical information from different libraries from America and Europe. We describe all the information in a time line.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

Introducción

La esclerosis sistémica (escleroderma) es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo cuya causa no ha sido definida, con gran morbilidad y mortalidad dadas sus múltiples complicaciones tanto cutáneas como sistémicas. A pesar de ser reconocida desde hace siglos, aún no se cuentan con intervenciones óptimas para controlar definitivamente su progresión y evitar la aparición de lesiones en órganos diferentes a la piel. Teniendo como características clínicas sobresalientes el fenómeno de Raynaud y los cambios fibróticos cutáneos, el objetivo de esta investigación histórica es presentar las descripciones clínicas y patológicas históricas, mostrando la evolución en el enfoque y manejo de estos pacientes desde siglos atrás hasta la actualidad.

Objetivos

Hacer una aproximación histórica a las primeras descripciones de las manifestaciones clínicas de la esclerosis sistémica progresiva, relacionadas con la piel y los anexos, intentando llegar hasta el origen de las definiciones clínicas del siglo xvii y, a través de una línea en el tiempo, demostrar el avance del conocimiento hasta la actualidad. De manera sincrónica pretendemos resaltar la labor de innumerables científicos, que a lo largo de los siglos han realizado aportes para el entendimiento de la enfermedad, en este caso, en particular, relacionados con el compromiso cutáneo.

Materiales y métodos

Esta es una investigación histórica, que busca las fuentes literarias más antiguas posibles, la cual se inicia de manera retrospectiva tomando como base el artículo seminal de los Doctores Rodnan y Benedeck de 1962¹. Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Pubmed, EBSCO, Scopus y Google, utilizando los términos «scleroderma», «sclerodermia», «scleroedema», «progressive systemic sclerosis», «History», «ancient descriptions»; sin límite de tiempo o idioma. En el caso de las publicaciones antiguas de las cuales no había versión libre escaneada en línea y existía la posibi-

lidad de tener acceso al texto original en físico, se ubicó la biblioteca en la que se encontraba y se consiguió acceso a la información. Gran parte de la información de las primeras descripciones se encontró en idiomas diferentes al inglés (alemán, latín, italiano, francés), motivo por el cual fue necesaria la traducción de los mismos por parte de los autores de esta investigación, que manejan estos idiomas (Iglesias, Jaramillo, Matucci). Luego de recolectada la información se hizo una revisión general desde los puntos de vista de pertinencia y aproximación a la definición actual de la enfermedad, cuadros similares a la enfermedad pero no definibles como esclerosis sistémica y autores cuyos aportes son paradigmas en la descripción clínica de la entidad. Se intentó organizar la información en orden cronológico para ser consecuentes con el concepto de línea del tiempo.

Resultados

Nota de los autores

Este texto es el resultado de una investigación exhaustiva de carácter histórico. Nuestro objetivo fue resaltar, a manera de homenaje, la mayor cantidad de clínicos que a lo largo de los siglos hicieron sus aportes para describir, tal y como se conoce en la actualidad, el compromiso cutáneo de la esclerosis sistémica. Siendo el material recolectado en la investigación de tan alta importancia histórica, quisimos dejar textuales varias descripciones con la finalidad de seguir resaltando que el paso de los años y el avance tecnológico, no reemplaza al principal motor de la medicina: el diagnóstico clínico.

Varios términos aparecen haciendo referencia a la enfermedad en los diferentes escritos revisados desde el siglo xvi hasta el xix. Las palabras esclerema, escleroedema y escleroderma se derivan de la palabra griega *skleros* que significa «duro». El término escleroderma y la primera descripción de la enfermedad, aparecen a mediados del siglo xix, por ello en las descripciones de los siglos xvii y xviii la confusión de estos tres términos fue muy grande, razón por la cual se trató de describir en forma cronológica la evolución clínica y de nomenclatura, haciendo mención a los hallazgos más relevantes para aclarar cómo fue el origen de esta compleja enfermedad.

Descripciones antiguas de la escleroderma

En las descripciones de pacientes que aparecen en los aforismos de Hipócrates (460-370 a.C.)¹, y en sus «*Traité des épidémies*», se menciona el caso de un ateniense cuya piel se encontraba tan indurada que no podía ser pinzada; por su parte, Galeno (131-201 d.C.)², en su «*Traité de thérapeutique*» mencionó una enfermedad la cual denominó «*stegnose*», descrita como un tipo de obstrucción de los poros de la piel con engrosamiento, manchas blancas, pigmentación y ausencia de glándulas sudoríparas. Oribasius (325-403 a.C.)¹, Paulus Aegineta (625-690 d.C.)¹ y Avicena (980-1036 d.C.)¹, hicieron descripciones simples y vagas con relación a esta entidad, lo que hace muy difícil confirmar que estos pacientes tuvieron escleroderma. Esta información histórica fue revisada por M. Wolters³ en 1892, Gerald P. Rodnan y Thomas G. Benedek¹, en 1962, concluyendo que estas descripciones clínicas son inexactas, sin poder asegurar que correspondan a pacientes con escleroderma.

Durante la época del Renacimiento, Wolters³ analizó algunas publicaciones de Zacutus Lusitanus (1634), Diemerbroeck (1637)⁴, Machin (1731)^{1,5} y Vater (1736)^{1,6}, y sugirió que lo escrito por Diemerbroeck fue un caso probable de escleroderma. Este escribió: «*una mujer cuya piel era dura como un tambor de guerra, al igual que fría; no tenía sensación al tacto ya que si se le pinchaba con una aguja o si se le aplicaba fuego, no tenía sensación de dolor*» escrito en *Opera Omnia, Anatómica et médica* vol. 8, página 502 de 1685. Esta descripción, en nuestro concepto, podría ser una de las primeras observaciones sólidas al respecto, ya que la de Zacutus Lusitanus, no es concluyente. En los escritos de J. Machin en 1731^{1,5} y en la de A. Vater^{1,6} en *Philosophical Transaction Royal Society of London*, una de las primeras revistas médicas de la historia, en la cual los artículos eran publicados en latín, estos clínicos describen un caso con compromiso cutáneo que podría ser escleroderma, sin embargo, la semiología cutánea de dicho paciente no es suficiente para afirmar que tuviera la enfermedad.

La primera descripción que se aproxima a una entidad muy similar a la escleroderma, fue la de la Carlo Curzio, publicada en Nápoles en 1753⁷. Curzio^{7,8} escribió una monografía, tipo discusión anátomo-práctica, en la que participó Abate Nollet, físico francés y personaje importante de la época por su gran interés en la divulgación de las ciencias en medios escritos. El documento se encontró en italiano y fue traducido por Robert Watson⁹ al inglés con el título «*An account of an extraordinary disease of the skin and its cure*». La historia del caso es de una paciente de 17 años, Patrizia Galiera, quien consulta, en Nápoles, en junio de 1752, por problemas cutáneos, siendo asignada al Dr. Curzio; al examinarla encontró un endurecimiento de la piel, más severo en el cuello, frente y alrededor de los ojos. Al parecer no tenía compromiso de los músculos, pero sí dificultad para la apertura bucal y para realizar movimientos gruesos articulares. No se notó algún problema respiratorio o gastrointestinal. La paciente recibió tratamiento con leche caliente, baños de vapor y sales de mercurio; considerándose este el primer tratamiento para un paciente con sospecha de escleroderma. Después de 11 meses de tratamiento, la paciente mejoró el endurecimiento cutáneo, lo que le permitió tener mayor movilidad y la capacidad de

levantarse de la cama. Cuatro años después Curzio⁸ informa el mismo caso en francés, expresando que este era de gran importancia para la comunidad médica. Sin embargo, el hecho de la mejoría del cuadro clínico con el tratamiento instaurado indica, probablemente, que se trataba de un caso de escleroedema y no de escleroderma. El escleroedema era una condición cutánea frecuente en la época y se asociaba con antecedentes de episodios infecciosos, especialmente de tipo piógeno. Su curso es autolimitado. Este probable diagnóstico, de la paciente de Curzio, es una propuesta realizada por Denton y Black¹⁰ en su monografía de historia de la escleroderma, con la cual coincidimos. A pesar de esto, el caso está informado en textos de gran importancia de la época, como son los de los fundadores de la dermatología inglesa, Robert Willan¹¹, en 1808, y su discípulo Thomas Bateman¹², en 1824, en el cual se incluye con el nombre de ichthyosis cornea.

De importancia invaluable son los aportes hechos por el director del hospital Saint Louis de Paris en el siglo XIX, el profesor Alibert, quien para esa época escribió uno de los primeros artículos sobre esta nueva enfermedad, monografía que quedó adscrita al árbol de las dermatosis (del mismo autor), y que él denominó: «*Nosologie Naturelle on les maladies du corpus human distribuées par familles*» publicada en 1817¹³. El Doctor Alibert analizó la escleroderma y la dividió en 2 tipos: la parcial o localizada, que afecta a los adultos y la universal o generalizada que compromete a los niños. Además, describe otros dos casos que él denomina scleremia circumscripta, que al parecer son las primeras descripciones de la escleroderma lineal. En sus anotaciones rescata el caso de una mujer de 44 años que tenía un endurecimiento en cuello, brazos, tronco y cara, cuya consistencia de la piel era dura y marmórea, de acuerdo con el informe de Le Tourneauux, el cual anexó a su casuística, pero sin datos claros de la referencia exacta^{1,12}. A Alibert se le atribuye la descripción de la scleremia circumscripta en 1818, además de múltiples reflexiones al respecto de las que rescatamos la siguiente: «*Nada es más interesante que la degeneración gruesa del sistema dérmico. Esto siempre será para un doctor un gran tema de estudio y meditación que generará grandes aportes a las investigaciones fisiológicas*»^{1,14}.

Esclerema neonatorum

Las primeras descripciones de esta entidad fueron realizadas por el médico alemán Usenbenzius¹⁵ en 1722. Posteriormente, en 1784, Underwood (1737-1820)¹⁶, un médico pediatra y obstetra de Londres, reconocido, principalmente, por ser el autor del primer texto de pediatría en inglés, reconoce en algunos niños recién nacidos el endurecimiento de la piel de todo el cuerpo, asociándolo en ese momento a una disentería infantil y dándole el nombre 'hydebound' que significa rígido. Underwood, sin embargo, no fue el primero en tener estas observaciones en recién nacidos. Él mismo le da crédito a un obstetra del Middlesex Hospital, en Londres, de apellido Denman, en la sexta edición de su libro en 1813, quien reportó varios casos similares de niños que murieron con esta anomalía, posterior a su nacimiento, y recibieron el nombre de pacientes 'Skinbound' (piel fija)¹⁷. A pesar de lo extraño de los casos no se profundizó en el estudio de esas anomalías

en estos centros y durante ese periodo histórico, y se consideró que dicha anomalía pudo ser secundaria a tétano neonatal^{16,17}.

En 1788, Tenon y su grupo, en París, en el *Hôpital des Enfants-trouvés*, describen 600 niños sumados a otros 400 en el *Hôtel-Dieu*¹⁸, en solo un año, a quienes les diagnosticaron 'enfans gelés' (niños congelados) o 'enfans durs' (niños duros), similares clínicamente a los pacientes hipotérmicos, consideración hecha por Roger más adelante en 1844^{19,20}; la mayoría murieron, sin saber si fue por anomalías relacionadas con su componente cutáneo o porque un gran porcentaje de estos pacientes fueron prematuros.

Esta entidad no solo se observó en París sino que se describió también en 56 infantes en el *St Catherine Hospital* en Milán en 1842²¹. En 1852 también se observó en Alemania y la denominaron esclerosis aguda. Otros artículos publicados casi simultáneamente fueron realizados por Andry²² en 1784 y por Auvity²³ en 1790, quienes describen el endurecimiento del tejido celular (*endurcissement du tissu cellulaire*) en otro grupo de pacientes franceses. En 1788, Souville²⁴ realiza la misma descripción en Calais, ciudad del norte de Francia, y denomina a la entidad como *oedématie concrète* o edema sólido.

Denis (1799-1863)²⁵ en su tesis doctoral introduce el término *sclérème* (esclerema) en una conferencia en el *Hospice de la Maternité* en París, durante su ceremonia de graduación en 1812.

El término *sclérème* fue criticado por Henning (1825-1911)²⁶ de Leipzig en 1877, quien consideró este como un barbarismo fonético ya que *sclérème* es una mezcla de raíces griegas y latinas, por ello propuso la denominación *Sklerysma* palabra derivada del griego²⁶, propuesta que no fue apoyada por la mayoría de los académicos de la época.

No es sino hasta 1882, cuando el médico alemán, de Leipzig, Soltmann²⁷, retomando una clasificación previa de Alibert, decide «latinizar» los términos y propone la denominación *Sklerema neonatorum* (*Sklerödem*), con gran aceptación por la comunidad académica de la época.

Escleroedema vs. escleroderma

Después de la descripción del caso de Curzio^{8,9}, que luego de múltiples debates ha sido considerado como un escleroedema, se publicaron varias comunicaciones de casos similares en distintas fuentes como: en el texto de pediatría de Henke^{28,29} en 1809, los artículos de Thirial³⁰ en 1845, de Bouchet^{28,31} en 1847, de Rilliet^{28,32} en 1848, y especialmente los de Gillette^{28,33} en 1854, quien recapitula 20 pacientes, diferenciando la escleroderma del escleroedema. Una de las descripciones más objetivas es la del médico londinense Fagge^{28,34} (1838-1883), publicada en 1869. Charles Hilton Fagge^{28,35} describe una paciente que consultó al *Guy's Hospital* en mayo 27 de 1868, por endurecimiento de la piel del cuello, espalda, tórax, brazos y cara. En agosto de ese año, la paciente mejoró espontáneamente. No presentó un compromiso sistémico y propuso el término *scleriosis* aguda. Además, concibe la gama clínica de la enfermedad de acuerdo con la rapidez del compromiso y localización de la piel. Describe la forma aguda o escleroedema, la forma difusa o esclerosis sistémica progre-

siva y la forma intermedia o escleroderma localizada. Esta descripción de Fagge es magistral, pero poco conocida por la literatura médica.

Hardy (1811-1893)^{28,36}, un dermatólogo parisino, nueve años después, retomó el concepto de Fagge^{28,34,35}, con relación a la clasificación y la aplica en sus descripciones. Ya para esa época, Fantonetti (1791-1877)^{28,37}, médico de origen milanés, había acuñado en 1836 el término de escleroderma, pero sin éxito en su popularización.

Ginrac (1791-1877)³⁸ de Bordeaux, había revisado las publicaciones de Curzio, Thirial^{28,30,39} y Forget^{28,40,41}, y al parecer no compartía la aproximación a la terminología, razón por la cual utilizó el nombre de *sclérodemie*, y citó el artículo de Fantonetti^{28,37}, quien había sugerido la denominación de *Skleroderma generale*, este fue el inicio para el uso del término y la definición clínica de escleroderma.

Siendo estrictos con las definiciones, es posible que para el año de 1847 existieran algunos informes sobre escleroderma y no sobre escleroedema, como los casos descritos en los artículos de Startin^{28,42}, Brück⁴³, Grisolle⁴⁴, Fuchs^{28,45}, Putégnat^{28,46}, Thirial^{28,30,39}, Virchow⁴⁷, Forget^{28,40,41} y Chowne^{28,48}.

Piffard (1842-1910)^{28,49}, un dermatólogo de Nueva York, describe un caso de un paciente de 49 años, cuya enfermedad se inició por un acartonamiento de la piel del cuello, y después de 10 días de evolución, la enfermedad se le extendió a las extremidades y al tronco. Piffard lo revisó a las seis semanas del inicio de la enfermedad, y a la vez analizó la biopsia de la piel, que resultó normal, a éste paciente se le administró quinina como tratamiento. Piffard, como Fagge, denominó la lesión como *scleriosis*. Es este personaje en su tratado elemental de las enfermedades de la piel en 1876, el primero en diferenciar el escleroedema de la escleroderma, pero esta observación no fue conocida, debido a que se publicó en un libro de dermatología de no mucho impacto en la comunidad médica de la época.

Es importante revisar la opinión de Jaffe y Winkelmann^{28,50}, dos extraordinarios dermatólogos, quienes en su artículo sobre escleroderma generalizada en niños, publicado en 1961, definían las diferencias entre escleroderma y escleroedema. Consideraron que la información aportada en los casos presentados previamente por diferentes autores como Thirial^{28,30,39} en 1845, Rilliet^{28,32} en 1848, Gillette^{28,33} en 1854, se podía considerar el diagnóstico de escleroedema y no de escleroderma. Con todo este conocimiento acumulado, en 1896, Dercum⁵¹ es de los primeros clínicos que logró clasificar los casos de escleroderma, definirla mejor y diferenciarla por completo con el escleroedema.

En un encuentro de la sociedad de dermatología de Berlín, en 1900, el profesor Buschke⁵²⁻⁵⁴, informa acerca de un paciente de 44 años quien experimentó un brote de influenza tres meses antes de la consulta, posteriormente, presentó una rigidez en el cuello, que luego se extendió al tórax, cara, extremidades inferiores y glúteos. De acuerdo con las observaciones realizadas por Buschke, sugiere que es «el primer caso de *sclerema neonatorum* en un adulto» y lo considera como una variante de la escleroderma. Goodman⁵⁵ en 1918, es el primero en adoptar los conceptos de Buschke en las descripciones de sus pacientes pediátricos, confirmando la asociación de infecciones previas con cambios cutáneos. Hoffmann⁵⁶ y

Epstein⁵⁷ describen varios casos de escleroedema agudo de acuerdo con la citación de Buschke en 1900, intentando introducir nuevos términos que confundían más al clínico.

Buschke⁵⁴ en 1902 publica un artículo de gran trascendencia desde el punto de vista clínico, transcribimos un resumen a continuación, tomado del original, por la riqueza semiológica de su descripción: «... La extensión a la cual otros casos publicados bajo la designación de escleroderma aguda pueden pertenecer al espectro del escleroedema. Los casos llamados Sclérème o Sclérème de adultos por autores mayores como Alibert, Henke, y especialmente Thirial, y aquellos designados 'scléroderme oedemateuse' por otros autores, como son Hardy y Besnier, o sclerema como una variedad de escleroderma, actualmente tienen las características de la escleroderma clásica y son correctamente enumerados como ejemplos de la enfermedad. Ellos corresponden al también llamado grupo de escleroderma difusa por los autores alemanes. Ellos no tienen la sintomatología de nuestro escleroedema... Debemos considerar este padecimiento como una enfermedad discreta pues las características de la escleroderma usualmente son signos de inflamación, que comprometen las partes más superficiales de la piel, un edema tenso el cual regresa de manera gradual pero siempre llevando a una condición atrófica, la cual es peculiar en esta enfermedad y que se asocia a hiperpigmentación simultánea. Todos estos signos faltan en este caso de escleroedema, además en los sitios donde el edema no ha tenido regresión no se demuestra atrofia...».

En 1920 y 1927, Buschke⁵⁸ y Ollendorf⁵⁹ analizan su experiencia, 43 casos adicionales de investigadores alemanes como Hoffman, Nobl, Sellei, Rummert, Mayr, Freud y otros dos casos informados por dermatólogos franceses. En casi todos los casos informados, estos fueron precedidos por procesos infecciosos, la mayoría por influenza y otros por parotiditis, herpes, escarlatina y amigdalitis. Al evaluar los datos de la literatura disponible para la época el profesor Buschke hace esta bella descripción que nos permitimos compartir: «... endurecimiento de las capas profundas de la piel, con compromiso del tejido subcutáneo y en algún grado de la fascia y la musculatura. La enfermedad aparentemente inicia de manera aguda, en la mayoría de los casos en el cuello prolongándose a la cara, miembros superiores y del tronco al abdomen. Las extremidades inferiores pueden estar involucradas de manera aleatoria. Al inicio los pacientes pueden estar afectados, con postración o pueden sentirse perfectamente bien. Esto es más frecuentemente seguido a infecciones como influenza, fiebre escarlatina y parotiditis. Muchos de los casos de escleroderma reportados con anterioridad han tenido esta descripción la cual es de escleroedema, y deben ser tempranamente reconocidos como esencialmente diferentes de la crónica, incurable y algunas veces fatal enfermedad a la cual defino claramente como escleroderma...».

Buschke, en su sed de conocimiento sobre todos los aspectos concernientes a esta enfermedad, realiza observaciones histopatológicas describiendo la ausencia de reacción inflamatoria, pero notando la presencia de un material «homogéneo», es decir, describe por primera vez el depósito del tejido colágeno en la dermis, además de afirmar que no existía compromiso del tejido elástico, tampoco de la epidermis y mucho menos cambio en la pigmentación. Estos hallazgos los definió antes que otros personajes célebres como Klemperer et al.^{60,61}, quienes posteriormente describieron el concepto de enfermedades del colágeno en 1941, con base en sus estudios histológicos.

Buschke fue uno de los primeros investigadores en el mundo que planteó la posibilidad de la activación de procesos inflamatorios crónicos secundarios a infecciones, uno de los paradigmas actuales de la autoinmunidad. No quedando contento con su descripción, intentó diferenciar el escleroedema adutorum de la escleroderma, observó que, en la mayoría de los casos, el escleroedema era precedido por un proceso infeccioso, con un inicio agudo y más benigno.

Otros autores lograron crear más confusión, dando una serie de nombres al escleroedema que enumeramos a continuación. Baginsky⁶² en 1903 lo denominó statinodermie; Sellei^{63,64} en 1923, induración subcutánea benigna progresiva; Audry y Gadrat⁶⁵ en 1930, sclérème benigno de las aponeurosis; Merenlader y Zand⁶⁶ en 1935, escleremia benigna; y Touraine, Golé y Soullignac⁶⁷, en 1937, celulitis sclerodermiforme benigna difusa. En las décadas de los años 40 y 50, la introducción de los antibióticos redujo la frecuencia de la aparición del escleroedema y actualmente casi no lo observamos.

Siglo XVIII-XIX y las diferentes observaciones realizadas hasta la descripción de la escleroderma

En Inglaterra existía gran interés por la formación médica, especialmente en Oxford, Cambridge, St Andrew, Glasgow, Aberden y Edimburgo; además de la orientación por crear hospitales, ya que en el Londres del siglo XVIII solo existían dos: el de St. Bartholomeus fundado en 1123 y el de St. Thomas en 1215. Durante la segunda mitad de este siglo se establecieron otros como el de Westminster en 1719, el Guy's en 1721, el St George en 1733, el de Londres en 1740, el de Middlesex en 1745 y el St. Bart's reconstruido en 1734⁶⁸. Estos hospitales transformaron la asistencia médica y la investigación, lo cual fue relevante para la medicina moderna.

En uno de estos centros surge la figura de John Harley^{69,70} del St Thomas Hospital, quien analiza una serie de publicaciones sobre «Sclerema» y escribe dos artículos sobre «simple atrophic sclerema» en la revista *Medical Chirurgical Transactions*, importantes en la historia de la enfermedad. Propone una clasificación de acuerdo con las diferentes publicaciones como: local, edematosa, general, inflamatoria, crónica, traumática, hipertrófica idiopática y la específica.

En otra publicación de la época, del British Hospital for Diseases of the Skin, George Gaskoin con la colaboración de Erasmus Wilson⁷¹, quién en 1867 fundó la primera revista en inglés de dermatología (*Journal of Cutaneous Medicine*) y dominó la dermatología inglesa entre 1850 y 1880, publican un artículo sobre un caso de morfea en una paciente de 24 años, a nivel del maxilar inferior⁶⁸, haciendo énfasis en la heterogeneidad de las manifestaciones de la enfermedad.

Durante los siglos XVIII y XIX, algunos de los fenotipos cutáneos de la escleroderma recibieron varias denominaciones, lo que generó una «torre de babel» dermatológica de la escleroderma, sin que alguien, hasta esa época, pudiese diferenciar las diferentes expresiones cutáneas de una manera altamente eficiente. Para finales del siglo XIX, se conocían muchas publicaciones sobre escleroderma, pero no existía una claridad conceptual sobre la enfermedad que recibió diferentes denominaciones, como lo describimos a continuación⁶⁸.

Dentro de las publicaciones que se realizaron en el siglo XIX referentes a la enfermedad, la descripción de Thomas Addison⁷² en 1854, del queloide verdadero (true Keloid) para diferenciarlo del queloide descrito por Alibert¹³ en 1817, fue una aproximación para diferenciar la morfea de procesos cicatriciales diferentes. Fagge^{34,35} describe un caso en el Guy Hospital de Londres de un paciente con «un tubérculo blanco o morfea» que compromete la frente y que recordaba la descripción de Erasmus Wilson⁷³ en su libro «On Diseases of the Skin», que correspondía a la cuarta edición inglesa, publicado en 1857, en la página 341, que él denominó como escleroderma localizada en coup de sabré, cuyas primeras descripciones fueron realizadas por Parry⁷⁴ en 1825 y 21 años más tarde por Romberg⁷⁵ en 1846, quien la denominó como «Trophonéurose de la face». Fue solo hasta 1945 que Wartemberg⁷⁶ considera que la escleroderma en coup de sabré era una forma abortiva de la hemiatrofia facial progresiva de Parry-Romberg, y luego Mauduit, Cambazard, Faure y Thivolet⁷⁷ en 1984 la consideran como una «pseudo-escleroderma» o una forma «esclerodermatiforme».

Continuando con las diferentes descripciones de los fenotipos de la escleroderma, a Addison⁷² se le atribuye la descripción de la escleroderma lineal y a Erasmus Wilson⁷⁸ una forma de la escleroderma localizada o morfea, que en griego, «forma» significa mancha en la piel. Lo que Wilson denominó sword-wound⁷⁹. Al parecer él, en 1869, describe las primeras asociaciones clínicas de los fenotipos cutáneos de la escleroderma, como la asociación entre morfea y hemiatrofia facial⁷⁸. Queremos resaltar que Rodnan y Benedek en su extraordinario artículo sobre la historia de la escleroderma¹, recuerdan como, uno de los grandes escritores de esa época, Sir Arthur Conan Doyle⁸⁰, en su libro «The Adventure of the Blanched Soldier», describe el caso del joven Lance Corporal Godfrey Emsworth de Tuxbury Old Hall, cuya familia lo encerró por el miedo de mostrarlo en público por los diversos «parches que le blanqueaban la piel». En 1880, Duckworth⁸¹ describe un caso de escleroderma adultorum y a la vez intenta ilustrar la forma difusa y la forma circunscrita de la escleroderma; es un artículo interesante y desconocido por la mayoría de los médicos.

Ferdinand von Hebra (1816-1880) y Moriz Kaposi (1837-1902): modelo clínico patológico

Von Hebra estudió medicina en la Universidad de Viena, donde terminó su carrera en 1841, alumno de Joseph Skoda, tuvo la oportunidad de entender la importancia que, para el diagnóstico de las enfermedades de la piel, tiene la patología a través de la influencia que en él tuvo el texto de anatomía patológica de Karl Von Rokitansky y empezó a establecer el análisis clínico-patológico. Así de esta manera Von Hebra y Kaposi, combinaron la experiencia de los maestros de la escuela de Viena y aplicaron el sentido común en sus observaciones. Kaposi fue asistente de Von Hebra⁶⁸.

En el libro de Von Hebra, el *Hautkrankheiten* y *Lehrbuch der Hautkrankheiten* y en la biografía de Hebra de Friedman, se describieron algunas de las observaciones no muy claras sobre escleroderma. Von Hebra inculca dichos preceptos a

su asistente Kaposi, permitiendo de esta manera combinar la experiencia de los maestros de la escuela de Viena y el sentido común de la observación en un nuevo tipo de análisis clínico⁸². En el libro «*Diseases of the Skin*», Kaposi⁸³ informaba sobre 50 casos de «*sclerema adultorum*». Él informa sobre 2 de sus casos: en uno el compromiso era de la pierna y brazo izquierdo, al parecer era un caso de morfea; y el otro paciente tenía una escleroderma difusa: Kaposi fue uno de los primeros en practicar una biopsia de piel de uno de los brazos y describe: «*acumulación de linfocitos y una red gruesa de fibras densas de tejido extendiéndose hacia el tejido subcutáneo*». El nombre de *sclerodermie* fue adoptado por Horteloup⁸⁴ en la revisión que realizó en 1865.

En el artículo clásico de Maurice A.G. Raynaud (1834-1881)⁸⁵ en 1862, que él denominó «*local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities*», describe claramente el fenómeno de Raynaud. Él se refiere a un paciente hombre de 30 años quien consultó «por adormecimiento de los brazos durante el invierno y notó un desarrollo gradual de un endurecimiento de la piel de las manos. Al examinarlo, en 1863, tenía hiperpigmentación y acartonamiento generalizados de la piel de la cara y de los dedos, dorso de las manos, que se comparó como un cartón»^{1,85}. Luego describe los mecanismos de vasoconstricción, haciendo una correlación clínico fisiopatológica, como se puede leer en su artículo original⁸⁵.

Además, describe otro informe en 1874, al reencontrarse con el mismo caso y comentar sobre el desarrollo de la escleroderma⁸⁶. Las publicaciones de Maurice A.G. Raynaud⁸⁵⁻⁸⁷, se empezaron a difundir en varios países europeos y varios investigadores franceses e ingleses como Barlow⁸⁸, Monro⁸⁹ y Hutchinson⁹⁰⁻⁹³, iniciaron la difusión de la 'enfermedad' de Raynaud en esos países y luego se difundieron sus conocimientos a otros países europeos. En 1893, Hutchinson^{90,91} observó la asociación del fenómeno de Raynaud y la acroesclerosis y consideró que esta asociación era una forma atípica de la 'enfermedad' de Raynaud, objetando este último término, por ello se generó alguna confusión en la descripción de otras patologías.

Monro⁸⁹ en una revisión de 180 pacientes con 'enfermedad' de Raynaud publicada en 1899, notó algunos cambios escleróticos de Acroesclerosis en 13 mujeres, y las quejas vasomotoras se iniciaron simultáneamente con el fenómeno de Raynaud y, en algunos casos, después del inicio de la 'enfermedad' de Raynaud.

En 1880, Duckworth⁹⁴ describe un caso de escleroderma adultorum, y a la vez intenta ilustrar la forma difusa y la forma circunscrita de la escleroderma, es un artículo interesante y desconocido por la mayoría de los médicos.

T. Symson⁹⁵, cirujano del Lincoln County Hospital en *The British Medical Journal* del 7 de junio de 1884, describe el caso de una niña de 5 años con escleroderma que compromete el miembro inferior izquierdo, al parecer se puede considerar como las primeras descripciones de la escleroderma lineal. Así de esta manera en el siglo XIX se empiezan a clasificar las diferentes formas de escleroderma de una manera más concreta.

El compromiso sistémico de esta enfermedad casi no se informó en el siglo XIX, es posible que haya pasado desapercibido por lo siguiente: la mayoría de los médicos que ini-

ciaron la descripción de la enfermedad eran dermatólogos que a pesar de ser excelentes clínicos y hacer múltiples descripciones de enfermedades sistémicas con manifestaciones cutáneas, no consideraron compromiso más allá de la piel en este grupo de pacientes. Además, era imposible estudiar el compromiso sistémico por la ausencia de la radiología y exámenes como los de orina y sangre eran apenas incipientes. A pesar de lo antes mencionado, algunas de las descripciones sistémicas fueron de los excelentes dermatólogos Auspitz⁹⁶ en 1863 y Meyer⁹⁷ en 1887, quienes sugieren el compromiso renal.

A finales del siglo XIX, la escleroderma despertó muchas inquietudes entre los médicos de la época, generando líneas de investigación en esta área del conocimiento, participando en el equipo dermatólogos y reumatólogos. Ejemplo de esto son Lewin y Heller⁹⁸ quienes en 1895 escribieron uno de los mejores artículos de la época que titularon *Die Sclerodermie*, e incluyeron los primeros 500 casos en una serie descriptiva digna de resaltar. En Norteamérica los primeros casos fueron informados por Arnold⁹⁹ en 1869, posterior a esto, aproximadamente un año después, Day¹⁰⁰ informó uno de los primeros casos con compromiso gastrointestinal, quien al parecer murió, además, de una falla cardiaca. En 1880, Crocker¹⁰¹ fue el primero en examinar las lesiones de la morfea a nivel microscópico, eran productos de un proceso inflamatorio crónico y cambios tróficos en la pared vascular, con dos orígenes probables de las lesiones: vascular o nervioso. Coincide Crocker con Fagge, en que la morfea es una forma circunscrita de la escleroderma difusa.

En la década de 1880, Crocker¹⁰¹, Duckworth⁹⁴ y Hutchinson^{90,93} empezaron a distinguir, a separar y a enfatizar sobre la diferencia entre la escleroderma circunscrita y la difusa. Los cambios pigmentarios de la piel en los pacientes con escleroderma circunscrita y difusa de color marrón, fueron descritos inicialmente por Forget^{40,41} y Putégnat⁴⁶ en 1847. Solo hasta 1946, Vallee¹⁰² en el *New England Journal Medicine* describe 4 casos en los que observó derrame pleural y pericárdico, además de hidrartrosis en la escleroderma y planteó el compromiso sistémico de la enfermedad. Cinco años después en 1951, Leiwand¹⁰³ informa los hallazgos patológicos en la autopsia de un paciente, en la que confirma el compromiso sistémico (tabla 1).

Nomenclatura de la escleroderma en los siglos XVIII y XIX

En los siglos XVIII y XIX, floreció la dermatología, especialmente en el hospital Saint Louis de París, en Londres y en Alemania; la medicina se encontraba en su despertar y primaban las descripciones semiológicas¹. De esta manera la esclerodermia recibió varias denominaciones como:

- Ichthyosis Cornea (Willan, Bateman y Alibert 1808, 1814, 1818)
- Scleremia (Alibert 1818)
- Oedématié concrète (Lionville)
- Scléreme Cordacée (Besnier)
- Sclerostenosis Cutánea-Morphée (Forget)
- Rheumatische Sclerose des Unterhautzellgewebes (Eisenberg)

- Scléreme simple ou non oedémateux (Gillette)
- Sclerema or pachydermatous disease (McDonnell)
- Cacirnuseburneus (Alibert)
- Cutis Tensa Chronica (Fuchs)
- Elephantiasis sclerosa (Rasmussen)
- Sclerosis telae cellulariset adiposal (Wilson)
- Trophoneurosis disseminate (Hallepeau)
- Cicatriciores Hautsclerosum (Wernicke)
- Scleriosis-Keloides (Addison 1854)
- Scléreme des adultes (Thirial)
- Textus Cellularisduritiens-Scleroma (Chaussier)
- Simple Atrophic Sclerema (John Harley 1876)
- Scirrhosarca (Wolters 1892)

Escleroderma

Para llegar a la descripción de la escleroderma, la forma sistémica y las localizadas, se describieron numerosos artículos que se mencionaron cronológicamente (vide supra). En este segmento de esta historia, solo mencionaremos los más determinantes en la identificación de la enfermedad.

Definitivamente Fantonetti^{28,37} en 1836, es el primer médico que utilizó la palabra 'scleroderma'. Existen algunos informes muy interesantes de casos publicados desde 1832 por Brück^{28,43}, en 1842 Chowne⁴⁸, Startin⁴² en 1846; y especialmente los informes publicados en 1847 por Grisolle⁴⁴, Forget⁴⁰ y Putégnat⁴⁶. De todos estos artículos, el de Chowne⁴⁸ en 1842 es el más claro y el que realiza una excelente descripción de la escleroderma difusa.

En 1855, Fiedler¹⁰⁴ y en 1861, Arning¹⁰⁵ informan los casos de un paciente de 13 años y una mujer de 20 años compatibles con una escleroderma. Posteriormente, Horteloup (1837-1893)⁸⁴ en París, en su tesis doctoral, informa sobre 30 casos de escleroderma, de los cuales cinco no están bien documentados. Horteloup en su informe, menciona la colaboración de Maurice Raynaud⁸⁵ quien describe el caso de un paciente de 30 años con 'asphyxie locale' inducida por el frío, esta es la primera información sobre fenómeno de Raynaud y escleroderma. Horteloup le da el crédito a Gintrac³⁸, quien fue el que difundió e introdujo el término escleroderma de la siguiente manera: «El Nuevo nombre [sclérodermie], introducido por Gintrac dentro de la terminología médica, tiene la gran ventaja de no buscar ser específico en cuanto a la naturaleza precisa de la enfermedad; este indica simplemente que la piel, la dermis, están duras; no tiene la desventaja de sugerir un proceso inflamatorio, como la palabra corionitis, o hacer parecer que la enfermedad observada en adultos es la misma afección vista en el recién nacido, lo cual sucedería si se dejara el término esclerema. Estas son las razones que nos han llevado a tomar la palabra escleroderma para el título de nuestro trabajo». Arnold⁹⁹, por su parte, describe tres pacientes: un caso conacroesclerosis, el segundo paciente es una mujer con escleroedema y el tercer paciente es un hombre con escleroderma localizada.

El primer caso de escleroderma difusa en compromiso sistémico, en Estados Unidos, fue publicado por Day¹⁰⁰ en 1870. Informa de un paciente de 37 años, que tiene un curso fulminante y muere a los 13 meses de iniciado el cuadro clínico. William Osler durante su estadía en el Johns Hopkins

Hospital, le realiza el diagnóstico de escleroderma a 8 pacientes entre los años de 1891 y 1897. Osler al observar estos pacientes, la describe como 'una de las más terribles de las enfermedades humanas' y utilizó extractos de la glándula tiroidea para su tratamiento^{106,107}.

El compromiso sistémico y especialmente el compromiso visceral se describen en algunos casos aislados (vide infra) a finales del siglo XIX. Una de las primeras descripciones del compromiso sistémico de la escleroderma se le reconoce a Matsui¹⁰⁸, médico japonés, quien describe sus hallazgos en 5 autopsias. Matsui no solo observa cambios escleróticos y vasculares en la piel, sino en los diferentes órganos como el tracto gastro-intestinal, los pulmones y los riñones, concluyendo que la escleroderma compromete además de la piel, los órganos internos. Pero la verdadera descripción respecto a que la escleroderma es una enfermedad sistémica se le debe a Goetz¹⁰⁹ de Cape Town, quien en 1945 le realiza la autopsia a una mujer de 22 años con múltiples síntomas y que describe de la siguiente manera: «Obviamente el término escleroderma debe ser abandonado. Es evidente hoy en día que estamos tratando con una enfermedad sistémica que no solo afecta la piel. Escleroderma es solo un síntoma importante de una enfermedad generalizada, hay otros síntomas de igual o mayor importancia que vienen de las vísceras. El término escleris sistémica progresiva describe la condición de manera adecuada hasta que se establezca la etiología de la misma. Escleroderma es, entonces, uno de los signos y síntomas de la esclerosis sistémica progresiva».

Goetz en su artículo seminal analiza en forma clara y objetiva el curso de la paciente durante 2 años. Describe el fenómeno de Raynaud, la acroesclerosis, el acartonamiento del resto de la piel, la disfgia, hasta su muerte. Posteriormente en la autopsia de la paciente, se describen los hallazgos anatómo-patológicos en los diferentes órganos. Además revisa otros 12 pacientes con escleroderma y concluye que debe abandonarse el término escleroderma y remplazarlo por esclerosis sistémica progresiva¹⁰⁹. Tres años después, en 1948 Beerman¹¹⁰ en un artículo de revisión enfatiza la importancia del compromiso visceral.

Acroesclerosis

Las primeras descripciones de aproximación a la acroesclerosis fueron realizadas por Nordt¹¹¹ en 1861 en su tesis de grado, en la que describe una paciente de 36 años, quien tenía una escleroderma difusa, pero con pérdida de las yemas de los dedos y acro-osteolisis. El no menciona el concepto de acro-esclerosis. Posteriormente, Ball^{112,113} describe una mujer con una variedad especial de escleroderma, caracterizada por esclerosis avanzada de los dedos de las manos y ulceraciones dolorosas de las falanges distales. En 1874, describe un hombre con las lesiones mencionadas anteriormente, e introduce el término *sclerodactylie* (esclerodactilia)¹¹³ (tabla 1).

La acroesclerosis hace parte de la forma localizada o generalizada de la escleroderma y suele ser el inicio de la enfermedad. Jonathan Hutchinson⁹⁰⁻⁹³ en sus cuatro artículos publicados en 1893, 1895, 1896 y 1897, parece ser el primero en reconocer la asociación entre el fenómeno de Raynaud y cambios esclerodermatosos. Separa los cambios esclerodermatosos de los casos de escleriasis difusa. Describe Hutchinson que los cambios cutáneos comprometen los dedos de las manos y menos a menudo la cara. El utiliza los términos acro-escleroderma, morfea acróstica y escleriasis acróstica. Sellei^{63,64,114} en sus tres artículos publicados en 1928, 1931 y 1934, separa la acroesclerosis de la escleroderma crónica difusa. Sellei en 1934, acuña el término acroesclerosis para describir la enfermedad caracterizada por acroesclerosis, fenómeno de Raynaud, acartonamiento de la piel de las manos y describe las telangiectasias e informa el predominio en las mujeres. Sellei la describe como 'true scleroderma' o *scleroderma verum*. El no diferencia claramente o separa los diferentes fenotipos cutáneos como la circunscrita, morfea, banda o la difusa. O'Leary y Waisman¹¹⁵ en 1943, nueve años después de la descripción de Sellei, analizaban que la acroesclerosis, pudiese diferenciarse de otras formas de escleroderma, ya que algunos de sus pacientes tenían compromiso esofágico, 14 de los 64 pacientes murieron, entre los 3 y los 15 años del inicio de su enfermedad, y plantearon por primera vez que la acroesclerosis tiene un mejor pronóstico, que las otras formas de escleroderma. La causa de mortalidad de estos pacientes estuvo relacionada con insuficiencia cardíaca. Esta observación de O'Leary y Waisman¹¹⁵, despertó la inquietud de diversos investigadores durante el siglo XX, en la que se consideraba a la escleroderma no solo una enfermedad cutánea sino que tenía compromiso sistémico como lo observaron Jablonska, Bubnow y Kikasiak¹¹⁶. En vista de ello, Truelove y Whyte¹¹⁷ en 1951, al igual que Ramsay¹¹⁸, en el mismo año, consideraban a la acroesclerosis y a la escleroderma difusa como dos entidades diferentes, mientras que el grupo de dermatólogos de la Clínica Mayo, dirigidos por O'Leary, Montgomery Ragdale¹¹⁹, las consideraron ser variantes de una sola enfermedad. En 1961, Tuffanelli y Winkelmann¹²⁰ en su serie de 727 pacientes en la Clínica Mayo, observados desde 1935 hasta 1958, observaron que los pacientes con acroesclerosis tenían un curso crónico y mejor pronóstico, que los pacientes con escleroderma difusa, quienes tenían un curso rápido y de mal pronóstico. Hunt realiza en 1936 un diagnóstico diferencial o enfermedad que simula una acroesclerosis¹²¹.

rodermatosos de los casos de escleriasis difusa. Describe Hutchinson que los cambios cutáneos comprometen los dedos de las manos y menos a menudo la cara. El utiliza los términos acro-escleroderma, morfea acróstica y escleriasis acróstica. Sellei^{63,64,114} en sus tres artículos publicados en 1928, 1931 y 1934, separa la acroesclerosis de la escleroderma crónica difusa. Sellei en 1934, acuña el término acroesclerosis para describir la enfermedad caracterizada por acroesclerosis, fenómeno de Raynaud, acartonamiento de la piel de las manos y describe las telangiectasias e informa el predominio en las mujeres. Sellei la describe como 'true scleroderma' o *scleroderma verum*. El no diferencia claramente o separa los diferentes fenotipos cutáneos como la circunscrita, morfea, banda o la difusa. O'Leary y Waisman¹¹⁵ en 1943, nueve años después de la descripción de Sellei, analizaban que la acroesclerosis, pudiese diferenciarse de otras formas de escleroderma, ya que algunos de sus pacientes tenían compromiso esofágico, 14 de los 64 pacientes murieron, entre los 3 y los 15 años del inicio de su enfermedad, y plantearon por primera vez que la acroesclerosis tiene un mejor pronóstico, que las otras formas de escleroderma. La causa de mortalidad de estos pacientes estuvo relacionada con insuficiencia cardíaca. Esta observación de O'Leary y Waisman¹¹⁵, despertó la inquietud de diversos investigadores durante el siglo XX, en la que se consideraba a la escleroderma no solo una enfermedad cutánea sino que tenía compromiso sistémico como lo observaron Jablonska, Bubnow y Kikasiak¹¹⁶. En vista de ello, Truelove y Whyte¹¹⁷ en 1951, al igual que Ramsay¹¹⁸, en el mismo año, consideraban a la acroesclerosis y a la escleroderma difusa como dos entidades diferentes, mientras que el grupo de dermatólogos de la Clínica Mayo, dirigidos por O'Leary, Montgomery Ragdale¹¹⁹, las consideraron ser variantes de una sola enfermedad. En 1961, Tuffanelli y Winkelmann¹²⁰ en su serie de 727 pacientes en la Clínica Mayo, observados desde 1935 hasta 1958, observaron que los pacientes con acroesclerosis tenían un curso crónico y mejor pronóstico, que los pacientes con escleroderma difusa, quienes tenían un curso rápido y de mal pronóstico. Hunt realiza en 1936 un diagnóstico diferencial o enfermedad que simula una acroesclerosis¹²¹.

Escleroderma localizada

La escleroderma localizada difiere de la escleroderma sistémica, por no asociarse con el fenómeno de Raynaud, acroesclerosis o compromiso de los órganos internos. De acuerdo con las descripciones (vide supra) y de acuerdo con todos los investigadores mencionados se clasifican en: morfea, morfea generalizada y escleroderma lineal¹²². La morfea localizada se caracteriza por placas escleróticas circunscritas a determinadas áreas de la piel con grados variables de hiperpigmentación, hipopigmentación y bordes violáceos. La generalizada compromete mayor extensión de la piel. La escleroderma lineal tiene áreas escleróticas, distribución como banda, puede comprometer la piel a través de las articulaciones, lo que suele ocasionar contracturas de las articulaciones comprometidas; los procesos inflamatorios pueden comprometer el tejido celular subcutáneo y los músculos¹²². Cuando la

Tabla 1 – Cronología de la escleroderma

Investigador	Año	Descripción	Ref.	Investigador	Año	Descripción	Ref.
Hipócrates	460-370 a.C	Primeras descripciones no concluyentes	22	Giovan Battista Fantonetti	1836	Acuña el término esclerodermia	15, 38
Galeno	131-201 a.C.	Primeras descripciones no concluyentes	2, 3	Moritz Romberg	1846	«Trophoneurose de la face»	75
Oribasius	325-403 a.C	Primeras descripciones no concluyentes	2	Elie Gintrac	1847	«Sclerodermia»	2, 39
Paulus Aegineta	625-690 d.C	Primeras descripciones no concluyentes	2	C.P. Forget	1847	Describe el compromiso articular	2, 43, 44
Avicena	980-1036 d.C	Primeras descripciones no concluyentes	2	George Gaskoin – Erasmus Wilson	1854	Morfea	71, 78, 79
Zacutus Lusitanus	1634	Primeras descripciones no concluyentes	2, 4	Thomas Addison	1854	Describe con claridad la esclerodermia lineal	2, 72
Diemerbroeck	1637	Primer caso probable	2, 5	Heinrich Auspitz	1863-1887	Describe el compromiso renal	96
John Machin	1731	Primeras descripciones no concluyentes	2, 6	Maurice Raynaud	1864	Asociación de vasculopatía con fase edematosa y la asociación del fenómeno de Raynaud con la acroesclerosis	2, 86, 87, 88
Abraham Vater	1736	Primeras descripciones no concluyentes	2, 7	Paul Horteloup	1865	Define el continuar usando el término esclerodermia	2, 15, 85
Carlo Curzio	1753	Primera descripción con rasgos sugestivos de la enfermedad	2, 8, 9	Moritz Kaposi	1867	Primera biopsia de piel en paciente con escleroderma	2, 84
Robert Willan	1808	Primeras descripciones no concluyentes	2, 12	Charles Hilton Fagge	1868	Diferentes subtipos fenotípicos	2, 15, 29, 30
Lean Louis Alibert	1817	La denomina scleremia (localizada, generalizada, circumscripta)	2, 14	A.B Arnold	1869	Descripción de primeros casos en Norteamérica	1820-1876, Stuttgart, Alemania
Thomas Bateman	1824	Le itchyosis cornea	2, 13	John Harley	1877	Segunda clasificación en subtipos (más completa)	69, 70
Charles Henry Parry	1825	Primera descripción escleroderma localizada	74	Weber	1878	Asociación de escleroderma con calcinosis	148
				Crocker	1880	Examen microscópico de lesiones de morfea	15, 101

(Continúa)

Tabla 1 – Cronología de la escleroderma (Continuación)

Investigador	Año	Descripción	Ref.	Investigador	Año	Descripción	Ref.
T. Symson	1884	Esclerodermia lineal	95	Durham	1928	Calcinosis, Raynaud y compromiso pulmonar	152
Sir William Osler	1891-1897	Descripción clara del compromiso sistémico de la enfermedad	2, 106, 107	Goetz	1945	Definición de esclerosis sistémica	109
Hutchinson	1893	Asociación con telangiectasias, Raynaud y esclerodermia generalizada	2, 91, 92, 93, 94	Wartemberg	1945	Considera la esclerodermia en Coup de Sabre	76
Lewin y Heller	1895	«Die sclerodermia, 500 casos»	98	Vallee	1946	Compromiso sistémico confirmado	102
Thibierge-Weissenbach	1910-1920	Calcinosis, Raynaud y telangiectasias	149, 150, 151	Leiwand	1951	Compromiso sistémico confirmado	103
Bushcke	1920	Primera asociación de infección y autoinmunidad	2, 15, 53, 58	Crown	1961	Esclerosis sistémica sin esclerodermia	145
Matsui	1924	Fibrosis pulmonar en autopsia	108	Rodnan	1965	Esclerosis sistémica sin esclerodermia	146
				Mauduit, Cambatard, Faure, Thirolet	1984	Pseudo esclerodermia y hemiatrofia facial	77

Se resaltan algunas figuras con imágenes.

esclerodermia lineal compromete el cuero cabelludo o el cráneo y, por el proceso inflamatorio, ocasiona una depresión del tejido subcutáneo, se conoce como un *coup de sabre*. Las mejores descripciones de esclerodermia localizada se encuentran en el informe de Christianson et al.¹²³, publicado en 1956, en el cual reportan 235 casos, en el de Jablonska y Rodnan¹²⁴ y en el artículo de esclerodermia lineal de Falanga et al.¹²⁵, en 1986, quienes describen, en forma magistral, el compromiso cutáneo de estos fenotipos de la esclerodermia cutánea. Este artículo fue liderado por el profesor Rodnan de la escuela de Pittsburgh, que es un centro de referencia en Estados Unidos para la esclerodermia.

Morfea subcutánea

En 1974, Larry Shulman¹²⁵ describe que dos pacientes hombres consultaron por una fasciitis esclerótica difusa, una sedimentación globular acelerada, hipergamaglobulinemia y eosinofilia periférica. Debido a la esclerosis del tejido celular subcutáneo este compromiso le generó a los pacientes contractura en la flexión de los dedos, llamó la atención a los investigadores que estos pacientes no tenían fenómeno de Raynaud, ni evidencia serológica de una enfermedad del tejido conectivo. Los pacientes informaron, que la enfermedad fue precedida de un ejercicio extremo y uno de los dos pacientes mejoró con el uso de los glucocorticoides. Shulman en 1979 planteaba la posibilidad de que fuese un nuevo síndrome. Esta entidad era diferente a los casos de esclerodermia localizada que Christianson, Dorsey, O'leary y Kierland¹²³ describieron en 1956, al informar de 235 pacientes, y de las observaciones de Fleischmajer, Damiano y Nedwich¹²⁶, Fleischmajer y

Nedwich¹²⁷ y Fleischmajer y Prunieras¹²⁸, estas observaciones sobre alteración del tejido celular subcutáneo en la morfea generalizada se realizaron en 1972.

Un año después, Rodnan et al.¹²⁹ informan 4 casos de hombres y 2 de mujeres que consultaron por una esclerosis inflamatoria de la dermis y el panículo. En el infiltrado inflamatorio observaron eosinófilos. En la inmunofluorescencia directa se encontraron depósitos de IgG y C₃ en la fascia. Cinco de los pacientes mejoraron con esteroides y el otro paciente mejoró espontáneamente. Los autores proponen el término fascitis eosinofílica, para esta nueva entidad. Iguales observaciones las realizan Caperton et al.^{130,131}, en 1975 y 1976.

En 1979, John R. Person y W.P. Daniel Su¹³² informan de 16 pacientes que consultan por una morfea generalizada de la dermis, que puede progresar a una esclerosis sistémica y que denominan morfea subcutánea. Además, la esclerosis afecta el panículo o la fascia. Pueden comprometerse los dedos, y asociarse con calcinosis, acro-osteolisis, úlceras y telangiectasias.

Esclero-mixedema

Es la asociación de cambios de esclerodermia en la piel asociado a mucinosis papular. En 1953, Montgomery y Underwood¹³³ describen el liquen mixedermatoso en 4 tipos clínicos: 1) una erupción papular liquenoide generalizada, 2) una discreta forma papular, 3) una placa liquenoide localizada o generalizada, y 4) placas urticariformes y erupciones nodulares. En 1954, Gottron¹³⁴ describe una confluencia de lesiones papulares y esclerosis en la piel, y utilizó el término escleromixedema, que se caracteriza por lesiones infiltrativas

en la piel, con depósito de material mucinoso en la dermis papular. Estos pacientes tienen un curso crónico progresivo, con poca tendencia a la remisión espontánea. Se asocian con manifestaciones sistémicas en esófago, pulmón y anomalías de tipo endocrino como hipogonadismo, hipotiroidismo y diabetes mellitus. Además, tienen compromiso muscular y compromiso de tipo neurológico como epilepsia, polineuropatía y enfermedad de Parkinson. Estos pacientes suelen tener una paraproteinemia con picos biclonales o monoclonales¹³⁵⁻¹⁴⁴.

Esclerosis sistémica progresiva sine escleroderma

Usualmente el compromiso cutáneo de la escleroderma es el blanco fundamental de esta enfermedad. Sin embargo, en 1961, Crown¹⁴⁵ informa sobre el compromiso visceral sin compromiso cutáneo. Un año después, en 1962, Gerald P. Rodnan y Robert H. Fenell¹⁴⁶, de la Universidad de Pittsburgh, informan de 4 pacientes, un hombre de 51 años y 3 mujeres de 59, 69 y 71 años, en quienes el inicio de la enfermedad se caracterizó por el compromiso esofágico, especialmente la disfunción de éste dada por hipomotilidad esofágica, gástrica e intestinal, síndrome de mala-absorción, pseudo-obstrucción intestinal, fibrosis cardiaca y pulmonar, sin manifestaciones cutáneas o poco compromiso cutáneo. A pesar de ser el segundo artículo que informa sobre la falta o poco compromiso cutáneo, el diagnóstico de estos cuatro pacientes se estableció en la autopsia. Se considera como el artículo seminal el de Rodnan y Fenell¹⁴⁶, pues son quienes denominaron este subtipo como esclerosis sistémica sine escleroderma (Progressive Systemic Sclerosis sine Scleroderma). Se ha observado tiroiditis de Hashimoto y síndrome de Sjögren secundario. Es clásico el artículo de Rosalía Lomeo, Richard Cornella, Stephen Schabel y Richard Silver¹⁴⁷, de la Universidad de South Carolina en Charleston, publicado en 1989, al revisar 300 pacientes con esclerosis sistémica progresiva, describieron 10 pacientes con enfermedad intersticial pulmonar y fibrosis pulmonar sin compromiso cutáneo. En estos pacientes se estableció el diagnóstico por el fenómeno de Raynaud, los anticuerpos antinucleares, disfunción esofágica, telangiectasias y alteraciones en la capilaroscopia. El tipo del patrón de la inmunofluorescencia no se describe en el artículo. Estos tres artículos son seminales en la descripción de este fenotipo cutáneo.

Calcinosis

La calcinosis cutis fue informada por primera vez por el médico suizo H. Weber¹⁴⁸ en 1878, en una mujer de 40 años, quien consultó por la sensación de tumefacciones pequeñas en las falanges distales de los dedos, que se confundió con la presencia de depósitos de urato monosódico, y al analizar el material se demostró que las concreciones eran de carbonato de calcio. Treinta y dos años después esta asociación fue redescubierta por Thibierge y Weissenbach¹⁴⁹⁻¹⁵¹, Georges Thibierge (1856-1926) y Raymond J. Weissenbach (1885-1963), quienes trabajaban en los aspectos dermatológicos del Hospital San Luis en París¹⁵⁰. Thibierge era el jefe

del servicio de dermatología y Weissenbach su asistente. En sus estudios realizados en 1910 y 1911, este par de investigadores describieron el caso de un paciente quien consultó por escleroderma, esclerodactilia y calcinosis y a la vez informaron otros 8 casos de la literatura. En sus estudios anatómicos diferenciaron claramente que el contenido de las concreciones a nivel del tejido celular subcutáneo eran de tipo calcáreo^{149,150}. En dos grandes informes de casos, de Lewin y Heller⁹⁸, informan los casos publicados de escleroderma, desde el artículo de Thirial en 1845 hasta 1894, recopilan 507 casos y solo observaron 6 casos con calcinosis en el tejido celular subcutáneo. En la revisión de los casos de Durham desde 1894 hasta 1926, estudió 645 casos y describe que la enfermedad es más prevalente entre los 20 y 40 años, menciona algunos casos en personas mayores y 51 casos de escleroderma neonatorum. Geográficamente, por primera vez describe que en Francia se encontró el 25% de los casos, 20% en Alemania, 16% en Inglaterra, 14% en USA, 7.5% en Italia y 4.5% en Rusia¹⁵². Algunos de estos casos remitieron espontáneamente. Llama la atención que Durham describe una paciente de 67 años, cuya enfermedad se inició a los 37 años, pero en una forma magistral describe los depósitos calcáreos en los tejidos subcutáneos de las manos, piernas, codos, frente y en las falanges. Además, la paciente en la autopsia presentaba grandes depósitos de calcio en las arterias, venas y corazón. Las glándulas paratiroides eran normales. El examen de los nódulos calcáreos mostraba sales de fosfato y de carbonato de calcio. Propone, en su artículo, que la calcinosis era el resultado de una disfunción de las glándulas paratiroides; otra hipótesis es que los depósitos calcáreos eran calcificación metastásica, un disturbio físico-químico, o una precipitación química¹⁵².

En su serie de casos, observó uno de calcinosis por cada 60 pacientes con escleroderma. La calcinosis en la escleroderma la observó en los diversos fenotipos cutáneos como la asimétrica, la generalizada, la morfea o circunscrita y en la digital. No observó calcinosis en la guttata. Los depósitos calcáreos de tipo patológico en los tejidos se han informado en todas las áreas de la anatomía de los cuerpos, tales como en el tejido subcutáneo, músculos, tendones, pericardio, miocardio, pleura, cuero cabelludo, ojos, prepucio, ombligo y en las glándulas endocrinas y exocrinas. La incidencia de este depósito no es frecuente y solo se observa si hay una condición previa patológica.

Los primeros informes sobre calcinosis en el mundo aparecen a través de los investigadores franceses como G.C Profichet¹⁵³ en su tesis publicada en 1900 en París, quien informa que estos depósitos calcáreos pueden aparecer sin una causa aparente, es posible que Profichet no detectara las lesiones de piel de la escleroderma. Diez años después, Lhermitte¹⁵⁴ informa un caso sobre calcinosis subcutánea generalizada, sin una causa aparente, como si fuese uno de los primeros informes sobre calcinosis universal. En 1921, Morse¹⁵⁵ describe el caso de un niño de 3 años y medio con calcinosis que ocurre en las áreas con necrosis grasa. Morse interpreta este hallazgo como «una degeneración primaria de la grasa». El término «calcinosis universal» fue aplicado por Verse¹⁵⁶ para referirse a varios casos con depósitos calcáreos generalizados, fue uno de los primeros en llamar la atención sobre la causa de estos depósitos, al observar alteraciones en

la sustancia intracelular del tejido conectivo. Para el año 1910, Tilp¹⁵⁷ informó un caso de calcinosis universal, cuya etiología no se conocía y Von Gaza¹⁵⁸ informó otro caso en 1912 al igual que Verse¹⁵⁶. La mayoría de estos autores planteaban que la calcinosis ocurría en el tejido conectivo, en ausencia de sales de calcio.

Durham¹⁵² en su extraordinario artículo publicado en 1928, en la página 473, informa que los investigadores franceses Delherm, Morel-Kahn y Coupout y Hamlin informan sobre los depósitos calcáreos alrededor de las articulaciones como tumores visibles o «bony sand». Pero los informes clásicos sobre calcinosis alrededor de las articulaciones fueron realizados por Wildbolz¹⁵⁹ en una mujer de 57 años en 1904, Ducase¹⁶⁰, informa un caso en una mujer de 50 años en 1923 y el primer caso en un niño de 5 años lo describieron Wilens y Derby¹⁶¹ en 1926. De acuerdo a Durham, la calcinosis en escleroderma solo fue informada en menos de 12 casos, antes de 1911. Solo enumeramos el año y el autor de la descripción de calcinosis y casos de escleroderma para rendirles un homenaje a estos investigadores ignorados por la medicina contemporánea. Estos autores escribieron unos artículos extraordinarios sobre calcinosis y escleroderma, entre los que se encuentran: Davis¹⁶² en 1912; Scholefield y Weber¹⁶³ en 1912; Bertolotti¹⁶⁴ en 1913; Hunter¹⁶⁵ en 1913; Olson¹⁶⁶ en 1917; Pollitzer¹⁶⁷ en 1918; Langmed¹⁶⁸ en 1918; Bayless¹⁶⁹ en 1923; y Tisdall y Erb¹⁷⁰, en dos niños, en 1924; Merklen y Vallette¹⁷¹ en 1924 y Delherm, Morel-Kahn y Coupout¹⁷² en 1925, realizan los primeros informes radiológicos de calcinosis y escleroderma y describen las primeras imágenes alrededor de las articulaciones de las manos, codos, antebrazos y en las articulaciones metacarpofalángicas, e interfalángicas, pero llama la atención que estos depósitos se observaron en las lesiones cutáneas ocasionadas por la escleroderma.

Howard¹⁷³ en 1937 recopila 27 casos de calcinosis de pacientes con escleroderma, cuyo inicio fue una esclerodac-

tilia, de los 27 casos, 26 fueron mujeres cuyas edades oscilaron entre 17 y 69 años y en la mayoría de los pacientes, excepto en dos casos, la enfermedad fue precedida por el fenómeno de Raynaud. Los casos mejor reconocidos de calcinosis en escleroderma fueron las descripciones hechas en 1911 por Thibierge y Weissenbach¹⁴⁹⁻¹⁵¹, quienes describen un caso y revisan otros 8 casos, por esta descripción y los otros artículos, sus descripciones se conocen como síndrome de Thibierge-Weissenbach. En 1933, Weissenbach, Basch y Basch¹⁷⁴ recopilan en total 46 casos, revisan extensamente la literatura y describen los más relevantes, como los mecanismos patogénicos, tales como la teoría de la diátesis por hipercalcemia, la teoría de los factores focales como un incremento de los niveles de calcio y fósforo, modificación del PH tisular o alcalosis y el papel del tejido conectivo. En 1929, Pautrier y Zorn¹⁷⁵ trataron de generar la idea que la causa de la calcinosis se originaba en las glándulas paratiroides, información que no se logró demostrar.

Esclerosis sistémica progresiva y su naturaleza sistémica

El compromiso sistémico de la enfermedad, solo se empezó a dilucidar en el siglo xx. Las primeras observaciones sobre el compromiso sistémico de la enfermedad lo hizo William Osler^{106,107} en la primera edición de su libro «*The principles and practice of Medicine*» (fig. 1), el primer texto publicado sobre Medicina Interna en 1892; observa que la escleroderma se inicia con un compromiso cutáneo, tiene un curso crónico y luego los pacientes mueren por compromiso pulmonar, compromiso renal, articular y cardíaco. Además, Osler la consideró como una de las enfermedades «más terribles que comprometen al ser humano». En las diferentes ediciones del libro de Osler, prácticamente no modificó su descripción de la escleroderma excepto en la edición realizada por Christian¹⁷⁶, publicada en 1947, en la que claramente se demuestra la naturaleza sistémica de la enfermedad al demostrar el compromiso esofágico, articular, pulmonar, intestinal, cardíaco y renal de la misma. Para esta época se habían publicado y descrito todas las manifestaciones sistémicas de la enfermedad.

Conclusión

A través de este recuento histórico hemos podido aclarar cómo ha sido el descubrimiento y desarrollo del conocimiento alrededor del compromiso cutáneo de la esclerosis sistémica progresiva. Hay algunas entidades que hemos revisado que no son definibles como escleroderma: esclerema, escleroedema, escleromixedema, lipodermatoesclerosis y la fascitis eosinofílica. Estas entidades simulan una escleroderma. Es necesario conocer y valorar el esfuerzo hecho por generaciones de clínicos de diferentes latitudes en miras de describir de la manera más clara esta enfermedad, con el ánimo de mejorar su entendimiento para tener mejores estrategias terapéuticas en el abordaje de los pacientes. Este escrito es un homenaje para cada uno de estos investigadores, ejemplo de tenacidad y entrega a la academia.

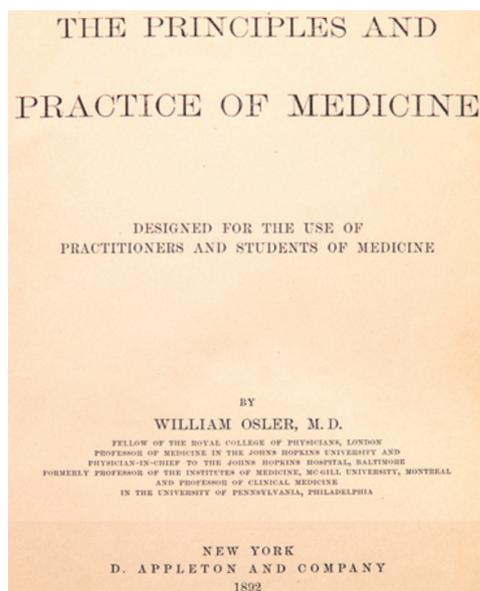


Fig. 1 – Portada texto de medicina interna, William Osler.

B I B L I O G R A F Í A

1. Rodnan GP, Benedek TG. An historical account of the study of progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 1962; 57:305-19.
2. Galeno. Causes and treatment of constriction of the pores. En Green RM, Thomas CC, editors. A translation of galen's hygiene (de sanitae tuenda). Springfield: Illinois; 1951. p. 131.
3. Wolters M. Beitrag zur Kenntniss der Sclerodermie. *Arch Derm Syph (Berlin).* 1892;24:695-943.
4. De Diemerbroeck I: in *Opera Omnia, Anatomica et Medica.* Vol. 8 (*de Nervis*). En: De Diemerbroeck T, editor. *Meinardum á Dreunen and Guilielmum á Walchern.* 1685. p. 502.
5. Machin J. An extract from the minutes of the Royal Society, March 16, 1731, containing an uncommon case of a distempered skin. *Philos Trans Roy Soc Lond.* 1731 37:299.
6. Vater A. A singular cutaneous affection. *Philos Trans Roy Soc Lond (abridged).* 1809;8:59.
7. Curzio C. Discussioni Anatómico Pratiche di un raro, e stravagante morbo cutáneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl'Incurabili, Giovanni di Simone [traducido por V. Vandermonde, 1755]. Nápoles; 1753.
8. Curzio C. Dissertation Anatomique et Pratique sur une Maladie de la Peau, d'une espece fort rare & fort singuliere, translated by Vandermonde. París: Vicent; 1755.
9. Watson R. An Account of an extraordinary disease of the skin, and its cure. Extracted from the Italian of Carlo Crusio; accompanied with a letter of the Abbé Nollet, F.R.S., to Mr. William Watson, F.R.S. *Philos Trans Roy Soc Lond.* 1754;48:579.
10. Denton CP, Black DC. Historical perspective. En: Varga J, Denton CP, Wigley FM, editores. *Scleroderma. From pathogenesis to compressive management.* Nueva York: Springer; 2012. p. 3-6.
11. Willan R. On cutaneous diseases, vol. 1. Londres: J. Johnson; 1808. p. 207.
12. Bateman T. A practical synopsis of cutaneous diseases, according to the arrangement of Dr. Willan, 2nd American ed. Filadelfia: James Crissy; 1824. p. 51.
13. Alibert JL. Nosologie Naturelle ou Les Maladies du Corps Human Distribuées par Families, Vol, 1. París: Caille & Ravier; 1817. p. 494.
14. Alibert JL. Précis Théorique et Pratique sur les Maladies de la Peau. 1818;2:168-17.
15. Usenbenzius JA. Partus octimestris vivus, frigidus et rigidus. *Acad Caesare-Leopoldino Carolinae Naturae Curiosorum Ephemerides. Agustae Vindelicorum:* P Kuntz; 1722. p. 62-4.
16. Underwood M. A treatise on the diseases of children. Londres: J. Mathews; 1784. p. 76-82.
17. Underwood M. A treatise on the diseases of children. From the 6th London edition. Filadelfia: J. Webster; 1818. p. 83-7.
18. Tenon JR. *Memories sur les Hôpitaux de Paris.* París: P-D Pierres; 1788. p. 280-1.
19. Roger H. De la temperature chez les enfants a l'etat physiologique et pathologique. París: Rignoux; 1844. p. 124 ff.
20. Elsässer. Beobachtungen über die acute Sclerose and über die Rose der Gebäranstalt zu Stuttgart. *Arch physiol Heilk.* 1852;11:496-515.
21. Eisenmann G. Die Krankheits-Familie Rheuma, vol 3. Erlangen: F. Enke; 1842. p 47.
22. Andry CLF. Recherches sur l'endurcissement du tissu cellulaire des enfans nouveaux-nés. *Hist de la Soc Roy de Med,* ann 1784, 1785. París: Barrois; 1788. p. 207-20.
23. Auvity JA. Memoire sur l'endurcissement du tissu cellulaire. *Hist de la Soc Roy de Med,* ann 1787 and 1788. París: Barrois; 1790. p. 328-402.
24. Souville. Sur l'endurcissement du tissu cellulaire des enfans nouvea-nés. *J Med Chir Pharm.* 1788;77:64-7.
25. Denis PS. De l'endurcissement du tissu cellulaire et de l'ictere du fetus et du l'enfant nouveau-ne. Paris thesis. 1821. p 28.
26. Henning C. Harmenge. En: Gerhardt C, editor. *Handbuch der Kinderkrankheiten.* Cap. 37. Tübingen: H. Laupp; 1877. p. 141.
27. Soltmann O. Sklerema neonatorum (Sklerödem). En: Eulenburg A, editor. *Real-Encyclopädie der gesamten Heilkunde.* Viena: Urban & Schwarzenberg; 1882. p. 550-8. 2.^a ed.: 1913. p. 513-21.
28. Benedek TG, Rodnan GP. The early history and nomenclature of scleroderma and of its differentiation from sclerema neonatorum and scleroedema. *Semin Arthritis Rheum* 1982;12:52-67.
29. Henke A. *Handbuch zur Erkenntniss und Heilung der Kinderkrankheiten.* Fráncfort del Meno: W. Wilmans; 1809. p. 142-4 note.
30. Thirial H. Du sclérème chez les adultes, comparé au sclérème chez les nouveau-nés. Du parallele entre ces deux formes diverses de la maladie, comme moyen d'en éclairer la nature. *J Med.* 1845;3:137-61.
31. Bouchut P. Observation de sclérème des adultes. *Gaz Med Paris.* 1847;2:771.
32. Rilliet F. Mémoire sur deux cas nouveaux de sclérème (chorionitis, sclérodermie, etc.), observés dans la seconde enfance et dans l'age adulte. *Rev Med-Chir.* 1848;3:73-82.
33. Gillette. Du sclérème simple. *Arch Gen Med.* 1854;4:657-66.
34. Fagge CH. On Keloid, scleriasis, morphea, and some allied affections. *Guy's Hosp Rep.* 1869;13:255-328.
35. Fagge CH. A case of diffused scleriasis. *Trans Pathol Soc London.* 1868;20:403-9.
36. Hardy A. De la sclérodermie. *Gaz Hop Civ Milit.* 1877;50:217-9.
37. Rodnan GP, Benedek TG. History of scleroderma. *Ann Intern Med.* 1978;89:725.
38. Gintrac E. Note sur la sclérodermie. *Rev Med Chir (Paris).* 1847;2:263-7.
39. Thirial H. De scléreme des adultes. Identité de cettomaladie et de celle que M. Forget, de Strasbourg, vient de présenter comme nouvelle sous le nom de chorionitis. -Discussion sur la nature de cette affection singulière. *Union Méd.* 1847;1:422,430.
40. Forget CP. Mémoire sur le chorionitis ou la Sclérosténose cutanée (maladie non decrite par les auteurs). *Gaz Med Strasbourg.* 1847;2:16-26.
41. Forget CP. Mémoire sur le chorionitis ou la Sclérosténose cutanée. *Ann Med Belge.* 1847;2:236-339.
42. Startin J. A course of lectures on diseases of the skin. *Med Times.* 1846;14:368-71.
43. Brück AT. Scleroderma adulatorum. *Hannoversche Ann ges Heilkunde.* 1847;7:540-4.
44. Grisolle AG. Cas rare de maladie de la peau. *Gaz Hôp Civ Milit.* 1847;9:209-10.
45. Fuchs CH. Cutis tensa chronica. Bericht über die med Klin zu Göttingen. 1853-54. Göttingen: Dieterich; 1855. p. 192-3.
46. Putegnat E. Sur le chorionitis ou sclérosténose de la peau. *J Med Chir Pharm.* 1847;5:789-91.

47. Virchow R. Die Krankhaften Geschwülste. Berlín: A. Hirschwald; 1863. p. 302 note.
48. Chowne WD. Clinical lecture on a case of induration of the cellular tissue delivered at the Charing-Cross Hospital. *Lancet*. 1842;2:769-76.
49. Piffard HG. An elementary treatise on diseases of the skin, for the use of students and practitioners. Nueva York: MacMillan & Co; 1876. p. 366-8.
50. Jaffe MO, Winkelmann RK. Generalized scleroderma in children. *Arch Dermatol*. 1961;83:402-13.
51. Dercum FX. Scleroderma. *J Nerv Ment Dis*. 1896;21:431-4.
52. Robinow M. Scleredema adultorum – A children's disease. *Am J Dis Child*. 1963;105:265-74.
53. Buschke A. In Verhandl Berliner Dermatol Gesells. *Arch Derm Syph*. 1900;53:383-4.
54. Buschke A. Ueber Scleroedem. *Berl Klin Wochenschr*. 1902;39:955-6.
55. Goodman H. A case of scleroderma diffusa in a girl, nine years of age. *J Cutan Dis*. 1918;36:210-9.
56. Hoffmann E. Über Sklerodema (Scleremia) Adultorum nach Grippe mit Gewebsveränderungen an den cutanen Nerven. *Klin Wochenschr*. 1923;2:693-5.
57. Epstein NN. Scleredema adultorum (Buschke). *JAMA*. 1932;99:820-6.
58. Buschke A. Über das esclerodermune seine Beziehung zur Sklerodermie. *Derm Wschr*. 1920;70:17.
59. Buschke A, Ollendorff H. Scleredema Adultorum. *Med Klin*. 1927;23:1406-8.
60. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA*. 1942;19:331-7.
61. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. The concept of collagen diseases. *Amer J Path*. 1950;26:505-19.
62. Baginsky A. In Verhandl Berliner med Gesells. *Berl Klin Wochenschr*. 1903;40:441-2.
63. Sellei J. Die Akrosklerosis (Sklerodaktylie) und deren Symptomen-Komplex nebst neueren Untersuchungen bei Sklerodermic. *Arch Derm Syph*. 1931;163:343-65.
64. Sellei J. The diagnosis and treatment of scleroderma and acrosclerosis and some of their kindred diseases. *Brit J Derm*. 1934;46:523.
65. Audry C, Gadrat J. Sur le sclérème aponevrotique benin (scleroedema de Buschke). *ANN Dermatol Syph*. 1930;1:161-8.
66. Merenlander J, Zand N. Un cas de sclérémie (Scleremia benigna) avec des troubles nerveux. *Acta Derm-Venereol*. 1935;16:352-60.
67. Touraine A, Golé L, Soulignac R. La cellulite sclerodermiforme extensive benigne. *Ann Dermatol Syph*. 1937;8:764-800.
68. Iglesias-Gamarra A. Historia del lupus. Bogotá: Asociación Colombiana de Reumatología. Editorial Panamericana; 2003.
69. Harley J. A case of simple atrophic sclerema. Associated with disorder of the circulatory and alimentary functions. *Med Chir Trans*. 1877;60:131-52.
70. Harley J. A second communication on simple atrophic sclerema. *Med Chir Trans*. 1878;61:101-10.
71. Gaskoin G. A case of Morphea. *Med Chir Trans*. 1879;62:169-75.
72. Adisson T. On the keloid of alibert and on true keloid. *Med Chir Trans*. 1854;19:27.
73. Wilson E. On diseases of the skin. 4th American ed. From the 4th English ed. Philadelphia: Blanchard and Lea; 1857. p. 341.
74. Parry CH. Collections from unpublished papers. Londres: Underwood; 1825. p. 478.
75. Romberg MH. Klinische Ergebnisse. Berlín; 1846. 75.
76. Wartenberg R. Progressive facial hemiatrophy. *Arch Neurol Psychiatry*. 1945;54:75-96.
77. Mauduit G, Cambazard F, Faure M, Thivolet J. Pseudoscleroderma and sclerodermiform states. *Ann Med Interne (Paris)*. 1984;135:615-23.
78. Wilson E. Morphoea. *J Cutan Med Dis Skin*. 1869;2:430.
79. Wilson E. On striae et maculae atrophicae cutis or false cicatrices of the skin. *J Cutan Med Dis Skin*. 1868;1:140.
80. Doyle AC. The adventure of the blanched soldier. En: *The complete Sherlock Holmes*. Nueva York: Garden City Publishing Company; n.d. p. 1179.
81. Duckworth D. A case of scleroderma adultorum illustrating the circumscribed and the diffuse forms of the malady. *Trans Path Soc Lond*. 1880;31:322.
82. Friedman R. Ferdinand Hebra (1816-1880). En: Friedman R, editor. *A history of dermatology in Philadelphia*. 1st ed. Fort Pierce Beach, Florida: Froben Press; 1955. p. 56-67.
83. Kaposi M. Scleroderma adultorum. En: Hebra F, Kaposi M. *On Diseases of the skin, including the exanthemata*. vol. 3. Translated by W. Tay. Londres: The New Sydenham Society; 1874. p. 104.
84. Horteloup P. De la Sclérodemie. París: P. Asselin; 1865.
85. Raynaud M. On Local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities. (De L'asphyxie Locale et de la Gangrène Symétrique des Extrémités, 1862). Translated by T. Barlow. Londres : The New Sydenham Society; 1888.
86. Raynaud M. New researches on the nature and treatment of local asphyxia of the extremities. (Nouvelles Recherches sur la nature et le Traitement de l'Asphyxia Locale des Extrémités 1874). Translated by T. Barlow. Londres: The New Sydenham Society; 1888.
87. Raynaud M. Gangrene Symétrique des extrémités. En: *Nouveau Dictionnaire de Médecine et de Chirurgie Pratiques*. vol. 15. París: J. B. Bailliére et Fils; 1872. p. 36.
88. Barlow T. Appendix by the translator. En: *On local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities*. Londres: The New Sydenham Society; 1988. p. 189.
89. Monro TK. Raynaud's disease (local syncope, local asphyxia, symmetrical gangrene). Its history, causes, symptoms, morbid relations, pathology, & treatment. Glasgow: J. Maclehose & Sons; 1899. p. 163.
90. Hutchinson J. De l'acropathologie: maladie de Raynaud, et états similaires. *Sem Méd*. 1893;13:109.
91. Hutchinson J. In herited liability to Raynaud's phenomena, with great proneness to chilblains-gradual increase of liability to paroxysmal local asphyxia-acro-space laus with sclerodermia-cheeks affected. *Arch Surg*. 1893;4:312.
92. Hutchinson J. Acroscleroderma following Raynaud's phenomena. *Clin J*. 1896;7:240.
93. Hutchinson J. On morphea and allied conditions. *Arch Surg*. 1895;6:350.
94. Von Hebra F. *Lehrbuch der Hautkrankheiten* (text book of skin diseases). Erlangen: Ferdinand Ehke; 1860.
95. Sympson T. Case of scleroderma affecting the left lower extremity. *Br Med J*. 1884;1:1089.
96. Auspitz H. Ein Beitrag zur Lehre vom Haut-Sklerem der Erwachsenen. *Wien Med Wschr*. 1863;13:739,755,771,788.
97. Sackner MA. The visceral manifestations of scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1962;5:184-94.
98. Lewin GR, Heller J. Die Sclerodermie. Berlín: A Hirschwald; 1895.

99. Arnold AB. Three cases of scleroderma; with remarks. *Amer J Med Sci.* 1869;58:89.
100. Day WF. Case of scleroderma or sclerema with the autopsy and remarks. *Amer J Med Sci.* 1870;59:350.
101. Crocker HR. Diseases of the skin. 1. The histology an pathology of morphea and its relation to scleroderma adultorum. *Trans Path Soc Lond.* 1880;31:315.
102. Vallee BL. Scleredema: a systemic disease. *New Engl J Med.* 1946;235:207.
103. Leinwand I. Generalized scleredema: report with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 1951;34:226.
104. Fiedler H. Zwei Fälle von Atrophie des Zellgewebes und der Haut. *Deut Klin.* 1855;7:378-81.
105. Arning. Beitrag zur Lehre vom Sclerema adultorum. *Würzb Med Ztschr.* 1861;2:186-216.
106. Osler W. The principles and practice of medicine. Nueva York: D. Appleton and Company; 1892. p. 993.
107. Osler W. On diffuse scleroderma; with special reference to diagnosis and the use of thyroid-gland extract. *J Cutan Genito-urin Dis.* 1898;16:49, 127.
108. Matsui S. Über die Pathologie und Pathogenese von Skleroderma universalis. *Mitt Med Fakult Kaiserl Univ Tokyo.* 1924;31:55.
109. Goetz RH. Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. *Clin Proc.* 1945;4:337-92.
110. Beerman H. The visceral manifestations of scleroderma; a review of the recent literature. *Am J Med Sci.* 1948;216:458.
111. Nordt J. Ueber das einfache Sklerom der Haut Thesis. Inaug-Diss. Giessen, 1861.
112. Bali B. Case presentation. *Compte Rendu Séances Soc Biol.* 1871;23:43.
113. Bali B. [Case presentation: "... un jeune home atteint de sclerodactylie avec tendance á l'envahissement et á la sclérodemie generale..." 1874]. *Bull Mém Soc Méd Hop Paris.* 1875;11:96.
114. Sellei J. The diagnosis and treatment of scleroderma and some of its kindred. *Br J Dermatol Syph.* 1934;46:523.
115. O'Leary PA, Waisman M. Acrosclerosis. *Arch Intern Med.* 1943;47:382.
116. Jablonska S, Bubnow B, Kikasiak B. Acroesclerosis: a disease sui generis or a variety of diffuse scleroderma? *Brit J Derm.* 1959;71:123.
117. Truelove SC, Whyte HM. Acroesclerosis. *Br Med J.* 1951;2:873.
118. Ramsay AS. Acroesclerosis. *Br Med J.* 1951;2:877.
119. O'Leary PA, Montgomery H, Ragdale WE. Dermatopathology of various types of scleroderma. *Arch Dermatol.* 1954;75:78.
120. Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic scleroderma: clinical study of 722 cases. *Arch Dermatol.* 1961;84:359.
121. Barnet AJ. History of scleroderma. En: Clements PJ, Furst DE, editores. *Systemic sclerosis.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p 3-22.
122. Falanga V, Medsger TA, Reichlin M, Rodnan GP. Linear scleroderma. Clinical spectrum, prognosis and laboratory abnormalities. *Ann Int Med.* 1986;104:849-57.
123. Christianson HB, Dorsey CS, O'Leary PA, Kierland RR. Localized scleroderma: a clinical study of two hundred thirty - five cases. *Arch Dermatol.* 1956;74:629-39.
124. Jablonska S, Rodnan GP. Localized forms of scleroderma. *Clin Rheum Dis.* 1979;5:215-41.
125. Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: a new syndrome? *J Reumatol.* 1974;Supl. I:46.
126. Fleischmajer R, Damiano V, Nedwich A. Alteration of subcutaneous tissue in systemic scleroderma. *Arch Dermatol.* 1972;105:59-66.
127. Fleischmajer R, Nedwich A. Generalized morphea. I. Histology of the dermis and subcutaneous tissue. *Arch Dermatol.* 1972;106:509-14.
128. Fleischmajer R, Prunieras M. Generalized morphea. II. Electron microscopy of collagen, cells, and the subcutaneous tissue. *Arch Dermatol* 1972;106:515-24.
129. Rodnan GP, Dibartolomeo AG, Medsger TA Jr, Barnes EL. Eosinophilie fasciitis: report of six cases of a newly recognized scleroderma-like syndrome (abstract). *Arthritis Rheum.* 1975;18:525.
130. Caperton EM, Hathaway DE. Scleroderma with eosinophilia and hypergammaglobulinemia: the Shulman syndrome (abstract). *Arthritis Rheum* 1975;18:391.
131. Caperton EM, Hathaway DE, Dehner LP. Morphea, fasciitis, and scleroderma with eosinophilia: a broad spectrum of disease (abstract). *Arthritis Rheum.* 1976;19:792.
132. Person JR, Daniel Su WP. Subcutaneous morphea: a clinical study of sixteen cases. *Br J Dermatol.* 1979;100:371-80.
133. Montgomery H, Underwood LJ. Lichen myxedematosus (differentiation from cutaneous myxedemas or mucoid states). *J Invest Dermatol.* 1953;20:13-33.
134. Gottron HA. Skleromyxödem (Eine eigenartige Erscheinungsform von Myxothesaurodermie). *Arch Dermatol Syph.* 1954;199:71-91.
135. Rudner EJ, Mehregan A, Pinkus H. Scleromyxedema. *Arch Dermatol.* 1966;93:3-12.
136. Lai A, Fat RFM, Suurmond D, et al. Scleromyxedema (lichen myxoedematosus) associated with a paraprotein, IgG₁ of type Kappa. *Br J Dermatol.* 1973;88:107-16.
137. Danby FW, Danby CWE, Pruzanski W. Papular mucinosis with IgG_(K) M component. *Can Med Assoc J.* 1976;114:920-2.
138. Verity MA, Toop J, McAdam LP, Pearson CM. Scleromyxedema myopathy: histochemical and electron microscopic observations. *Am J Clin Pathol.* 1978;69:446-51.
139. Helfrich DJ, Walker ER, Martinez AJ, Medsger TA Jr. Scleromyxedema myopathy: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1988;31:1437-41.
140. McAdam LP, Pearson CM, Pitts WH, Sadoff L, Verity MA. Papular mucinosis with myopathy, arthritis, and eosinophilia: a histopathologic study. *Arthritis Rheum.* 1977;20:989-96.
141. Gabriel SE, Perry HO, Oleson GB, Bowles CA. Scleromyxedema: a scleroderma-like disorder with systemic manifestations. *Medicine (Baltimore).* 1990;67:58-65.
142. Muldrow ML, Bailin PL. Scleromyxedema associated with IgG lambda multiple myeloma. *Cleve Clin Q.* 1983;50:189-95.
143. Varga J, Matsuoka LY, Hashimoto K, Di Leonardo M, Jimenez S. A papular mucinosis escleromyxoedemal complicating diffuse systemic sclerosis: clinical features and electron microscope observations. *Br J Rheumatol.* 1992;31:779-82.
144. Dinnen H, Dicken CH. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:37-43.
145. Crown S. Visceral scleroderma without skin involvement. *Brit Med J.* 1961;2:1541-3.
146. Rodnan GP, Fennell RH. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma. *JAMA.* 1962;180:665-70.
147. Lomeo RM, Cornella RJ, Schabel SJ, Silver RM. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *Am J Med.* 1989;87:525-7.
148. Weber H. Case presentation. *Correspond entzblatt Schweiz Aerzte (Basel).* 1878;8:623.

149. Thibierge G, Weissenbach RJ. Unformed de concrections calcaire sous-cutanées en relation avec la sclérodermie. Bull Mém Soc Méd Hóp Paris. 1910;30:10.
150. Thibierge G, Weissenbach RJ. Concrections calcaire sous-cutanées et sclérodermie. Ann Derm Syph. 1911;2:129.
151. Kaiser H. Ein Dermatologe und ein Rheumatologe definieren ein syndrome. George Thibierge (1856-1926), Raymond J Weissenbach (1885-1963). Z Rheumatol. 209;68:594-601.
152. Durham RA. Scleroderma and calcinosis. Arch Intern Med. 1928;42:467.
153. Profichet GC. Sur une variété de concrections phosphatiques sous-cutanées (Pierres de la peau). Thesis. Paris ; 1900.
154. Lhermitte J. La calcinose généralisée et ses forms anatomiques interstitielle et sous-cutanée. Semaine méd. 1900;30:553.
155. Morse JL. Calcification of the skin in a child. Am J Dis Child. 1921;22:412.
156. Verse M. Ueber calcinosis universalis. Beitr z Path Anat u z allg Pathol. 1912;53:212.
157. Tilp A. Demonstration eines Falles von ausgebreiteter Kalzinosis. Verhandl d deutsch path Gesellsch. Jena. 1910;3:277-9.
158. Von Gaza U. Calcinosis interstitialis universalis, Fortschr. A d Geb d Röntgenstrahlen. 1912;19:372.
159. Wildbolz HU. Bildung von phosphorsäuren und Kohlensäuren Konkrementen in Haut und Unterhautgewebe. Arch f Dermat u Syph. 1904;70:435.
160. Ducasse RR. Calcification of the skin with unusual findings. Arch Dermat & Syph (March). 1923;7:373.
161. Wilens G, Derby J. Calcification of subcutaneous tissue in child (calcinosis universalis). Am J Dis Child. 1926;31:34-40.
162. Davis H. Case of Raynaud's disease associated with calcareous degeneration. Proc Roy Soc Med. 1911-1912;5:99. Dermat Sect.
163. Scholefield RE, Weber FP. A case of sclerodactylia with subcutaneous calcification. Brit J Dermat. 1912;24:200.
164. Bertolotti MM. Etude radiologique d'un cas de sclerodermie avec le syndrome de Profichet. Nouv iconog de la Salpêtrière. 1913;26:291.
165. Hunter WK. Sclerodermia with subcutaneous calcareous deposits. Glasgow MJ. 1913;79:241.
166. Olson GM. Sclerodactylia with calcareous concretion, with report of a case. J Cutan Dis incl Syph. 1917;35:96.
167. Pollitzer S. Ossification in a case of scleroderma. J Cutan Dis incl Syph. 1918;36:271.
168. Langmead FS. Sclerodermia with calcification in a Mongol. Proc Roy Soc Med. Sect Dis Child. 1918-1919;12:94.
169. Bayless BW. Scleroderma. Kentucky MJ. 1924;22:39. Radiology. 1923;6:239.
170. Tisdall FF, Erb TH. Report of two cases with unusual calcareous deposits. Am J Dis Child. 1924;27:28.
171. Merklen WM, Vallette A. Scleroderma avec concrections calcaires. Bull Soc franc de dermat et syph (Reun de Strasb). 1924;31:120.
172. Delherm, Morel Kahn, Coupout. Sclerodermie et lesions osseuses. Bull et mém Soc de radiol méd de Paris. 1925;13:110.
173. Howard CP. Scleroderma with calcinosis can. Med Ass J. 1937;37:124-33.
174. Weissenbach RJ, Basch G, Basch M. Les forms Cliniques du syndrome de Thibierge. Weissenbach: Concrétions calcaires des sclerodermies. Ann de Derm et de Syph. 1933;IV:I.
175. Pautrier LM, Zorn. Bull Soc Franc de Dermat. 1929;36:991-1007.
176. Christin W, Henry A, Carr, Gray J, Osler W. The principles and practice of Medicine. Appleton: Century; 1947.