

## Historia de la esclerosis sistémica

Hugo Armando Laborde<sup>1</sup> y Pablo Young<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología; <sup>2</sup>Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

### Resumen

La esclerosis sistémica (esclerodermia) es una enfermedad generalizada del tejido conectivo, de etiología desconocida, que produce fibrosis y cambios degenerativos de la piel (esclerodermia), la membrana sinovial, los vasos arteriales, el músculo esquelético y ciertos órganos internos, especialmente tracto gastrointestinal, pulmón, corazón y riñón. Desde la más remota antigüedad, se encuentran descripciones de pacientes con alteraciones cutáneas que pudieron haber sido casos de esclerodermia y desde fines del siglo XIX su reconocimiento se hizo certero. En el siglo pasado el conocimiento sobre su patogenia y la clasificación en subgrupos clinicoserológicos han permitido establecer pronósticos y tratamientos más precisos. Nos proponemos recordar los nombres y aportes de los médicos que colaboraron en los avances a lo largo de la historia.

**PALABRAS CLAVE:** Historia de la medicina. Esclerodermia. Fenómeno de Raynaud.

### Abstract

Systemic sclerosis (Scleroderma) is a generalized disease of the connective tissue, whose etiology is unknown, and which produces fibrosis and degenerative changes in the skin (scleroderma), synovial membrane, arterial vessels, skeletal muscle, and certain internal organs, especially the gastrointestinal tract, lung, heart, and kidney. Patients with cutaneous alterations, which could have been scleroderma cases, have been described since the most distant ancient times, and since the end of XIX century its recognition has been accurate. In the past century more precise diagnoses and treatments were possible because of the knowledge of its pathogenesis and its classification into clinic-serologic subgroups. We intend to recall the names and contributions of the doctors who collaborated with the advances throughout history.

**KEY WORDS:** History of medicine. Systemic sclerosis. Raynaud's phenomenon.

## Introducción

La esclerosis sistémica (esclerodermia) es una enfermedad generalizada del tejido conectivo, de etiología desconocida, que produce fibrosis y cambios degenerativos de la piel (esclerodermia), la membrana sinovial, los vasos arteriales, el músculo esquelético y ciertos órganos internos, especialmente tracto gastrointestinal, pulmón, corazón y riñón.

Desde la más remota antigüedad, se encuentran descripciones de pacientes con alteraciones cutáneas que pudieron haber sido casos de esclerodermia y desde fines del siglo XIX su reconocimiento se hizo certero. En el siglo pasado el conocimiento sobre su patogenia y la clasificación en subgrupos clinicoserológicos han permitido establecer pronósticos y tratamientos más precisos. A lo largo de la historia la esclerosis sistémica ha tenido distintas denominaciones (Tabla 1).

### Historia del compromiso cutáneo

Hipócrates (460-370 a.C.) podría ser quien por primera vez habría reconocido esta entidad en un hombre

#### Correspondencia:

\*Pablo Young  
Hospital Británico  
Perdriel, 74  
1280 Buenos Aires, Argentina  
E-mail: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Fecha de recepción en versión modificada: 22-08-2011

Fecha de aceptación: 02-12-2012

Tabla 1. Sinónimos de la esclerodermia

Año	Autor	Sinónimos
(131-201 d.C.)	Galeno	Enfermedad por constricción de los poros
1818	Alibert	Ictiosis córnea <i>Cacirnus eburneus</i>
1836	Fantonetti	<i>Skleroderma</i>
1845	Thirial	<i>Scléréme des adultes</i>
1847	Forget	<i>Chorionitis</i> o <i>sclerosténose cutanée</i> Sclerostenosis cutánea <i>Morphée</i>
1847	Guinrac	<i>Skleredermie</i>
1854	Addison	<i>Keloid</i> <i>Textus cellularis duritiens</i> <i>Scleroma</i>
1868	Wilson	<i>Sclerosis corii</i> <i>Sclerosis telae cellularis et adiposae</i>
1875	Ball	<i>Sclerodactilia</i>
1893	Hutchinson	<i>Acroesclerosis</i> <i>Endurcissement du tissue cellulaire</i>
	Lionville	<i>Oedématic concrète</i> <i>Sclerema en placards</i>
	Besnier	<i>Scléréme lardacé</i>
	Einseberg	<i>Rheumatische Sclerose des Unterhautzellgewebes</i>
	Gillete	<i>Scléremé simple ou non-oedémateux</i>
	M'Donnell	<i>Sclerema or pachydermateous disease</i>
	Fuchs	<i>Cutis tensa chronica</i>
	Rasmussen	<i>Elephantiasis sclerosa</i>
	Hallopeau	<i>Trophoneurosis disseminata</i>
	Wernicke	<i>Cicatrísirendes Hautsclerom</i> <i>Sclereasis</i> <i>Hautsclerom</i>
	Chaussier	<i>Sclerema</i> <i>Scirrhosarca</i>
1945	Goetz	Esclerosis sistémica progresiva
1980	Masi, et al.	Esclerosis sistémica

de Atenas que tenía engrosamiento de la piel y prurito y que falleció por hidropesía: «En aquellas personas en quienes la piel está tirante, reseca y endurecida, la enfermedad termina sin sudores» (aforismo V.71)<sup>1</sup>.

También Galeno (131-210 d.C.) pudo haber reconocido esta enfermedad: «En cuanto el paciente se desviste, por la palidez, frialdad, engrosamiento y dureza de los tegumentos», debido a la disminución de la sudoración sin aumento de la temperatura ante el ejercicio, y la llamó «enfermedad por constricción de los poros»<sup>2</sup>.

Por otro lado, Oribasius (325-403 d.C.), Aetius de Amida (sexta centuria d.C.), Paulus Aegineta (625-690 d.C.) y Avicena (980-1036 d.C.) también describieron pacientes con enfermedades cutáneas «compatibles» con esclerodermia.

Seis siglos después, Zacutus Lusitanus en 1634 y Diemerbroeck en 1660 hicieron descripciones que podrían corresponder a esta enfermedad<sup>3</sup>.

En el año 1753, en Nápoles, el italiano Carlo Curzio describió en su monografía a una paciente con una dermatosis que podría haber sido el primer caso de esclerodermia<sup>4,5</sup>. La paciente descrita por Curzio, Patrizie Galiera, tenía 17 años, presentaba endurecimiento de la piel, especialmente del cuello y la cara. Es probable que no tuviera esclerodermia, dado que su padecimiento desapareció 11 meses después de recibir leche caliente, sangrías, baños de vapor y pequeñas dosis de mercurio. Además, tenía compromiso de la lengua, y la desaparición de sus manifestaciones parece vincularla con un escleredema, el cual fue bien definido en Berlín en 1900 por Abraham Buschke (1868-1943). Buschke describió un pintor de carruajes que, luego de una influenza, desarrolló «una peculiar rigidez» del cuello que gradualmente se extendió a la piel de la cara, el tórax y las extremidades superiores<sup>6</sup>. Buschke excluyó la esclerodermia como su causa y creyó que estaba relacionada con el esclerema del recién nacido. Veinte años más tarde resumió su experiencia y señaló que el escleredema difería de la esclerodermia clínica y patológicamente, especialmente por tener un mejor pronóstico, y aseveró que en una «más cercana inspección» de los reportes de esclerodermia aguda con curso benigno se encuentra que muchos casos podrían indudablemente pertenecer a nuestra enfermedad y ser separados de la esclerodermia<sup>7</sup>.

La paciente descrita por Curzio fue incluida por el dermatólogo francés Alibert en su texto pionero de 1818<sup>8</sup>, quien la llamó «ictiosis córnea».

Fantonetti de Pavia (1791-1861), en Milán, fue el primero en usar el término *skleroderma*, en 1836, al comunicar un paciente con induración de la piel en quien el diagnóstico de esclerodermia era dudoso<sup>9</sup>. En 1845 Thirial se refirió a la enfermedad y la denominó *scléréma des adultes*<sup>10</sup>.

Sin embargo, la descripción más temprana y definitiva de esclerodermia perteneciente a un chico fue publicada por W.D. Chowne en Londres en 1842 y la de un adulto, por James Startin en Londres en 1846<sup>11</sup>. En Francia fue descrita en 1847 por Grisollet<sup>12</sup> y Forget<sup>13</sup>, quienes la denominaron *chorionitis* o *sclerosténose*

*cutanée*. En ese mismo año, Elie Guinrac (1791-1877), de Bordeaux, revisó cuatro casos de induración de la piel pertenecientes a Fantonetti de Pavia, Curzio, Diemberbroeck y Zacutus Lusitanus, denominando la enfermedad *sclérodemie* y mencionando que hasta ese momento era conocida como *chorionitis* o *sclérosténose cutanée* por Forget y *scléréma des adultes* por Thirial<sup>14</sup>. Hortelup, en 1865, en su monografía adopta este nombre, el cual vuelve gradualmente a ser aceptado<sup>15</sup>.

Ball, en 1871, observó cambios cutáneos en las extremidades de un paciente que tenía fenómeno de Raynaud y lo llamó esclerodactilia<sup>16</sup>. En 1874 presentó un caso sugiriendo que podía ser el comienzo de la esclerodermia: «*Un jeune homme atteint de sclerodactylie, avec tendance à l'envahissement et à la esclérodemie générale*»<sup>17</sup>.

Kaposi, en 1874<sup>18</sup> y en 1891<sup>19</sup>, reconoció esta entidad y describió la condensación del tejido conectivo de la piel con multiplicación de fibras elásticas, tejido conectivo homogéneo y denso, abundante pigmento de la mucosa y del corion, y, como muy importante, la disminución del calibre de los vasos, comprimidos por la esclerosis, que además presentaban hipertrofia de capas media e interna. Lagrange, en su tesis de 1874, describió la histología de la piel de dedos, articulaciones, hueso y músculo subyacente en la esclerodermia considerando que se trataba de una enfermedad originariamente cutánea que podía extenderse y alterar secundariamente las estructuras vecinas<sup>20</sup>.

A partir de entonces alrededor de 500 casos fueron reportados hasta cerca del final de la centuria, cuando Lewin y Heller, en 1895, publicaron una extensa revisión<sup>21</sup>. Un año después, Unna describe hipertrofia de las bandas colágenas, atrofia epidérmica y estrechamiento de los vasos, pero no cree que la arteritis sea lo esencial<sup>22</sup>.

## Esclerodermia y fenómeno de Raynaud

En 1862, Maurice Raynaud (1834-1881) describió el fenómeno vasoespástico que lleva su nombre. Sin embargo, ni en su trabajo original ni en su posterior reporte sobre la asfixia local, Raynaud comentó nada sobre alguna relación con la esclerodermia, aunque notó que en un paciente la piel era «*white and hard, like parchment*». Raynaud se refirió a un granjero que a los 30 años comenzó con adormecimiento de los brazos durante el invierno y que gradualmente desarrolló endurecimiento de las manos y oscurecimiento de la piel. En 1863, cuando examinó al paciente, este tenía hiperpigmentación generalizada, rigidez de la

piel de la cara y el dorso de las manos y de los dedos. En su tesis *On local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities* presentó 25 casos de este fenómeno<sup>23</sup>. Se refirió primero a la gangrena desde el aspecto clínico e histológico. Posteriormente habló de la clínica, la etiología y la patogenia (hasta entonces desconocida), el pronóstico y el tratamiento. Reconoció una muerte rápida y otra crónica con ataques repetidos. En la evolución posterior de estos casos que se adicionaron a la traducción inglesa se mencionó la evolución hacia la esclerodermia<sup>24</sup>. Raynaud habló de la patogenia del fenómeno que lleva su nombre y propuso el tratamiento con estimulación eléctrica sobre la médula espinal basado en sus buenos resultados.

En su monografía Hortelup, en 1865, habiendo recibido información de Raynaud, habría descrito este fenómeno en la esclerodermia difusa<sup>15</sup>. En Londres, en 1896, J. Hutchinson la llamóacroesclerodermia y reconoció la asociación entre el fenómeno de Raynaud y la esclerodermia<sup>25-27</sup>. En el siglo pasado se generalizó el reconocimiento del fenómeno de Raynaud como una manifestación de la esclerodermia.

## Esclerodermia localizada (morfea)

En 1817, Alibert, en su trabajo de clasificación de las enfermedades humanas, pudo ser el primero en reconocer la morfea, referida como *scleremia circumscripta*, y la dividió en dos tipos: una forma parcial, que ocurre en adultos, y otra universal, que afecta principalmente a niños. Alibert describió dos casos que pudieron corresponder a esclerodermia lineal<sup>28</sup>.

Las formas localizadas de compromiso cutáneo fueron descritas por Addison en 1854 bajo el nombre *true keloid*, que corresponde a la esclerodermia lineal de la actualidad. Addison creyó que esta era una nueva entidad, diferente del *keloid* de Alibert, ahora aceptada como un verdadero queloide fibroso<sup>29</sup>.

En 1868, Fagge se refirió al queloide de Addison y concluyó que era «parte de un grupo más grande de los casos mencionados principalmente en la literatura francesa y germana bajo el nombre de scleredema, scleroma o scleriasis»<sup>30</sup>.

E. Wilson fue quien describió por primera vez como *morphea alba atrophica* la esclerodermia «*en coup de sable*» de nuestros días, creyéndola relacionada con la lepra<sup>31-33</sup>.

Las lesiones de morfea fueron examinadas microscópicamente por primera vez por Crocker en 1880<sup>34</sup>, quien creyó que los cambios en el corion eran el resultado de «una inflamación muy crónica u otro cambio

atrófico en la pared vascular, probablemente de origen nervioso», y, al igual que Fagge, creyó que «la morfea es solamente una forma circunscripta, aunque más superficial, de esclerodermia». Por su parte, Duhring fue uno de los primeros en aseverar que la morfea y la esclerodermia eran «dignas de ser distinguidas y consideradas separadamente» y enfatizó los numerosos puntos de diferencia entre ambas condiciones<sup>35</sup>. Jonathan Hutchinson (1828-1913), en 1892, también reconoció la morfea y la esclerodermia<sup>36</sup>.

## Esclerodermia y calcinosis

Un médico suizo, H. Weber, en 1878, fue quien describió por primera vez la calcinosis en la esclerodermia como depósitos de carbonato de calcio<sup>37</sup>. La calcinosis fue claramente relacionada con la esclerodermia por G. Thibierge y R.J. Weissenbach, en 1911<sup>38,39</sup>, quienes realizaron un estudio anatomopatológico y concluyeron que era un epifenómeno de procesos esclerosos. En la literatura inglesa el primer caso descrito fue realizado por Scholefield y Weber en 1911<sup>40</sup>.

La posibilidad de alteraciones locales del metabolismo fosfocálcico que produciría la calcinosis fue aceptada por Brooks en 1934<sup>41</sup>.

## Reconocimiento de la esclerodermia como enfermedad sistémica

Wolters, en 1892, escribió: «De acuerdo con todas las observaciones, la esclerodermia no parece ser una enfermedad que directamente amenace la vida. La muerte generalmente ocurre por una gran variedad de enfermedades, las cuales no están directamente relacionadas con el proceso, como insuficiencia cardíaca, tisis pulmonar, enfisema, anemia, diarrea, gastroenteritis, pleuritis, enfermedad de Bright»<sup>42</sup>.

William Osler, en 1892, en su libro *Principles and Practice of Medicine*, sólo había reparado en los aspectos cutáneos de la enfermedad, debido a lo inespecífico de los síntomas en algunas localizaciones viscerales y a la precariedad de los métodos diagnósticos. Osler escribió que «la enfermedad [esclerodermia] es crónica, dura muchos meses o años, los pacientes pueden sucumbir por problemas pulmonares o por nefritis. Molestias reumáticas han sido notadas en algunas instancias; en otras, endocarditis»<sup>43,44</sup>. La sección original del libro de Osler sobre esclerodermia permaneció casi sin cambios hasta 1947 cuando se editó la 16.<sup>a</sup> edición. En ella Christian enfatizó sobre la naturaleza sistémica de la enfermedad y notó

el compromiso del esófago, el corazón, el pulmón y el riñón<sup>45</sup>.

Es probable que el primero en reconocer la naturaleza sistémica de la enfermedad fuera Matsui, quien en 1924 describió en detalle la fibrosis pulmonar y el compromiso gastrointestinal y renal en cinco pacientes<sup>46</sup>.

S. Ehrmann y S. Brünauer, en 1931, en Viena, reconocieron que «la esclerodermia difusa es un síndrome que no afecta sólo la piel, sino que puede atacar a todo el sistema del tejido conectivo, inclusive estructuras más profundas como la fascia, tendones, vainas tendinosas, músculos, articulaciones y huesos»<sup>47</sup>. Además, en sus estudios anatomopatológicos revelaron cambios en órganos internos, pero sólo el compromiso esofágico fue claramente descrito. Los autores comentaron que la disfagia era debida a que en la faringe y en el esófago se desarrollan los mismos trastornos que en la piel.

En 1942, Klemperer ubicó la esclerodermia sistémica dentro de las «enfermedades del colágeno», junto a la fiebre reumática, la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico y la dermatomiositis, caracterizada por una alteración difusa del mismo: la degeneración fibrinoide<sup>48</sup>. Más tarde, en 1950, Klemperer notó la excesiva difusión del término enfermedad del colágeno y la posibilidad de que el grupo fuera heterogéneo, ya que en algunos casos (hipertensión arterial, úlcera péptica) la necrosis fibrinoide no se asocia a hipersensibilidad<sup>49</sup>.

En los años siguientes fue aumentando el concepto de que la esclerodermia era una enfermedad generalizada y en 1945 G.H. Goetz presentó una detallada revisión de las lesiones viscerales y propuso el nombre de esclerodermia sistémica progresiva<sup>50</sup>.

## Compromiso articular

En 1847, Forget<sup>13</sup> describió una mujer de 33 años cuyos síntomas iniciales fueron dolor e hinchazón de varias articulaciones. Forget sugirió que el reumatismo era la causa de la chorionitis de la paciente. Desde entonces, la gran frecuencia de los síntomas articulares al comienzo o durante el curso de la esclerodermia fue reconocida e interpretada como un «reumatismo agudo», o simplemente relacionada con los cambios de la piel vecina<sup>13</sup>.

En 1896, Dercum obtuvo radiografías de las manos de un paciente con esclerodermia y notó estrechamiento de los espacios interfalángicos proximales y distales<sup>51</sup>. Dos años después, en un escrito sobre la posible relación entre la artritis reumatoidea crónica y

la esclerodermia, comentó que estaba convencido «*that as regards scleroderma, our conception is as yet too limited*»<sup>52</sup>. Dercum también enfatizó sobre el hecho de que los tendones, los músculos, las fascias, los huesos y las articulaciones pueden verse comprometidos.

W. Osler, también en 1898, notó la presencia de «molestias reumáticas» en un reporte de ocho pacientes con esclerodermia, cinco de los cuales tenían dificultades que iban desde hinchazón y rigidez de las manos hasta poliartritis franca<sup>43</sup>. El compromiso articular de la esclerodermia fue revisado en 1920 por Adrián y Roederer, quienes mencionaron todas las anteriores observaciones y concluyeron que había una alteración que se originaba en la membrana sinovial: «*affection inflammatoire d'emblée de la synoviale*» y que lleva a la atrofia del cartílago y del hueso<sup>53</sup>. Sokoloff, en 1952, describió la sinovitis fibrinoide como propia de la esclerodermia<sup>54</sup>. En 1962, Rodnan, et al. confirmaron la presencia de sinovitis y esclerosis sinovial características en la esclerosis sistémica progresiva<sup>55,56</sup>.

## Compromiso pulmonar

Coliez, en 1873, atribuyó la tos y la disnea de los pacientes a la compresión del tórax ocasionada por el endurecimiento cutáneo<sup>57</sup>. Wolters, en 1892, comentó: «No es sorprendente que de vez en cuando ocurra afectación del árbol respiratorio. Es fácilmente explicado por el impedimento de la respiración debida al endurecimiento de la piel del tórax»<sup>42</sup>. Alfred Binz, en 1864, postuló que «la disnea está también relacionada con el aumento del volumen sanguíneo de los pulmones debido al marcado disturbio de la circulación cutánea». Por su parte, Dinkler argumentó que «además de la disminución del movimiento del tórax, otros factores también participan en el desarrollo de la disnea. Estos serán encontrados en la presión del sistema vascular y en la disminución de la superficie de circulación arterial, lo cual ha sido anatómicamente probado»<sup>58</sup>.

En 1889, Hoppe-Seyler fue quien primero notó la acentuación del segundo ruido pulmonar al describir una paciente de 24 años que había tenido esclerodermia durante nueve años<sup>59</sup>. Finlay, en 1891, asoció la esclerodermia con fibrosis pulmonar<sup>60,61</sup>.

A. von Notthafft, en 1898, en Múnich, publicó la histología del pulmón esclerodérmico con alteraciones vasculares de la arteria pulmonar y aumento del tejido conectivo intersticial. Su paciente era un carnicero de 37 años de edad, cuyos pulmones mostraron, además de neumonía y tuberculosis, un «aumento de tejido

conectivo intersticial, recordando al pulmón sífilítico». Se encontró que los vasos pulmonares estaban «envueltos en capas concéntricas de tejido conectivo. La media de las arterias estaba marcadamente engrosada. En la media y la íntima había infiltrado celular, con marcada proliferación de la capa íntima»<sup>62</sup>.

La presencia de fibrosis pulmonar en la esclerodermia fue confirmada por Matsui en 1924<sup>46</sup>. En 1941, Murphy, Krainin y Gerson realizaron aportes sobre el diagnóstico clínico de fibrosis pulmonar y describieron los cambios radiográficos que contribuyen al diagnóstico de la misma<sup>63</sup>. Casos adicionales de fibrosis pulmonar detectados con rayos X fueron reportados ese mismo año por Linenthal y Talkov<sup>64</sup>.

Getsova fue el primero en describir los cambios quísticos como consecuencia de la degeneración de las paredes alveolares, en 1945<sup>65</sup>. En 1948, Lloyd y Tonkin revisaron todos estos reportes sobre compromiso pulmonar y desde entonces quedaron establecidas la presencia y frecuencia del mismo en la esclerosis sistémica progresiva<sup>66</sup>.

Zatuchni, et al., en 1953, mencionaron por primera vez el carcinoma bronquiolar (carcinoma de células alveolares) como posibilidad evolutiva de la fibrosis pulmonar en la esclerodermia<sup>67</sup>.

## Compromiso del esófago y del tubo gastrointestinal

Patrizie Galiera, la paciente descrita por Carlo Curzio, tenía tirantez u opresión siguiendo a la ingestión de comida, que fueron atribuidas a los cambios cutáneos de la piel del abdomen o interpretadas como una simple coincidencia<sup>4,5,68</sup>. Arnold, en 1869<sup>69</sup>, y Day, en 1870<sup>70</sup>, los dos primeros reportes americanos, mencionaron «síntomas dispépticos», pero realizaron pocos comentarios, o ninguno, al respecto. En 1903, Ehrmann describió un paciente que presentaba tos y disfagia, y concluyó: «El mismo proceso que está en la piel indudablemente está también presente en la faringe y el esófago, lo que hace suponer cambios en otros órganos internos muy probables. Sin embargo, la descripción de los hallazgos clínicos del paciente en la piel (con eritema violáceo) y la presencia de un tumor en el esófago hacen suponer que el diagnóstico más probable haya sido una dermatomiositis con carcinoma de esófago asociado»<sup>71</sup>.

R. Schmidt, en 1916, en Praga, demostró los cambios radiográficos típicos del esófago<sup>72</sup>. Cuando la paciente, una mujer de 53 años, con fenómeno de Raynaud y esclerodermia, «tragaba comida sólida o

comía rápidamente, el bolo podía estancarse durante unos minutos a nivel del apéndice xifoide». El examen radiográfico con pasta de bismuto reveló que el esófago era un desfiladero». En 1924, Matsui realizó la histopatología del esófago y reportó esclerosis de la submucosa y grados variables de atrofia e hipertrofia de la *lamina muscularis*<sup>46</sup>.

Rake, en 1931<sup>73</sup>, comprobó la existencia de lesiones en la autopsia de una paciente joven con esclerodermia que había tenido síntomas que sugerían un espasmo del esófago. En la radiografía se había observado constricción del esófago inferior. Los cortes tomados de la parte media del esófago mostraron lo siguiente: «La submucosa es muy gruesa, cicatrizada y extensamente infiltrada por células. La cicatriz se extiende dentro de la región intermuscular. El plexo de Auerbach está presente e intacto; las células ganglionares parecen normales. El músculo es normal. No hay hipertrofia».

Poco después, varios reportes<sup>50,74-80</sup> sobre los síntomas, hallazgos radiográficos y patológicos dejaron establecido que la enfermedad del esófago es una manifestación cardinal de la esclerosis sistémica.

Aunque los cambios patológicos como la dilatación del estómago y el intestino y la esclerosis de la submucosa habían sido notados en 1924 por Kraus<sup>81</sup>, en 1926 por Heine<sup>82</sup> y en 1931 por Rake<sup>73</sup>, fueron Hale y Schatzki, en 1944<sup>78</sup>, quienes estudiaron radiográficamente el compromiso del tubo digestivo en 22 pacientes considerando como habituales los del esófago, menos frecuentes los del intestino delgado y raras las localizaciones colónicas. Los autores realizaron una clara descripción sobre esta manifestación y describieron cuatro pacientes con afectación del intestino delgado caracterizada clínicamente por plenitud, dolor abdominal, vómitos y diarrea y radiográficamente por «agrandamiento localizado, generalmente de las asas proximales, junto con marcado atraso en el pasaje de bario a través de estas asas dilatadas». Mencionaron a dos pacientes con compromiso del colon «indicado por una peculiar saculación». En 1945, Goetz<sup>50</sup> y Bevans<sup>79</sup> describieron atrofia del intestino y fibrosis del músculo. El síndrome de malabsorción grave fue mencionado en 1954 por Snapper, et al.<sup>83</sup> y posteriormente varias revisiones mencionaron el compromiso intestinal de la esclerodermia<sup>84,85</sup>.

### Compromiso cardíaco

En Berlín, en 1876, C.F. Westphal (1833-1890) describió una mujer joven con esclerodermia de 22 años

de duración que murió repentinamente y en cuya anatomía patológica se halló agrandamiento del corazón y «miocarditis fibrosa trabecular»<sup>86</sup>.

Lewin y Heller, en 1895, en Berlín, entre 28 necropsias de pacientes con esclerodermia hallaron 16 (una es el caso reportado por Westphal) alteraciones miocárdicas y pericárdicas<sup>21</sup>. Pocos años después, Von Notthafft, en 1898, agregó detalles de la fibrosis miocárdica notando «infiltrado celular prominente y, detectada sólo microscópicamente, esclerosis dentro del músculo»<sup>62</sup>.

A pesar de este y otros reportes, esta forma de enfermedad cardíaca no fue reconocida como una manifestación de esclerodermia hasta el trabajo de Soma Weiss (1899-1942), et al. en 1943. Los autores presentaron de forma detallada sus observaciones sobre nueve pacientes con esclerodermia generalizada seleccionados por haber desarrollado compromiso cardíaco. Luego de analizar los datos clínicos, radiográficos y electrocardiográficos de dos pacientes estudiados *posmortem* concluyeron que las lesiones miocárdicas eran «una parte integral de la esclerodermia» y que esta forma de enfermedad cardíaca era una entidad clínica específica<sup>77</sup>.

### Compromiso renal

En 1863, en Viena, H. Auspitz (1835-1886) describió infartos corticales en el riñón y muerte debida a falla renal en la esclerodermia, con probable hipertensión arterial<sup>87</sup>. El paciente era un cerrajero que había desarrollado engrosamiento y oscurecimiento de la piel y, posteriormente, cefalea, pérdida de visión, convulsiones generalizadas, y falleció. Los riñones fueron descritos como pequeños, con superficie irregular, con áreas amarillas esparcidas del tamaño de una semilla (infartos). Sin embargo, para Auspitz no había relación entre la enfermedad renal y los cambios cutáneos.

Si bien Masugi y Yä-Shu en 1938<sup>88</sup> describieron alteraciones fibrinoides en las arterias intralobulares, fueron H. C. Moore y H. L. Sheehan, en 1952, en Liverpool, quienes vincularon ambas manifestaciones al presentar tres pacientes con insuficiencia renal. En la necropsia señalaron cambios histológicos característicos en las arterias intralobulares y de la corteza renal, señalando a esta localización como causa de la muerte<sup>89</sup>.

T. Prosser, en 1942, en Londres, reportó un caso en que fueron asociados calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica y telangiectasias<sup>11</sup>. La sigla CRST (luego CREST) fue acuñada para este síndrome por Richard H. Winterbauer en Baltimore en 1964<sup>90</sup>.

En los años siguientes se hizo claro que la esclerodermia tiene dos formas clínicas: la forma difusa (enfermedad clásica) y la variante CREST.

En 1969, una revisión sobre la anatomía patológica de la esclerodermia puso de relieve la extensa fibrosis y alteraciones vasculares de la misma. En ese estudio patológico de 58 necropsias D'Angelo, et al.<sup>91</sup> encontraron alteraciones en la piel, el tracto gastrointestinal, los pulmones, los riñones, el músculo esquelético y el pericardio. Desde entonces los hallazgos patológicos de la esclerosis sistémica quedaron establecidos.

Con la llegada de estudios serológicos, se halló la presencia de anticuerpos antinucleares en la esclerodermia. En los primeros estudios por inmunofluorescencia indirecta usando hígado de rata como sustrato la incidencia de anticuerpos antinucleares (ANA) fue reportada en un 40-60%<sup>92-94</sup>. Con el uso de células de cultivo como sustrato, como las células de carcinoma de laringe humana (células Hep<sub>2</sub>), el 95-98% de los pacientes con esclerodermia muestran un anticuerpo antinuclear o antinucleolar en su suero<sup>95-97</sup>.

Posteriormente se hizo evidente que un anticuerpo antinuclear, el antitopoisomerasa I (Scl 70), se encuentra en el 75% de pacientes con esclerosis sistémica difusa y se asocia con fibrosis intersticial pulmonar<sup>98</sup>. Por otra parte, se comprobó que otro anticuerpo antinuclear, el anticentrómero (ACA), se encuentra en la esclerosis sistémica<sup>90</sup> en el 44-98% de los pacientes con CREST<sup>98,99</sup>.

El avance de los métodos de diagnóstico y la identificación de marcadores serológicos permitieron una mejor clasificación de los pacientes, así como realizar un mejor pronóstico y establecer estrategias de tratamiento. En 1980, la Asociación Americana de Reumatología (ARA), actualmente denominada Colegio Americano de Reumatología (ACR), retiró el término *progresiva*, dado que no siempre es progresiva, pasándose a llamar desde entonces esclerosis sistémica<sup>99</sup>. Esta clasificación está basada solamente en elementos clínicos.

## Bibliografía

- Hipócrates. The history of the epidemics (Book 5, case 9) Trans by Farr, S. London: Cadell in Strand; 1780.
- Galeno. Causes and treatment of constriction of the poros. A translation of Galen's Hygiene (De Sanitate Tuenda). En: Green RM, Thomas CC, eds. Springfield, Illinois; 1951. p. 131-9.
- Diemerbroeck I. Opera Omnia, Anatomica e Medica. Vol. 8: De Nervis. En: Diemerbroeck T, Meinardum à Dreunen, Guilielmum à Walchern, eds. 1865. p. 502-11.
- Curzio C. Discussioni Anatomico-Pratiche di un raro e stravagante morbo cutaneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl' Incurabili. Napoli: Giovanni di Simone; 1753.
- Curzio C. Dissertation Anatomique et Pratique sur une Maladie de la Peau, d'une espece fort rare e fort singuliere. Traducido por Vandermonde V. París; 1755.
- Buschke A. Case presentation. Arch Derm Syph. 1900;53:383-97.
- Buschke A. Über das Sklerödem und seine Beziehung zur Sklerodermie. Derm Wschr. 1920;70:17-26.
- Alibert JL. Précis Théorique et Pratique sur les Maladies de la Peau. Paris: Caille & Ravier; 1818, vol. 2. p. 168-83.
- Fantonetti GB. Skleroderma (1836). Arthritis and allied conditions. 9.<sup>a</sup> ed. Lea Fabiger; 1979. p. 762-93.
- Thirial H. Du sclérème chez les adultes, comparé au sclérème chez les nouveau-nés. Du parallèle entre ces deux formes diverses de la maladie, comme moyen d'en éclairer la nature. J Méd (París). 1845;137:161-72.
- Benedek TG. History of the Rheumatic Diseases. En: Primer on the Rheumatic Diseases. Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL, eds. 11.<sup>a</sup> ed. Atlanta: Arthritis Foundation. 1997;1-7.
- Grisolle M. Cas rare de maladie de la peau. Gaz Hóp Civ Milit (París). 1847;9:209-17.
- Forget CP. Mémoire sur le chorionitis ou la sclérosténose cutanée (maladie non décrite par les auteurs). Gaz Méd Strasbourg, 1847;7:200-9.
- Guinrac E. Note sur la sclérodémie. Rev Méd Chir (París). 1847;2:263-72.
- Hortelup P. De la Sclérodémie. P. Asselin. París; 1865.
- Ball B. Case presentation. Compte Rendu Séances Soc Biol. 1871; 23:43-57.
- Ball B. Case presentation. «... un jeune homme atteint de sclerodactylie, avec tendance à l'aenvahissement et à la sclérodémie générale...» 1874. Bull Mém Soc Méd Hóp (París). 1875;11:96-108.
- Kaposi M. Scleroderma adultorum. En: On disease of the skin including the exantemata. Hebra F, Kaposi M, eds. Londres: The Sydenham Society; 1874. p. 174-92.
- Kaposi M. Pathologie et traitement des maladies de la peau. Paris: G Masson; 1891. p. 91-101.
- Lagrange A. La sclerodermie avec arthropaties et atrophie osseuse. Thesis. París: Adrien Delahaya; 1874.
- Lewin G, Heller J. Die Sklerodermie A Hirschwald. Berlín; 1895.
- Unna PG. Histopathology of the disease of the skin. Edimburgo: William F Clauz; 1896. p. 1100-122.
- Raynaud M. On Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities. (De L'asphyxie Locale et de la Gangrène Symétrique des Extrémités, 1862). Thesis. París: Leclerc; 1862. Traducido por Barlow T. Londres: The New Sydenham Society; 1888.
- 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'Asphyxie Locale des Extrémités 1874). Archives Générales de Médecine. 1874;1:5-17.
- Hutchinson J. De l'acropathologie: maladie de Raynaud, et états similaires. Sem Méd. 1893;13:109-23.
- Hutchinson J. Inherited liability to Raynaud's phenomena, with great proneness to chilblains gradual increase of liability to paroxysmal local asphyxia acropacelus with scleroderma cheeks affected. Arch Surg. 1893;4:312-27.
- Hutchinson J. Acroscleroderma, following Raynaud's phenomenon. Clin J. 1896;7:240-53.
- Alibert JL. Nosologie naturelle ou Les maladies du Corps Human Distribuées par familles. Paris: Caille & Ravier; 1817.
- Addison T. On the keloid of Alibert and on true keloid. Med Chir Trans. 1854;19:27-41.
- Fagge CH. On keloid, scleriosis, morphea and some allied affections. Guy Hosp Rep. 1868;13:255-71.
- Wilson E. On Diseases of the Skin. Filadelfia: Blanchard and Lea; 1857.
- Wilson E. On striae et maculae atrophicae cutis or false cicatrices of the skin. J Cutan Med Dis Skin. 1868;1:140-9.
- Wilson E. Morphea. J Cutan Med Dis Skin. 1869;2:430-43.
- Crocker HR. Diseases of the Skin. The histology and pathology of morphea and its relation to scleroderma adultorum. Trans Path Soc Lond. 1880;31:315-32.
- Duhring LA. A Practical Treatise on Disease of the skin. 2.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: J B Lippincot Company; 1881. p. 369-84.
- Hutchinson J. Report on morphea and scleroderma. Nos XVIII and XXV. Arch Surg. 1892;30:40-72.
- Weber H. Case presentation. Correspondenz blatt Schweiz Aerzie (Basel). 1878;8:623-39.
- Thibiérge G, Weissenbach RJ. Une forme de concrétions calcaire sous-cutanéés en relation avec la sclérodémie. Bull Mém Soc Méd Hóp (París). 1910;30:10-28.
- Thibiérge G, Weissenbach RJ. Concrétions calcaires sous-cutanéés et sclérodémie. Ann Derm Syph. 1911;2:129-37.
- Scholefield RE, Weber FP. A case of sclerodactylia with subcutaneous calcareous concretions. Brit J Derm. 1911;23:276-83.
- Brooks WDW. Calcinosis. Q J Med. 1934;3:293-9.
- Wolters M. Beitrag zur Kenntniss der Sclerodermie. Arch Derm Syph. 1892;24:943-55.
- Osler W. The Principles and Practice of Medicine. Nueva York: D. Appleton and Company; 1892. p. 993.
- Osler W. On diffuse scleroderma; with special reference to diagnosis and the use of thyroid-gland extract. J Cután Genito-urin Dis. 1898;16:127-42.

45. Christian H. The principles and practice of medicine (by W. Osler M.D. F.R.C.P.). 16.<sup>a</sup> ed. Nueva York: D. Appleton-Century Co; 1947. p. 1145.
46. Matsui S. Über die Pathologie und Pathogenese von Sklerodermie universalis. Mitt Med Fakult Kaiserl Univer (Tokio). 1924;31:55-67.
47. Ehrmann S, Brünauer SR. Sclerodermie. Handbuch der Haut- und Geschlechts-krankheiten. En: Jadassohn J, Springer J. Berlin: 1931. p. 717.
48. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. JAMA. 1942;119:331-43.
49. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. The concept of collagen diseases. Am J Pathol. 1950;26:505-17.
50. Goetz RH. The pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. Clin Proc (Capetown). 1945;4:337-49.
51. Dercum FX. Scleroderma. J Nerv Ment Dis. 1896;21:431-42.
52. Dercum FX. On scleroderma and chronic rheumatoid arthritis. J Nerv Ment Dis. 1898;25:703-9.
53. Adrián C, Roederer J. Les arthropathies au course, la sclérodémie. Ann Derm Syph. 1920;1:341-51.
54. Sokoloff L. Some aspects of the pathology of collagen disease. Bull N Y Acad Sci. 1952;32:760-72.
55. Rodnan GP, Yunis E, Totten RS. Experience with punch biopsy of synovium in study of joint disease. Ann Intern Med. 1960;53:319-24.
56. Rodnan GP, Yunis E, Totten RS. The nature of joint involvement in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). Clinical study and pathologic examination of synovium in 29 patients. Ann Intern Med. 1962;56:422-33.
57. Coliez E. Du Sclérome des Adultes. Paris: Lefrançois; 1873. p. 51.
58. Dinkler M. Zur Lehre von der Asklerodermia. Deutsch Arch Klin Med. 1891;48:514-23.
59. Hoppe-Seyler G. Zwei Fälle von Sklerodermie. Deutsch Arch Klin Med. 1889;44:581-9.
60. Finlay DW. Clinical notes. Scleroderma. Br J Dermat. 1889;1:339-52.
61. Finlay DW. Abstracts of exceptional cases. Middlesex Hosp Rep (1889). Londres; 1891. p. 29.
62. Von Notthafft A. Neure Arbeiten und Ansichten über Sklerodermie. Zbl Allg Path. 1898;9:870-83.
63. Murphy JR, Krainin P, Gerson MJ. Scleroderma with pulmonary fibrosis. JAMA. 1941;116:499-511.
64. Linenthal H, Talkov R. Pulmonary fibrosis in Raynaud's disease. N Eng J Med. 1941;224:682-91.
65. Getsova S. Cystic and compact pulmonary sclerosis in progressive scleroderma. Arch Path. 1945;40:99-112.
66. Lloyd WE, Tonkin RD. Pulmonary fibrosis in generalized scleroderma. Review of the literature and report of four further cases. Thorax. 1948;3:241-52.
67. Zatuschni J, Campbell W, Zarafonitis CJD. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar («alveolar cell») carcinoma in scleroderma. Cancer. 1952;6:1147-58.
68. Watson R. An account of an extraordinary disease of the skin, and its cure. Extracted from the Italiana of Carlo Curzio; accompanied with a letter of the Abbé Nollet, F.R.S. Philos Trans Roy Soc Lond. 1754;48:579-88.
69. Arnold AB. Three cases of scleroderma; with remarks. Am J Med Sci. 1869;58:89-97.
70. Day W, De F. Case of scleroderma or sclerema, with autopsy and remarks. Am J Med Sci. 1870;59:350-5.
71. Ehrmann S. Über die Beziehung der Sklerodermie zu den autotoxischen Erythemen. Wien Med Wschr. 1903;53:1156-63.
72. Schmidt R. Sklerodermie mit Dysphagie. Deutsch Med Wschr. 1916;42:1023-32.
73. Rake G. On the pathology and pathogenesis of scleroderma. Bull John Hopkins Hosp. 1931;48:212-23.
74. Kuré K, Yamagata K, Tsukada S, Hiyoshi J. Passagestörung des Oesophagus bei Sklerodermie und Dystrophia musculorum progressiva. Klin Wschr. 1936;15:516-21.
75. Weissenbach RJ, Stewart W, Hoesli H. Les troubles fonctionnels oesophagiens et les lésions de l'oesophage dans la sclérodémie. Bull Soc Franc Derm Syph. 1937;44:1060-73.
76. Lindsay JR, Templeton FE, Rothman S. Lesion of the oesophagus in generalized progressive scleroderma. JAMA. 1943;123:745-54.
77. Weiss S, Stead EA Jr, Warren JV, Bailey OT. Scleroderma heart disease with a consideration of certain other visceral manifestations of scleroderma. Arch Intern Med. 1943;71:749-58.
78. Hale CH, Schatzki R. Roentgenological appearance of gastrointestinal tract in scleroderma. Am J Roentgenol. 1944;51:407-16.
79. Bevans M. Pathology of scleroderma, with special reference to changes in the gastrointestinal tract. Am J Pathol. 1945;21:25-39.
80. Olsen AM, O' Leary PA, Kirklín BR. Esophageal lesions associated with acrosclerosis and scleroderma. Arch Intern Med. 1945;76:189-204.
81. Kraus EJ. Zur Pathogenese der diffusen Sklerodermie. Zugleich ein Beitrag zur Pathologie der Epithelkörperchen. Virchow Arch Path Anat. 1924;253:710-23.
82. Heine J. Über ein eigenartiges Krankheitsbild von diffuser Sklerosis der Haut und innerer Organe. Virchow Arch Path Anat. 1926;262:351-62.
83. Snapper I, Seely R, Falk A, Feder I. Osteomalacia in New York. Ann Intern Med. 1954;41:893-9.
84. Abrams HL, Carnes WH, Eaton J. Alimentary tract in disseminated scleroderma with emphasis on small bowel. Arch Intern Med. 1954;94:61-71.
85. Rosenthal FD. Small intestinal lesions with steatorrhea in diffuse systemic sclerosis (scleroderma). Gastroenterology. 1957;32:332-45.
86. Westphal C. Zwei Fälle von Sklerodermie. Charité-Annalen (Berlin). 1876;3:341-52.
87. Auspitz H. Ein Beitrag zur Lehre vom Haut-Sklerem der Erwachsenen. Wein Med Wschr. 1863;13:739-88.
88. Masugi M, Yá-Shu. Die diffuse Sklerodermia und ihre Gefäßveränderung. Virchow Arch Path Anat. 1938;302:39-43.
89. Moore HC, Sheehan HC. The kidney scleroderma. Lancet. 1952;1:68-75.
90. Winterbauer RH. Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, and subcutaneous: A syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. Bull Johns Hopkins Hosp. 1964;114:361-83.
91. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, et al. Pathologic Observations in Systemic Sclerosis (Scleroderma). A study of Fifty-eight Autopsy Cases and Fifty-eight Matched Controls. Am J Med. 1969;46:428-40.
92. Beck JS, Anderson JR, Gray KG, et al. Antinuclear and precipitating autoantibodies in progressive systemic sclerosis. Lancet. 1963;2:1188-96.
93. Burnham TK, Fine G, Neblett TR. The immunofluorescent tumor imprint technique. II. The frequency of antinuclear factors in connective tissue diseases and dermatoses. Ann Intern Med. 1966;65:9-13.
94. Rothfield NF, Rodnan GP. Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum. 1968;11:607-17.
95. Bernstein RM, Steirgeiwald JC, Tan EM. Association of antinuclear and antinucleolar antibodies in progressive systemic sclerosis. Clin Exp Immunol. 1982;48:43-54.
96. Steen VD, Powell DL, Medsger T Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1988;31:196-209.
97. Tan EM, Rodnan GP, García I, et al. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis; anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. Arthritis Rheum. 1980;23:617-32.
98. Jarzabek-Chorzelska M, Blaszyk M, Jablonska S, et al. Scl 70 antibody: a specific marker of systemic sclerosis. Br J Dermatol. 1986;115:393-414.
99. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, et al. Preliminary criteria for the Classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum. 1980;23:581-90.