

# Historia de las vasculitis

Antonio Iglesias Gamarra<sup>1</sup>, José Félix Restrepo Suárez<sup>2</sup>, Rafael Valle<sup>3</sup>,  
Enrique Osorio<sup>4</sup>, Addison Bolaños<sup>5</sup>, Odilio Mendez<sup>6</sup>, Eric L Matteson<sup>7</sup>

## Fases iniciales. Desde Hipócrates hasta Buerger

*Numerosos y extraordinarios descubrimientos se han realizado en el transcurso de los siglos, y los restantes llegarán si los hombres capaces e inteligentes, conocedores de los descubrimientos antiguos, los toman como punto de partida de sus investigaciones.*

Antonio Iglesias

### Resumen

En este artículo hacemos una completa revisión sobre la historia de las vasculitis, desde los primeros trabajos que mencionaron las manifestaciones clínicas y algunas veces las histológicas de las vasculitis, sin haberse reconocido históricamente la importancia de muchos de estos, hasta los más recientes avances en el conocimiento de estas enfermedades. Es la primera entrega que analiza la historia de las vasculitis desde Hipócrates hasta Buerger.

### Summary

In this paper, we present a complete review of the history of vasculitis from the first clinical descriptions, and occasional histological findings, which often were not recognized as vasculitis at the time of their initial description, to the most recent advances in the knowledge of these diseases. This is the first of two parts that analyze the history of vasculitis from Hypocrites to Buerger.

La historia inicial del conocimiento de las vasculitis empieza cuando las patologías vasculares como los aneurismas de las arterias periféricas fueron descritas por Claudius Galeno, este autor planteó su origen iatrogénico en su libro "De Tumoribus praeter naturam"<sup>1</sup>.

A pesar de ser común en la práctica médica el conocimiento de las arterias, estos vasos se conocen clásicamente por su pulsación, y a través de las clásicas enfermedades emergentes del siglo XVI, surge la sífilis en Europa y los aneurismas aórticos sífilíticos fueron las primeras descripciones de patologías arteriales realizadas en 1554 por el profesor de la universidad de Montpellier, Antoine Saporta<sup>2</sup>, debido al gran auge del conocimiento de la anatomía mórbida y las disecciones anatómicas durante este siglo.

En la segunda mitad del siglo XVII, se describieron algunos conocimientos relacionados con la patología vascular en la ciudad de Schaffhausen a la orilla del Rin, especialmente por el profesor Johann Jakob Wepfer (1720- 1795) y sus dos estudiantes Johann Conrad Brunner (describió las glándulas duodenales) y Johann Conrad Peyer (describió las placas linfoides a nivel intestinal), quienes lograron darle brillo a la incipiente facultad de medicina de la Universidad de Basilea. Wepfer<sup>3</sup>, en el pequeño pueblo de Schaffhausen se adelantó a su tiempo y obtu-

1 Profesor titular de Medicina Interna y Reumatología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.  
2 Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.  
3 Jefe de departamento de Inmunología y Reumatología. Hospital Militar Central.  
4 Neurocirujano Universidad Nacional de Colombia y Coisanitas.  
5 Jefe de Neurofisiología y Epilepsia. Clínica Policía Nacional.  
6 Profesor Asociado. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.  
7 Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología. Clínica Mayo, Rochester.



vo la autorización de practicar autopsias a los pacientes que murieron en dicho hospital en 1647, y 11 años después, en 1658, describió que la causa de la hemorragia cerebral se originaba por un accidente cerebro-vascular y especulaba que su propia aorta estaba calcificada.

Su yerno Brunner<sup>4</sup>, al practicarle la autopsia a Wepfer, quien murió a la edad de 75 años por una insuficiencia cardíaca, encontró entre sus hallazgos la aorta calcificada, por ello Wepfer y Brunner fueron los primeros en describir la arteriosclerosis, y pensaban que esta patología era de tipo inflamatorio<sup>3-5</sup>. Así, surge el origen del conocimiento de la arteriosclerosis como una patología de tipo inflamatorio; sin embargo, esta afirmación no se realiza a finales del siglo XX, sino en la mitad del siglo XVII e inicios del siglo XVIII, por algunos investigadores de la época como Albrecht Haller<sup>6</sup> en Berna en 1755 y Marie-F-X Bichat<sup>7</sup> en París. Este último planteaba que de 7 a 10 individuos estudiados, mayores de 60 años, tenían depósitos calcáreos en sus arterias, de acuerdo a su libro "anatomie générale appliquée à la physiologie et à la médecine" en 1802.

A medida que la anatomía se aproximaba a la medicina clínica, de acuerdo a una frase de Virchow<sup>8</sup> "Der anatomische Gedanke in der Medizin", surge la figura grandiosa de Giovanni Battista Morgagni<sup>9</sup> en Padua (Italia) quien a los 79 años en 1761 publica su libro "De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis", donde analiza muchas de sus observaciones clínicas relacionadas con la anatomía y entre sus hallazgos describe la rotura espontánea de un aneurisma aórtico que se había disecado a través de la piel, alrededor del esternón, por un proceso de incremento de la presión arterial. Con esta descripción se empezaron a relacionar las lesiones orgánicas, como causa de síntomas y signos de enfermedad, y cuyo proceso patológico, hasta entonces oscuro, empezaba a dilucidarse. La descripción de la aorta de Wepfer<sup>3</sup> al relacionarla con depósitos calcáreos y depósitos grasos, se acercaba a la patogénesis de la arteroesclerosis y de acuerdo al concepto imperante de la época, sobre el origen inflamatorio de las enfermedades, la arteroesclerosis se empezó catalogar como un proceso inflamatorio. A finales del siglo XVIII John Hunter<sup>9</sup> de Londres, en 1794 empezó a describir la inflamación de los

vasos sanguíneos y fue el primero en describir la inflamación de las venas y reconocer la pared muscular de las arterias. Hunter<sup>9</sup> también describió que el origen de los aneurismas no solamente estaba relacionado con la debilidad de la pared arterial, sino con una "enfermedad" relacionada con las arterias y especialmente relacionadas con la inflamación que él denominó "coágulo linfático" que posiblemente era el origen de la descripción de los depósitos de fibrinógeno.

Este concepto de inflamación de los vasos, se difundió en Europa y las fiebres persistentes o intermitentes se plantearon como si fuesen una inflamación de las arterias. En el hospital general de Viena se empezaba a utilizar el microscopio y Johann Peter Frank<sup>10</sup>, quien inicialmente trabajaba en Padua y luego en Viena, por primera vez, en 1794, describe el entorpecimiento y la inflamación de la pared interna de las grandes arterias, venas y corazón en los pacientes con fiebre intermitente. Este tipo de información se mejoró aún más en París, donde Broussais<sup>11</sup> y Bouillaud<sup>12</sup> denominaron angiocarditis a todos los problemas relacionados con la fiebre intermitente, especialmente la fiebre reumática y así se iniciaba un siguiente paso en la historia de la medicina y es el paso de la antigua medicina de los síntomas a la medicina de las lesiones<sup>13</sup>. François Joseph Broussais, discípulo del gran maestro Philippe Pinel, en su libro *Histoire des Phlegmasies Ou Inflammations Chroniques*, publicado en 1808, comenzó a desmontar la teoría de su maestro Pinel sobre las fiebres esenciales. En 1816, en su libro *examen de la doctrine médicale généralement adoptée*, ataca a toda la medicina desde Hipócrates hasta la medicina francesa, italiana, alemana, inglesa, y española de comienzos del siglo XIX, denuncia el carácter ficticio de las fiebres esenciales y desmonta el ontologismo de la nosología sistemática y expone los fundamentos de la "Nueva Medicina" que él denomina *medecine physiologique*.

Bouillaud<sup>12</sup> acuñó el término "arteritis reumática" en 1840 para la fiebre reumática, pero esta evidencia histológica puede ocurrir en otras patologías reumáticas. Este término "arteritis reumática" lo siguieron citando investigadores de la talla de Lemaire<sup>14</sup> en 1864, Fernet<sup>15</sup> en 1865, de Fajole<sup>16</sup> en 1866, Lelong<sup>17</sup> en 1869, Lecorché<sup>18</sup> en 1869, Guéneau de Mussy<sup>19</sup>



en 1874, Legroux<sup>20</sup> 1884, Huchard<sup>21</sup> en 1892, Hanot<sup>22</sup> en 1894, Brault<sup>23</sup> en 1896, Astier<sup>24</sup> en 1897, Blot<sup>25</sup> en 1898, Besson<sup>26</sup> en 1900, Queuille<sup>27</sup> en 1906, Barie<sup>28-29</sup> en 1905 y en 1913, realiza un resumen de los datos mencionados anteriormente. En la literatura alemana la arteritis reumática fue descrita por Wiesel y Löwy<sup>30</sup> en 1913, donde se comenta que la fiebre reumática aguda no sólo compromete el endocardio sino también a las arterias. Fahr<sup>31</sup> en 1921, describió el compromiso de las arterias renales en las enfermedades reumáticas, con material fotográfico de lesiones granulomatosas peri-arteriales, que es difícil de asociar a una artritis reumática o a una poliarteritis nodosa.

En la literatura, norteamericana o hispanoamericana muy poca información existe o casi ninguna, excepto, en algunos informes de Mallory<sup>32</sup> en su libro de histología patológica publicado en 1914 sobre arteritis asociada a algunos procesos infecciosos. Otras descripciones de algunos estudiosos de las vasculitis son algunas anotaciones de Antonio María Matani<sup>33</sup> en 1761, donde informó sobre un paciente con múltiples aneurismas en una forma generalizada; la descripción de Johannes Gottlieb Michaelis<sup>34</sup> en 1785, quien informa el caso de un paciente hombre, que desde niño presentó varios aneurismas en el brazo izquierdo y la descripción de Philippe-Joseph Pelletan<sup>35</sup> en 1810, quien describió un paciente que murió por su patología vascular y se le documentaron 63 aneurismas arteriales. Algunos autores como Dickson<sup>36</sup>, Lie<sup>36</sup> y Matteson<sup>37</sup>, han intentado asociar estas descripciones a los primeros casos de periarteritis nodosa; pero las descripciones clínico-patológicas no son muy claras ya que podría tratarse de displasias fibrosas, sífilis u otra patología vascular - arterial, pero tampoco se podría descartar que fueran casos de poliarteritis nodosa (PAN). Lo que no puede pasar desapercibido para las futuras generaciones médicas es la discusión que en nuestro criterio tiene lugar en Viena y Berlín a cargo de dos grandes médicos como Karl (más tarde Freire Ovni) Rokitansky<sup>38,39</sup>, el gran patólogo vienés que introdujo el microscopio para el estudio de las patologías y de las patogénesis de las enfermedades; este investigador planteaba que el origen de la arteriosclerosis, (término que acuñó Johann Friedrich Lobstein<sup>40</sup> en 1833 en Estrasburgo), se debía al depósito de un material que se originaba en la sangre y él lo denominaba como "Auflagerung" y que la

arteritis, de acuerdo al concepto predominante de la época sobre inflamación, se origina en la capa externa o adventicia o "Ringfaserschicht", que compromete la media y no se originaba en la íntima o "Zellscheide", la cual no tiene vasos nutrientes, por lo tanto el proceso inflamatorio está relacionado por un mecanismo de permeación del exudado. Este concepto de Rokitansky<sup>38</sup> es el que se está planteando actualmente para explicar la patogénesis de la arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu. La otra versión para explicar el proceso "inflamatorio" de la arteriosclerosis fue dada por Rudolf Virchow<sup>41-42</sup> quien trabajó en Würzburg y Berlín sobre la teoría celular, y explicaba que este proceso tenía varias etapas y que la íntima respondía a un proceso irritativo y, en 1847, él denominó a este proceso como endoarteritis crónica sine nodosa. El mismo Virchow encontró muchos ejemplos de inflamación de la íntima, especialmente en la interfase íntima-media en experimentos en animales y generó el concepto que la inflamación pudiese generarse en esas capas arteriales. Los conceptos de Rokitansky y de Virchow no generaron la atención de las generaciones siguientes, posiblemente por el concepto de su mejor discípulo, Julius Cohnheim, citado por Koelbing<sup>7</sup> quien planteó la noción que la arteriosclerosis era una alteración de tipo degenerativo. Este concepto fue apoyado por otros patólogos de la época como Richard Thoma y Félix Marchand<sup>5</sup>. Hoy día aceptamos que la arteriosclerosis es un proceso inflamatorio.

En 1845 dos investigadores extraordinarios, Hermann Lebert<sup>43</sup> y Julius Vogel<sup>44</sup>, relacionan la hipercolesterolemia con la arteriosclerosis. Hans Ulrich Hofer<sup>45</sup>, al tratar de investigar sobre la patología de la arteriosclerosis, pudo basarse en el libro de Joseph Hodgson<sup>46</sup> "Treatise on the diseases of arteries and veins" publicado en Londres en 1815, en donde se describe la mesoaortitis sífilítica como un proceso inflamatorio crónico, mientras la patología de la arteriosclerosis no era clara, hasta que la describieron Rokitansky y Virchow. Este libro de Hodgson<sup>46</sup> tiene una connotación histórica importante; es el primer libro donde se describió, por primera vez, una vasculitis de vasos grandes o arteritis; además, este libro, analiza algunos conceptos relacionados con inflamación no sífilítica, donde Hodgson<sup>46</sup> encuentra compromisos de la íntima de



las arterias. Pero lo que llama la atención en el libro es la descripción de un paciente que procede de Jamaica y consultó en Londres por una bronquitis y neumonía, que se complicó posteriormente con una vasculitis séptica de la arteria subclavia izquierda. Finalmente en el libro de Hodgson se empezó a dilucidar la diferencia entre la aortitis sífilítica y la arteroesclerosis, ya que este autor encontró depósitos calcáreos en la íntima y en la unión de la íntima y de la capa media.

Pero el verdadero conocimiento de las primeras descripciones de la historia de las vasculitis se inicia con los primeros informes sobre vasculitis de pequeños vasos, especialmente con las descripciones de la púrpura, donde hubo mucha confusión que incluso ha persistido hasta el siglo XX. Al estudiar el artículo de Harold W. Jones y Leandro M. Tocantins<sup>27</sup> del Departamento de Medicina del Jefferson Medical College en Filadelfia, sobre la historia de la púrpura hemorrágica, se entrelazan la descripción de la púrpura vascular, de la trombocitopenia y de la púrpura palpable que se observa en las vasculitis leucocitoclasticas. Este documento histórico, descrito en enero 13 de 1932, es una joya de la historia de la medicina. De acuerdo a la revisión de Dedekind<sup>49</sup> sobre la etimología de la palabra púrpura, se considera como una palabra latina derivada de la palabra griega porphyra (Πορφύρα) designación que se obtuvo de un molusco (*purpura lapillus*) por el color que emanaba. Esta palabra se utilizó por muchas centurias en Grecia y en Roma para designar el color púrpura y sólo se empezó a utilizar aplicado a una enfermedad en el siglo XVI<sup>50-52</sup>. La palabra petequia fue utilizada por Hipócrates<sup>49</sup> en las descripciones de la fiebre de Tracia y Trosalia, donde menciona dicha palabra como (εἰστος αἱμοτῆς) relacionada con una fiebre petequial o con el escorbuto; también existen algunas descripciones de Celsus<sup>47</sup>, Galeno<sup>50</sup> y Aetius<sup>51</sup> pero al parecer relacionadas a un proceso infeccioso. En el siglo XVI la palabra púrpura se empezó a relacionar con enfermedades infecciosas de tipo febril, como la fiebre tifoidea y las plagas que emergieron en esas épocas. Porchon<sup>52</sup> describió en 1688 sobre la púrpura relacionada con el sarampión y la viruela a finales del siglo XVI y comienzos del siglo XVII, específicamente en 1700. La expresión "púrpura sine febre", "petechiae sine febre" empieza a utilizarse y podrían

ser las primeras descripciones de la púrpura palpable. El término púrpura hemorrágica fue acuñado por ese extraordinario dermatólogo inglés, Robert Willan<sup>53</sup>, en la primera edición de su libro "On Cutaneous Diseases" en 1808, y no por GG Bauer<sup>54</sup> quien publica su tesis sobre "púrpura hemorrágica" en 1824.

La primera descripción de la púrpura independiente de la fiebre, fue realizada por Amatus Lusitanus<sup>55</sup>, un médico portugués que estudió en la Universidad de Salamanca en su trabajo "Curationum medicinalium" en 1557, donde describe el "Morbus pubicaris absque febre". Posteriormente Severus Euguemus<sup>56</sup> en 1658 describe la púrpura relacionada con el escorbuto y Las Rivierus<sup>57</sup> en la "Praxis Médica" en 1658 describe la púrpura relacionada con la peste. Paul Gottlieb Werthof<sup>58</sup>, médico del rey Jorge II de Inglaterra, describe en 1735 la morbus maculosus Werthofii o la morbus maculosis hemorrhagica. No es claro si Werthof revisó la clasificación de Haenung<sup>59</sup> realizada en 1734 en la cual dividía a la púrpura en 3 grupos: Simple, febril y escorbótica. Willan<sup>60</sup> en 1801 analiza la descripción de Werthof<sup>58</sup> y la historia de las púrpuras realizada por Raymann<sup>60</sup> en 1752. Las contribuciones de Robert Willan<sup>53</sup> sobre el estudio de las púrpuras no se le ha dado todo el valor como corresponde, teniendo en cuenta que este dermatólogo inglés fue quien empezó a dilucidar y a clasificar las entidades médicas relacionadas con las púrpuras. Willan<sup>53</sup> fue el primero en describir las manifestaciones abdominales, la enterorragia, la anasarca y la púrpura, condición que se denominó más tarde como púrpura de Henoch, nombre que le debía corresponder a Robert Willan<sup>53</sup>.

Willan<sup>53</sup> en 1801 clasificó a las púrpuras en simples, hemorrágicas, urticarianas y contagiosas, y fue quien acuñó el término púrpura hemorrágica. Schönlein<sup>61</sup>, en 1829, analizó varios casos de púrpura con manifestaciones articulares y divide la púrpura en 3 grupos; púrpura hemorrágica o peliosis werthofii, peliosis senil y la peliosis reumática, pero Henoch<sup>62</sup>, en 1868, fue el primero en plantear que el término peliosis reumática no es adecuado y que tampoco a este tipo de púrpura asociada a artritis, dolor abdominal, vómito y hemorragia intestinal se le debe denominar púrpura hemorrágica; así, de esta forma, en los cinco niños en quienes describe esta



sintomatología, este autor plantea la púrpura palpable como una de las manifestaciones de vasculitis de los pequeños vasos. Henoch<sup>63</sup>, también en 1887, describe la púrpura fulminans asociada a la meningitis. Previa a la descripción de Schönlein<sup>61</sup> en 1829 y de Henoch<sup>62</sup> en 1868, William Heberden<sup>64</sup>, en 1801, describe la púrpura palpable. Willan<sup>53</sup> no describió la arteritis asociada a la púrpura, en cambio Heberden<sup>64</sup> informó acerca de dos niños, uno de 4 y el otro de 5 años en su artículo "Commentary the Marlbaun" en 1801 y en "Commentary on the history and cure of diseases" en 1802. En ambos casos describe la púrpura palpable en la región glútea, en los miembros inferiores y la arteritis asociada de tobillos y rodillas (Figura 1). Describió además el compromiso abdominal, la hemorragia y la hematuria; en ambos casos, la enfermedad fue autolimitada, pero en el niño de cinco años, la enfermedad tuvo una duración mayor. En 1808, Robert Willan<sup>53</sup> describió un caso similar, Clement Olivier<sup>65</sup>, en Angers, describe en 1827 la asociación entre púrpura y dolor abdominal; por lo tanto, la púrpura de Henoch-Schönlein, debería denominarse síndrome de Heberden-Olivier-Willan, sin desconocer la importancia de Henoch y de Schönlein. El reconocimiento de esta patología como una sola entidad se inició con la descripción, en 1837, de Johann Lukas Schönlein en Würzburg y finalmente con la descripción de Eduard Heinrich Henoch en 1874, en Berlín<sup>37</sup>. Ambos autores describen el Rash como macular, pero no siempre purpúrico. Henoch<sup>66</sup>, también en 1899, reconoce que la enfermedad no siempre es limitada y que puede ocasionar una afección renal y la muerte. Eduard Henoch nació en Berlín en 1820 y recibió su grado de doctor en la universidad de Berlín; en 1843, fue asistente de su tío Heinrich Moritz Romberg, el famoso neurólogo, pero Henoch se interesó por la pediatría y fue uno de sus abandonados. En 1860 estableció la clínica de pediatría, previamente lo habían nombrado "ausserordentlicher Professor". Sus publicaciones fueron *Clinic of Abdominal Diseases*, en 1852; *Essays on children's Diseases* en 1861; *Lectures on Pediatrics* le dio gran reputación por ser uno de los grandes libros de pediatría de su época. Murió en Dresden en 1910 a los 90 años.

William Osler<sup>67</sup>, uno de los médicos anglosajones más importantes de su época, en 1914 describió la

asociación de las lesiones viscerales y la púrpura, algunos de estos casos resultaron ser lupus eritematoso sistémico; describió además la similitud entre esta enfermedad y la enfermedad del suero. El artículo de Osler titulado "The visceral lesions of purpura and allied conditions" analiza en una forma magistral prácticamente todas las manifestaciones clínicas y las complicaciones del síndrome de Henoch-Schönlein, además documenta históricamente que una de las mejores descripciones, es la de Willan en su libro ya mencionado, y los otros autores que Osler asoció con esta púrpura fueron Oliver (d-Angers), Henoch en 1874 y Couty en 1876, el relato del compromiso abdominal por Dush y Hench en el *Henoch-Festschrift* de Berlín en 1890 y la descripción de la enfermedad en 1909 en el *Index Catalogue of the Surgeon General's Library*. En esta última descripción se dice que la enfermedad no sólo afecta los niños, sino los jóvenes y la tercera edad; se analiza en forma detallada la púrpura, la extensión del compromiso cutáneo, como la presencia de úlceras, el compromiso visceral amplio, documenta el compromiso abdominal, neurológico, renal, cardíaco y pulmonar. En 1915,



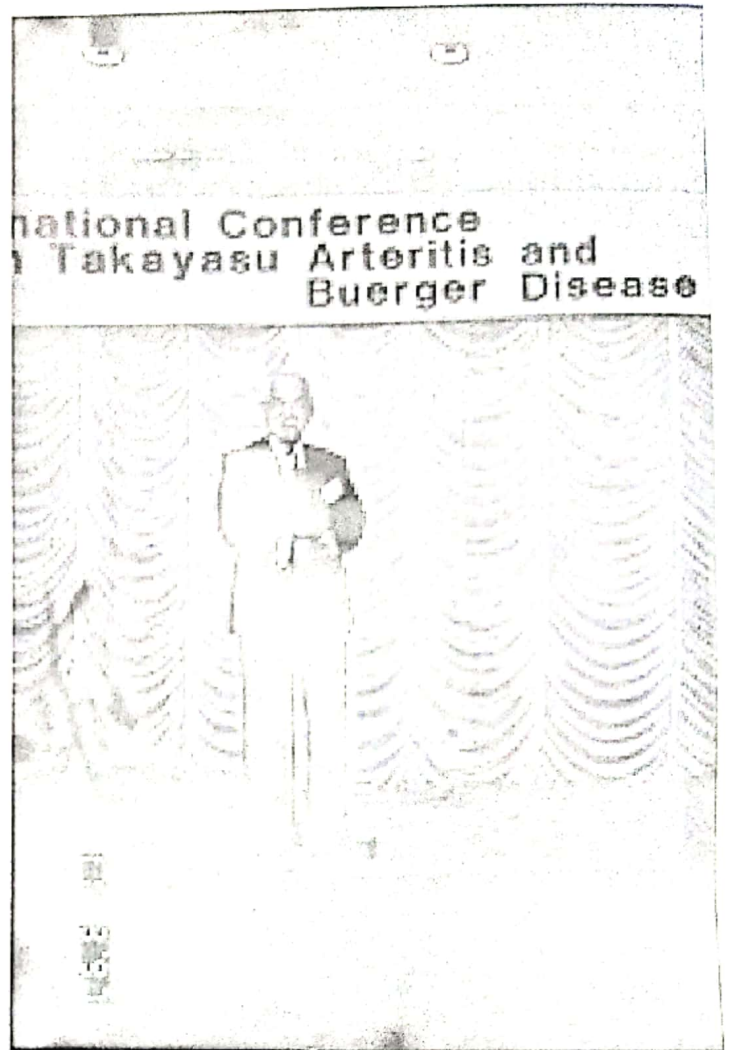
*Figura 1. Dr William Heberden quien describió en 1801 el compromiso abdominal, articular y cutáneo de la vasculitis de Henoch-Schonlein.*



Eugen Frank<sup>68</sup> de la escuela de Breslau denominó este síndrome como púrpura anafilactoide, pero no pudo establecer la asociación con un proceso alérgico. Eduard Glanzmann<sup>69</sup> en 1920 fue el primero en acercarse a una etiología y desarrolla la teoría de que la infección y la sensibilización podrían ser la causa de una púrpura anafilactoide secundaria a una infección y a una escarlatina. Douglas Gairdner<sup>70</sup> en una revisión excelente publicada en el "Quarterly Journal of Medicine" planteó que la púrpura de Henoch Schönlein, la nefritis aguda, la fiebre reumática y la PAN podrían tener una pato-etología común y estar asociadas a una reacción antígeno-anticuerpo que ocurriría a nivel del endotelio de los vasos sanguíneos.

Creemos que después del conocimiento histórico de las vasculitis de vasos de pequeño calibre, las vasculitis de grandes vasos de tipo inflamatorio, no infeccioso como la sífilis siguieron en su orden, en su descripción histórica y así fue como Robert Adams citado por Reaves y Deutsch<sup>71-72</sup>, en 1827, fue el primero en describir el síndrome del arco aórtico en un médico de 68 años de edad, quien presentó ausencia de pulso, después de un dolor torácico; a la autopsia se le encontró una avanzada enfermedad coronaria. No mencionó aortitis, ni compromiso del tronco braquio-cefálico; no dudamos en plantear que este fue un caso de artero-esclerosis avanzada. Muchos investigadores le atribuyen a Davy<sup>73</sup> y a Savory<sup>74</sup> la descripción de la arteritis de Takayasu, enfermedad que lleva el nombre del oftalmólogo japonés, quien la describió en 1908, pero de acuerdo al estudio detallado de tipo histórico de Fujio Numano (Figura 2)<sup>75-76</sup>, publicado en la revista *Lancet* y en el *International Journal of Cardiology*, sobre la primera descripción de esta enfermedad, esta se remonta a los informes del profesor Rukushu Yamamoto (Figura 3)<sup>75-76</sup> en 1830, al revisar la documentación de sus casos de la consulta privada que tituló "Kitsuo Idan". Yamamoto describió un paciente hombre de 45 años quien tenía fiebre, y un año después presentó ausencia del pulso radial en un brazo y debilidad en el otro. Posteriormente no se pudieron palpar las arterias carótidas, el paciente se deterioró y empezó a perder peso, disnea y murió súbitamente 11 años después.

En la historia de las vasculitis idiopáticas realizada por Eric L. Matteson<sup>37</sup> profesor de la Mayo Clinic



*Figura 2. Dr Fujio Numano quien realizo la propuesta en 1996 de la clasificacion de la arteritis de Takayasu en cinco grupos y ha sido el realizador de conferencias internacionales de la arteritis de Takayasu y de la enfermedad de Buerger.*

y en homenaje a sus profesores Doyt L. Conn y Gene G. Hunder publicado en 1999, el autor menciona que el profesor de anatomía de la universidad de Padua, Giovanni Battista Morgagni<sup>8</sup> en 1761 describió una mujer de 40 años, quien tenía ausencia del pulso radial, 6 años antes de su muerte; a la autopsia, la arteria radial aparecía normal, la aorta proximal se encontraba ectásica, pero la aorta abdominal se encontraba estenótica. La íntima de la aorta se encontraba amarilla y calcificada, a pesar de no existir evidencia microscópica, sólo se puede especular que posiblemente sea el primer caso de arteritis de Takayasu. James Davy un médico de la armada it-





**Figura 3.** Dibujo del profesor Rukushu Yamamoto en 1830, quien hizo la primera descripción de la arteritis de Takayasu.

glesa, e inspector asistente de los hospitales de la armada<sup>73</sup>, describe dos pacientes hombres de 55 y de 36 años. El primero consultó al Dr. Davy a los 49 años por dolor en el hombro izquierdo y 4 años después le encontró compromiso de su pulso radial y emaciación. Durante éste tiempo tuvo vértigo y obstrucción del arco aórtico, no se palpaban los pulsos del cuello, axila, muñecas y posteriormente desarrolló un aneurisma del arco aórtico; a la autopsia, se le encontró una rotura de un gran aneurisma del arco aórtico, y casi todos los vasos de gran calibre se encontraban estenosados. El segundo paciente de 36 años, consultó al hospital de la armada en Malta por un síncope y pérdida de la visión, no se le palpaban los pulsos en las arterias branquiales y radiales. El paciente murió súbitamente el 2 de junio de 1834, a los 18 años de su primer síntoma; se le practicó autopsia y se encontró una dilatación del arco aórtico, engrosamiento y opacidades de la íntima y de la media<sup>73</sup>. Se encontró además una obstrucción de las arterias subclavia y carótida izquierda, a pesar de algunas objeciones al primer caso, que se consideró como una arteroesclerosis, el segundo caso no representa ninguna anomalía congénita, ni ninguna displasia arterial, sino que pudiese ser uno de los primeros casos de arteritis de Takayasu, infor-

mada en la literatura médica<sup>73</sup>. Posterior a esta descripción se encuentra la realizada por William Savory<sup>74</sup> quien informó el caso de una paciente de 22 años quien consultó al hospital St. Bartholomew de Londres en 1854. Cinco años antes, la paciente presentó síntomas vagos, convulsiones y posteriormente ausencia de los pulsos a nivel del cuello y de las extremidades superiores; durante los 13 de meses de hospitalización, la paciente presentó una pérdida de la visión a nivel del ojo izquierdo y una úlcera grande en el cuero cabelludo, este caso fue el primero en la literatura médica en comprometer el cuero cabelludo. En la autopsia se observó una estenosis de la aorta y sus ramas, no se observaron aneurismas<sup>74</sup>. A pesar de la descripción del profesor Yamamoto sobre la arteritis de Takayasu, en los aspectos clínicos, las observaciones de Davy<sup>75</sup> y de Savory<sup>74</sup> no sólo describen los aspectos clínicos sino la patología de la entidad. Uno de los médicos afortunado, ya que su nombre lo lleva una arteritis bastante reconocida, es Mikito Takayasu (Figura 4)<sup>77</sup>, quien realmente no fue quien describió el cuadro clínico de la enfermedad, sino que lo que hizo fue presentar una joven mujer con una retinopatía isquémica crónica en el XII congreso de la sociedad japonesa de oftalmología. Richard Judge y cols<sup>78</sup> en 1962, tradujeron el artículo de Takayasu y la discusión a raíz de la presentación del caso clínico. Takayasu lo que describió fueron los dos anillos de anastomosis circular alrededor del nervio óptico con una distancia de 2 mm. Después de la presentación de Takayasu, otros dos oftalmólogos presentes en la reunión, participaron de la discusión. Estos dos oftalmólogos Onishi y Kagosha describieron los

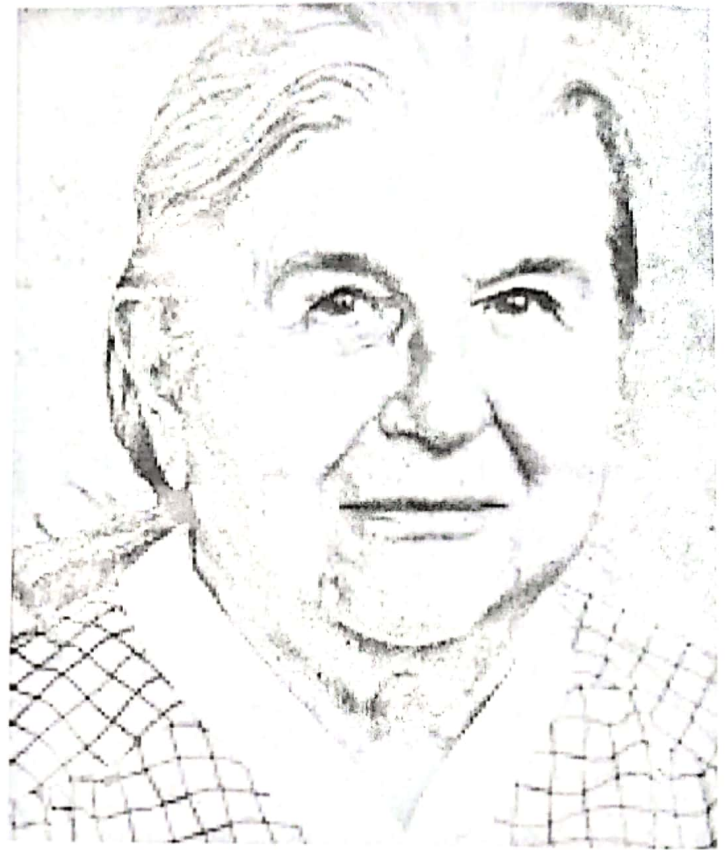


**Figura 4.** Fotografía del profesor Mikito Takayasu



mismos hallazgos de Takayasu, pero notaron en sus pacientes, la ausencia de los pulsos radiales. La enfermedad recibió una serie de nombres y de epónimos que describieron la enfermedad en diversos países del mundo, por la que Yasuzo Niimi de Nagoya, sugirió denominar la enfermedad de Takayasu, pero también la enfermedad pudiese llamarse de Davy-Savory o enfermedad de Onishi-Kagosha<sup>75-76</sup>.

Una de las vasculitis en que mejor se ha analizado su historia es la panarteritis nodosa, ya que ésta se ha venido dilucidando desde finales del siglo XIX, a raíz de la información publicada por la literatura alemana y especialmente por Hans Eppinger<sup>79</sup> profesor de patología y anatomía en Graz (Austria) quien describió un artículo muy interesante sobre anatomía y patología de los aneurismas en 1887 y mencionaba los estudios de los precursores, como Morgagni, Monro, Hunter, Palleta, Broco, Lebert, Virchow, Scarpa, Lobstein, y Cruveilhier. El estudio de Carnegie Dickson<sup>80</sup> de la Universidad de Edinburgo, una de las más importantes del mundo en el siglo XVII, introdujo el término de poliarteritis nodosa en la literatura inglesa en 1908. Dickson realizó una descripción cronológica de esta vasculitis, por ello, es la vasculitis en la que mejor se ha escrito su historia. Distingue la periarteritis nodosa que sólo compromete la capa externa de las arterias como la llamaba el patólogo Maier<sup>81-82</sup> y la denominó poliarteritis nodosa aguda, como lo sugirió Enrico Ferrari de Trieste<sup>83</sup> en 1903, debido a que esta arteritis se asociaba a nodulosis que comprometía las arterias de mediano calibre, debido a un proceso inflamatorio localizado, destructivo y proliferativo que ocurre en toda la pared de los vasos. Así como Dickson popularizó el término en la literatura médica inglesa, Hermann Beitzke<sup>84</sup> lo hizo en la literatura médica alemana. La doctora Pearl M. Zeek (Figura 5)<sup>85-87</sup>, de la universidad y del Hospital de Cincinnati en unos estudios interesantes y críticos, sobre periarteritis nodosa, analiza en periodos históricos su conocimiento y en su artículo publicado en 1952 demuestra que Rokitansky había descrito este tipo de vasculitis. Previamente lo habían confirmado Eppinger<sup>79</sup>, Fletcher<sup>88</sup>, Veszprémi y Jancsó<sup>89</sup>, Ferrari<sup>83</sup>, Dickson<sup>80</sup> y Lamb<sup>91</sup>. Iglesias Gamarra y colaboradores<sup>90</sup> y Lie<sup>96</sup>, más recientemente, también lo confirmaron. La misma evidencia histórica la realizaron



*Figura 5. Dra. Pearl Zeek quien realiza la primera clasificación de las vasculitis en 1952 y diferencia además la PAN de las vasculitis por hipersensibilidad.*

William H. Harris y Andrew V. Friedrichs<sup>88</sup> de la universidad de Tulane en 1922. Huldrych M. Koelbing<sup>5</sup> de la universidad de Zurich y especialmente Eric L. Matteson<sup>37,93-96</sup> quien analiza el artículo original de Adolf Kussmaul y Rudolf Maier en 1998 y en 1999, analizan los aspectos históricos de la poliarteritis nodosa y confirman lo que los autores antes mencionados habían planteado que Karl Von Rokitansky<sup>38-39</sup> el gran patólogo vienes en su libro "Ueber einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien" (sobre algunas de las más importantes enfermedades de las arterias) en 1852 informó sobre la presencia de lesiones aneurismáticas con nódulos en las arterias de una autopsia de un paciente de 23 años que trabajaba como zapatero (Figura 6). La historia de Wenzel Plohner, nombre del paciente que describió Rokitansky se remonta al 6 de noviembre de 1848, cuando fue admitido al hospital por una historia clínica de 5 días de evolución con diarrea, enterorragia,



fiebre y dolor abdominal. El paciente murió casi dos meses después de los síntomas, el 12 de enero de 1849; Rokitansky le practicó la autopsia, pero no examinó la histología; a grosso modo, analizó el corazón, las arterias coronarias, el hígado y el árbol mesentérico arterial (Figura 7); le llamó la atención la presencia de aneurismas en el sistema vascular arterial, con la excepción de la aorta, sus ramas principales y las arterias cerebrales. Describió los aneurismas cerca de las ramificaciones y la disecación de los aneurismas por rotura a nivel de la pared de la íntima y de la media. Treinta y cinco años después Hans Eppinger<sup>79</sup> en 1887 profesor de anatomía y patología en Graz (Austria), analizó los aspectos macro y microscópico de los especímenes del intestino delgado y de las arterias coronarias descritas por Rokitansky. Eppinger<sup>79</sup> al iniciar su estudio lo primero que planteó fue realizar una apología al gran maestro de la patología y no a criticarlo, ni a refutar sus estudios sobre el paciente Wenzel Plohner; lo primero que analizó fue la patogénesis de los aneurismas y contradijo a Rokitansky, al observar que toda la pared de los aneurismas estaba comprometida y no sólo la íntima. Al revisar la histología, describió un engrosamiento de la íntima con depósitos celulares y disrupción de todas las capas (medias, elásticas y adventicia) con múltiples focos de células y fibras (Figura 8).

Hans Eppinger<sup>79</sup>, alumno de Rokitansky, fue uno de los primeros en analizar la etiopatogenia de los aneurismas y describió las causas de los aneurismas espontáneos, no asociado a causas externas de la siguiente manera 1) Paresia de los nervios vasomotores y laxitud de la pared arterial. 2) Inflamación no ateromatosa de la pared arterial. 3) Rotura espontánea de la íntima y de la media. 4) Proliferación membranosa de la íntima, que ocasiona alteración

### Ueber einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien

Von KARL ROKITANSKY,

städtischen Magistrate der k. k. Universitätsstadt Graz in Steiermarken.

(Graz, 1849.)

Vertrieben durch die Buchhandlung von Leopold Cotta in Stuttgart.

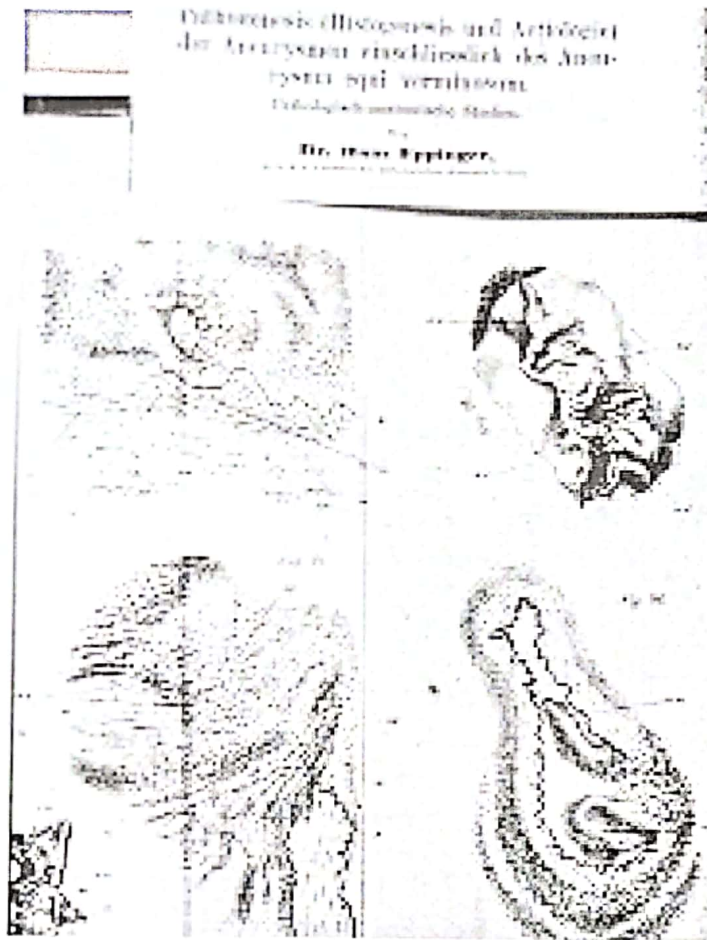
*Figura 6. Facsímil del libro donde se hace la descripción inicial de la PAN por Rokitansky.*



*Figura 7. Dibujo del caso descrito por Rokitansky de Wenzel Plohner.*

de la media y de la adventicia, como se informó asocida al primer paciente Wenzel Plohner con poliarteritis nodosa. 5) Debilidad de la adventicia. Eppinger<sup>79</sup>, al revisar la histología del paciente Wenzel Plohner 35 años después, entendió los aspectos inflamatorios de la formación de los aneurismas como lo había hecho Maier<sup>81-82</sup>. Eppinger<sup>79</sup> los clasificó en aneurismas congénitos, aneurismas parasíticos o infecciosos y aneurismas simples. En 1887, cuando Eppinger<sup>79</sup> describe la revisión de los especímenes del caso de Rokitansky<sup>38-39</sup>, los leucocitos no se habían descrito en ese período histórico, por ello no se mencionan en la descripción. Eppinger<sup>79</sup> y Rokitansky<sup>38-39</sup> plantearon que la causa de los aneurismas es una debilidad congénita de la elástica. En el artículo de Eppinger<sup>79</sup> no se menciona la descripción de Kussmaul y Maier. El artículo que generó la apertura del conocimiento de la poliarteritis nodosa, fue la descripción clásica del internista Adolf Kussmaul y el patólogo Rudolf Maier<sup>81-82</sup> en Freiburg (Figura 9), del paciente Carl Seufarth de 27 años, sastrero de profesión, quien consultó por presentar síntomas agudos de fiebre, mialgias, mononeuritis múltiple, dolor abdominal y proteinuria. Fue hospitalizado en el servicio del





*Figura 8. Dibujo del Dr Hans Eppinger en 1887 donde describe la histopatología del caso de Wenzel Plohner que se considera el primer caso de poliarteritis nodosa.*

profesor Kussmaul, al salir del hospital, fue aprehendido por la policía por pedir limosna. Fue hospitalizado nuevamente durante 1 mes, y falleció por su cuadro clínico general; 3 días antes de su muerte presentó nódulos en el tejido subcutáneo a nivel de la piel del tórax y abdomen. A la autopsia se observaron nódulos a lo largo de las arterias del hígado, corazón, coronarias (Figura 10), mesenterio, estomago, riñón, bazo, diafragma, músculos y tejido celular subcutáneo. El examen microscópico demostró que la íntima de las arterias comprometidas estaba normal, mientras que la capa media y la adventicia mostraron una inflamación importante (Figura 11). A nivel renal, se observaron cambios parecidos a la enfermedad de Bright aguda, documentaron compromiso de las arterias interlobulares. Kussmaul y Maier<sup>81-82</sup> atribuyeron los cambios en

## XXIII.

On a previously undescribed peculiar arterial disease (Periarteritis nodosa), accompanied by Bright's disease and rapidly progressive general muscle weakness.

by

Prof. A. Kussmaul and R. Maier  
in Freiburg i. Br.  
With Tab. III-V.

*Figura 9. Facsímil del artículo de Kussmaul y Maier, traducido al inglés, donde denominan a la vasculitis de vasos de mediano calibre periarteritis nodosa, donde se describe clásicamente la enfermedad.*



*Figura 10. Dibujo del corazón de Carl Seufarth en la descripción de Kussmaul y Maier.*



las arterias a un proceso inflamatorio que afectaba las cubiertas perivasculares, especialmente la media y la adventicia y observaron que el proceso inflamatorio que comprometía las arterias podía involucrar los tejidos musculares y conectivos. Los autores especularon que estos cambios pudiesen estar asociados al nemátodo estrongiloide; por ello, el primer reporte de su caso, se publicó bajo el título de "Aneurysma verminosum hominis" (Figura 12)<sup>81</sup>. Los autores describieron un segundo paciente, Landolin Faist de 28 años, quien consultó por mialgias y debilidad muscular de 3 días de evolución y compartió el cuarto con Seufarth. Presentó edema de

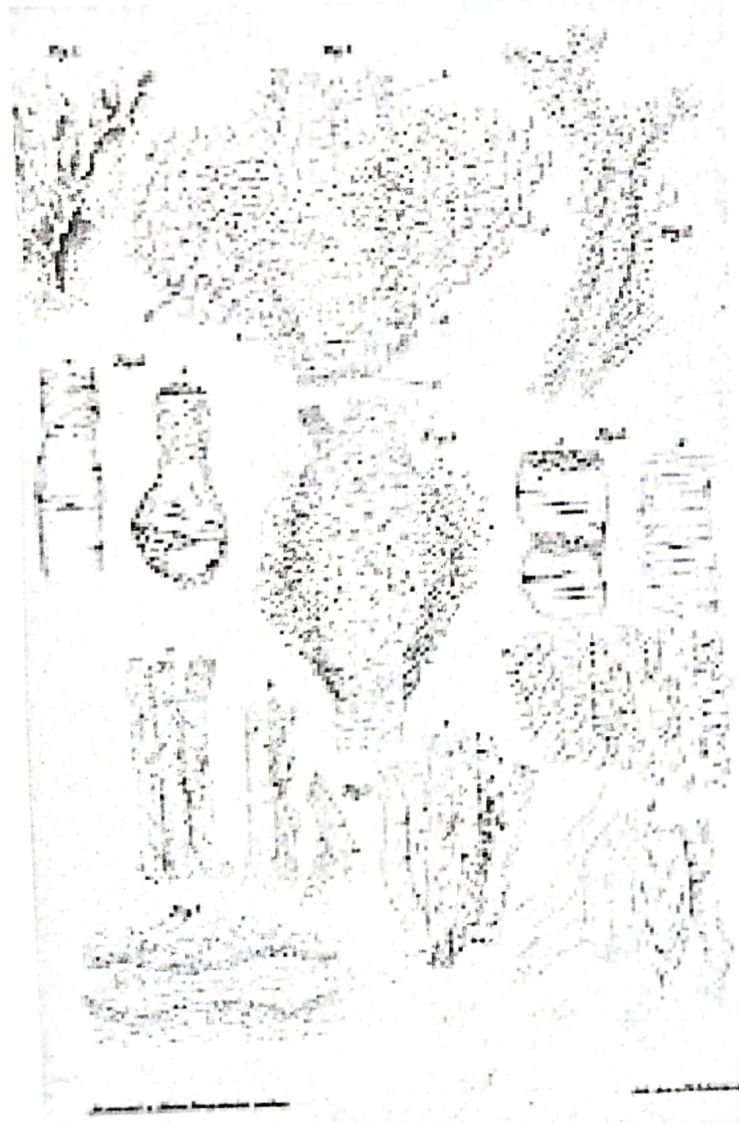
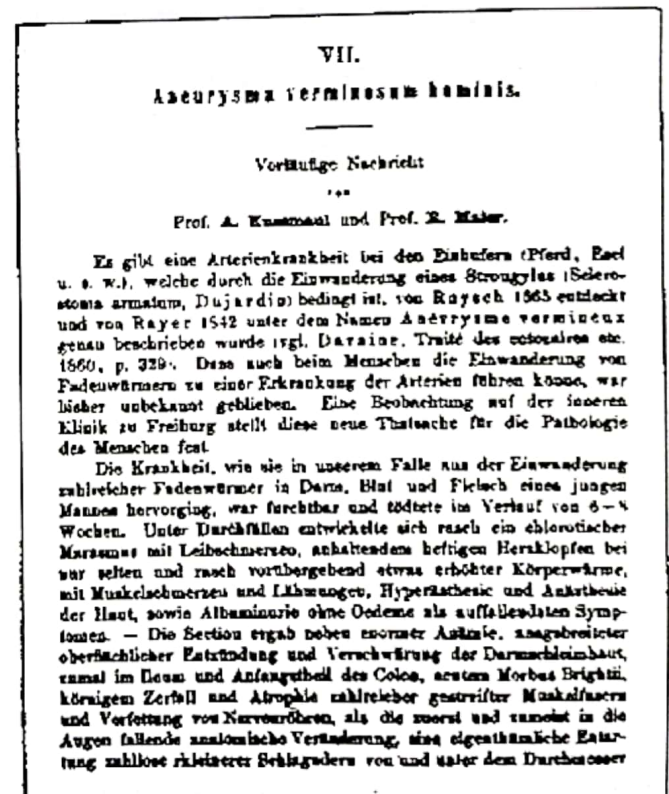


Figura 11. Dibujo de las lesiones vasculares a nivel de arterias de mediano calibre de los casos de periarteritis nodosa descritos por Kussmaul y Maier.

miembros inferiores, en el uroanálisis se le documentó proteinuria, pero no hematuria. Este paciente fue el primero en la historia de la medicina en quien estando vivo se le practicó una biopsia, para definir un diagnóstico de vasculitis. En la biopsia se observó degeneración granular del tejido muscular pero no vasculitis. A pesar de que algunos investigadores han tratado de darle crédito a Virchow<sup>41</sup> en sus dos estudios publicados en 1847 y en el libro sobre patología celular en 1858 sobre patología arterial, éste autor lo que describió fue una "endoarteritis deformans" pero relacionada con la arteriosclerosis. Kussmaul y Maier<sup>81-82</sup> al parecer al publicar sus dos artículos no conocían los artículos de Rokitsky<sup>38-39</sup>, o si lo conocían no lo mencionaron en sus artículos y es posible que Kussmaul<sup>38,39</sup> si conociera el trabajo de



First page of the preliminary account of periarteritis nodosa (Deutsches Archiv für Klinische Medizin 1:125, 1866).

Figura 12. Facsímil del artículo de Kussmaul y Maier donde los autores están pensando que describen una patología asociada con helmintos y no en el diagnóstico de una vasculitis, al no realizar estudios histopatológicos.



Rokitansky, pero no le hizo mención porque Kussmaul no lo consideraba un buen maestro<sup>97</sup>. Kussmaul fue estudiante en Viena del profesor Rokitansky<sup>38-39</sup> hasta 1847 y Wenzel Plohnner consultó en 1848. Históricamente los dos artículos de Kussmaul y Maier<sup>81-82</sup> son las descripciones clásicas del cuadro clínico y de la patología, fueron los primeros en mencionar el nombre, por lo tanto no hay duda sobre el merito de estos dos médicos y sobre los aportes para el conocimiento de esta enfermedad.

La vida de este par de investigadores vale la pena resaltarla; para ello, nos apoyamos en los estudios del profesor Matteson de la Clínica Mayo sobre Adolf Kussmaul y Rudolf Maier<sup>93</sup>.

Adolf Kussmaul como Hebra, Kaposi, Cazenave, Bazin, Jadassohn, Osler, Koch, Pasteur, von Behring, se constituyeron en la vanguardia del desarrollo del conocimiento médico, pero la mayoría de los estudiosos de la historia de la medicina conocen la biografía de los médicos antes mencionados, pero desconocen la de Kussmaul y la de Maier.

Kussmaul nació en Graben cerca de Karlsruhe en Baden (Alemania) en febrero 22 de 1822. Su abuelo y su padre fueron cirujanos del ejercito Alemán y contribuyeron para la formación médica de Kussmaul. En 1840, a la edad de 18 años, Kussmaul inició sus estudios de medicina en la Universidad de Heidelberg bajo la dirección de los excelentes médicos fisiólogos, Jakob Henle (quien describe las asas de Henle), Johannes Müller y Franz Karl Nägele. El profesor Müller fue el gran impulsador de la fisiología en Alemania y recopiló la información de todo el saber fisiológico de la época, en su tratado de fisiología humana. Entre sus contribuciones importantes figuran la sensibilidad de la retina a los estímulos cromáticos, la ley de la energía específica de los sentidos, la descripción de los conductos de su nombre en el embrión<sup>93</sup>. El interés por la fisiología ocular, desarrollada por Müller, estimuló a su alumno Kussmaul el interés por esta área y así la tesis que éste desarrolló se relacionó con los cambios de color en la retina; siendo un estudiante desarrolló el primer oftalmoscopio en 1845, pero éste no fue funcional; cinco años después Hermann L. F. von Helmolz en 1850 lo mejoró y se empezó a utilizar por los futuros oftalmólogos<sup>93</sup>. Franz Karl Nägele su otro profesor, fue el que describió la pelvis de

Nägele, que es la pelvis oblicua, debido a la falta de desarrollo de una de sus mitades. Después de su grado viajó a Viena, y en esta ciudad en el Hospital General se estaba desarrollando la dermatología con Ferdinand Hebra. Posteriormente viajó a Praga bajo la dirección de Johannes Opolzer. Quiso tener de profesor a Rudolf Virchow en Berlín, pero por la guerra entre Alemania y Dinamarca (1848-1850), no lo logró y se traslada a Kadern, y luego a la Universidad de Würzburg en 1853 donde sí pudo establecer su contacto con Virchow. Fue profesor de medicina en la Universidad de Heidelberg, en la Universidad de Erlangen entre 1859 hasta 1863 y posteriormente profesor de medicina Interna en la Universidad de Freiburg en 1863 hasta 1877, y profesor de medicina Interna en la Universidad de Estrasburgo hasta 1888 (Figura 13)<sup>93</sup>.

En la Universidad de Erlangen trabajó al lado del patólogo Friedrich Albert Zenker y con el internista Hugo Ziemssen. En 1866, Zenker y Ziemssen fundaron la revista "Deutsches Archiv für klinische Medizin" (German Archive of Clinical Medicine o Archivos alemanes de medicina interna). Kussmaul y Rudolf Maier publicaron en el volumen inaugural de esta revista, los primeros casos bien estudiados de periarteritis nodosa<sup>93</sup>.

Kussmaul fue también precursor de la endoscopia, al inventar un endoscopio que utilizó para una gastroscopia, pero la carencia de una adecuada fuente de luz lo hizo fracasar. Entre sus informes clínicos que son clásicos en la literatura médica, están las descripciones del pulso paradójico, la respiración



Figura 13. Se observa al Dr. Kussmaul en su estudio



acidótica en el coma diabético y cómo diferenciar los síntomas de la sífilis de los efectos tóxicos del mercurio<sup>92</sup>. Adolph Kussmaul murió el 28 de mayo de 1902 en Heidelberg, Alemania. (Figura 14)

El otro coautor del artículo clásico sobre periarteritis nodosa fue Rudolf Robert Maier (Figura 15) quien nació el 8 de abril de 1824 en Freiburg en Alemania. Inició sus estudios médicos en 1843 en la Universidad de Freiburg, muchos de sus contemporáneos como lo hizo Kussmaul, querían estudiar con los famosos, para ello viajó a Viena, donde se desarrollaba la gran escuela vienesa de medicina y al lado de Rokitansky, Skoda y especialmente en Würzburg con Rudolf Virchow<sup>93</sup>. Éste lo entusiasma por la patología. Regresó a la Universidad de Freiburg y completó su tesis doctoral en "Anatomie der Tonsillen" (Anatomy of the Tonsils, o Anatomía de las amígdalas) en 1853. Inició carrera como profesor de patología en 1859. En 1864 organiza y separa de la Universidad de Freiburg, el Instituto de Patología; ésta es una de las primeras decisiones de

desarrollar Institutos de Investigación en algunas áreas de la medicina, Kussmaul estuvo de acuerdo con esta decisión. Por el gran desarrollo que realizó con este Instituto a Maier se le honró con el título de "Geheimrat" (Privy Councillor). Su sucesor en el Instituto, Ernst Ziegler, lo honró como un gran maestro. Maier murió en octubre 6 de 1888, a la edad de 64 años<sup>93</sup>.

Paralelamente, en los diferentes centros universitarios de las ciudades de Austria y Alemania, surgen, algunos clínicos y patólogos como Paul Meyer<sup>98</sup> quien en 1878 en Estrasburgo describió otro paciente con múltiples aneurismas y postuló que el origen de los mismos estaba relacionado con los incrementos de la presión arterial y observó también que la mayoría de los aneurismas se encontraban a nivel de las bifurcaciones y en los sitios de baja resistencia anatómica. No encontró compromisos arteriales a nivel pulmonar ni cerebral y sugirió el término aneurismas múltiples. En 1890 Lüpke<sup>99</sup> describió un niño de 10 años, quien murió en un parque de Lüdwardsburg, los especímenes de la autopsia, fueron revisados por Jaeger<sup>100</sup> en 1892, quien confirmó el diagnóstico de

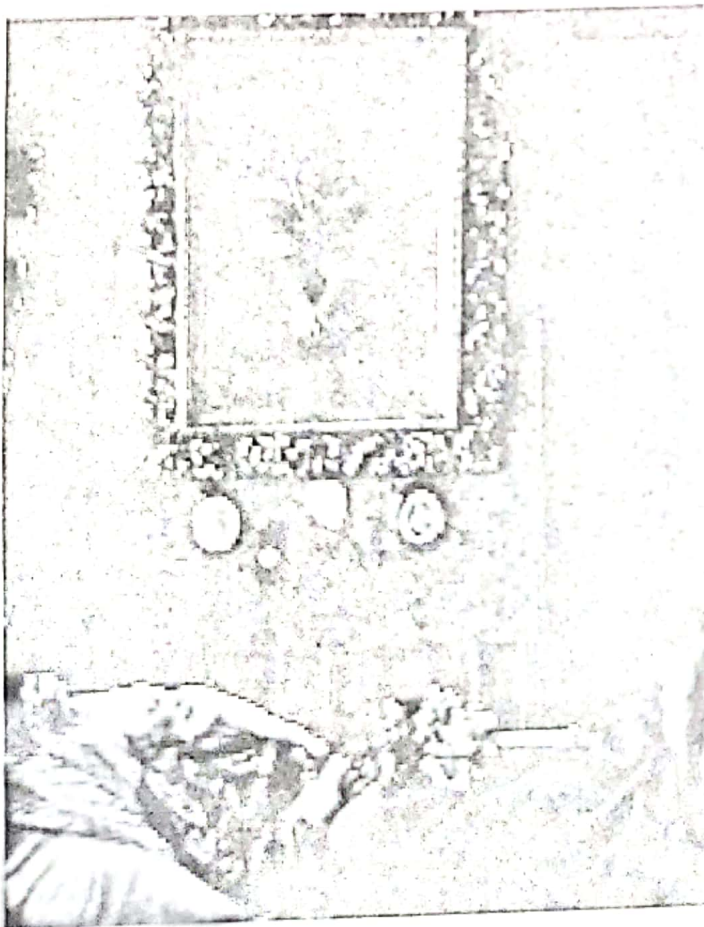


Figura 14. Lecho de muerte del Dr Kussmaul.

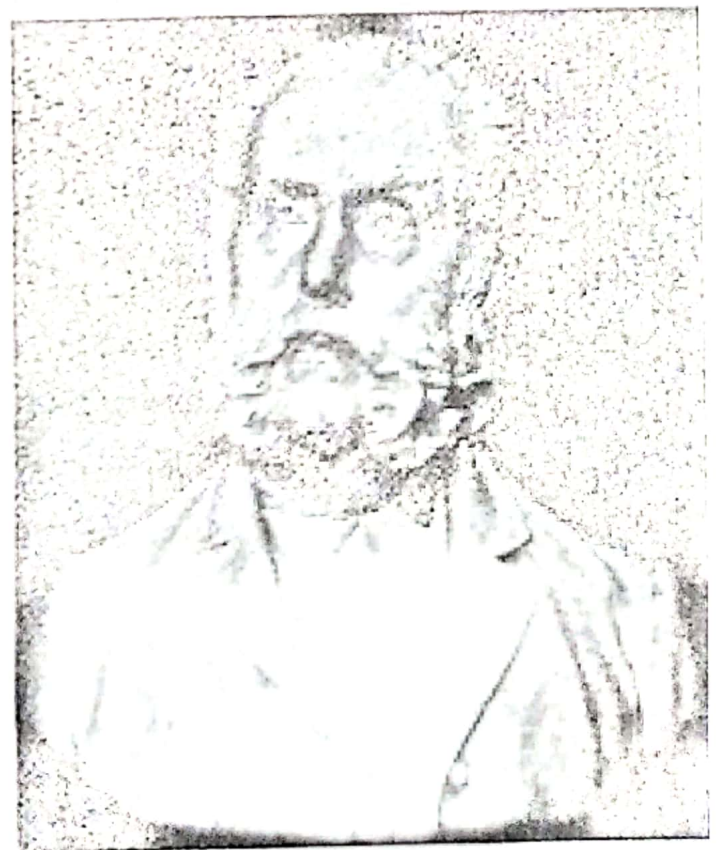


Figura 15. Efigie del profesor Rudolph Maier



periarteritis nodosa. Posiblemente éste sea el primer caso de periarteritis nodosa a nivel infantil; el segundo caso lo describió Krzyskowski en Polonia en 1899 en un niño de 18 meses y Thinnes en Alemania en 1924 describió el tercer año en un niño de 9 meses de acuerdo al informe de Harry A. Wilmer del departamento de patología del Johns Hopkins. H. Morley Fletcher<sup>88</sup>, en 1892, informó el caso de un hombre de 49 años con este diagnóstico y refutó el concepto de "debilidad congénita"; éste paciente cuando tenía 25 años consultó en el mismo hospital en Freiburg, donde Kussmaul y Maier describieron el primer paciente. Eppinger<sup>79</sup> realizó un planteamiento diferente al asociado con un proceso infeccioso; en esta época se estaban describiendo los diferentes microorganismos, pero Fletcher planteó en las dos pinturas de su artículo, que la enfermedad compromete las arterias de tipo muscular; en la revisión de la bibliografía se incluye un caso informado por Samuel Gee<sup>101</sup> del hospital St. Bartholomew, posiblemente el primer caso de la literatura inglesa, en un niño de 7 años que tenía tres aneurismas en las arterias coronarias. Fletcher, además, fue uno de los primeros en mostrar las pinturas de las lesiones arteriales a nivel macro y microscópicamente. Henry Thompson<sup>102</sup> en Middlesex, en 1877, describió otro caso en la literatura médica inglesa e informó de un paciente de 20 años que trabajaba en la industria de paños, quien consultó por una enfermedad aguda caracterizada por fiebre, en hematuria, dolor abdominal y torácico; la autopsia se le documentaron varios aneurismas a nivel de las arterias cerebrales y pulmonares y vegetaciones en el endocardio; es posible que la lesión del endocardio causara el daño arterial secundario a un proceso infeccioso y sea un ejemplo de vasculitis séptica y no una poliarteritis nodosa. Clemens von Kahlden<sup>103</sup> en 1894 menciona una verdadera proliferación del tejido de granulación a nivel de la adventicia que se extendía hasta la íntima, describe además que las arterias comprometidas son las de mediano y pequeño calibre; éste autor también plantea que la etiología de la periarteritis nodosa, pudiese ser de origen infeccioso. En 1896, Graf<sup>104</sup> describe otro caso y plantea el diagnóstico diferencial con la sífilis. Freund<sup>105</sup> en 1899 describe el compromiso a nivel de los nervios periféricos, pero no encuentra compromiso a nivel pulmonar y detectó el material fibrinoide con una coloración

especial para material eosinofílico. Hasta 1900 casi todos los casos de vasculitis se informaban como periarteritis nodosa pero a nivel macroscópico y la mayoría de los casos descritos a nivel de la microscopia ya los hemos mencionado. D. Veszprémi y Jancsó<sup>89</sup> en 1903 por primera vez llaman la atención de un paciente que microscópicamente no parecía una periarteritis, pero que el diagnóstico lo hicieron a través de la patología. No es claro el diagnóstico de periarteritis, en el caso de éste paciente que tan sólo tenía 14 años y sufría de unas lesiones como urticaria en los codos y las extremidades inferiores. En las pinturas del artículo se observa el aneurisma de la arteria del estómago, pero se puede especular que éste paciente podría tener una vasculitis asociada a hepatitis y a una crioglobulinemia, pero este artículo sirvió en forma importante para que Oskar Klotz<sup>106</sup> en Pittsburg analizara los aspectos macro y microscópicos de 40 pacientes informados en la literatura; sólo pudo documentar la periarteritis nodosa en cinco pacientes y fue el primero en dudar del segundo caso de Kussmaul y Maier<sup>81-82</sup> como periarteritis nodosa.

Johann Mönckeberg<sup>107</sup> en 1905 describió el compromiso de las arterias pulmonares en los pacientes con periarteritis nodosa, al informar un paciente hombre de 18 años con esas manifestaciones, además describió que esta enfermedad tiene una gama de manifestaciones clínicas. A Ophüls<sup>108</sup> se le reconoce la segunda descripción de un paciente con compromiso pulmonar, pero al analizar las 10 características de los casos de Ophüls<sup>108</sup>, algunos podrían ser pacientes con síndrome de Churg-Strauss. El segundo informe de esta enfermedad en el Reino Unido la realiza Dickson<sup>80</sup> en 1908 quien sugiere que el término periarteritis nodosa debe aplicarse al compromiso arterial de origen sifilítico, pero para esta patología el término adecuado debe ser poliarteritis nodosa, como lo había sugerido Ferrari<sup>83</sup> en 1903 y quien realiza una excelente disquisición sobre por qué debe llamarse poliarteritis nodosa (P.A.N), como la seguiremos denominando a partir de esta descripción.

Los artículos de Rokitansky<sup>38-39</sup>, quien analiza la parte histórica del conocimiento de las arterias, especialmente en los siglos XVII, XVIII y XIX y describe la macroscopía de la PAN, los artículos de W.E. Carnegie Dickson<sup>80</sup>, profesor de patología de la



Universidad de Edimburgo quien analiza los aspectos clínicos y de patología de todos los casos publicados hasta 1908, la revisión clínico-patológica de Albert Lamb<sup>91</sup> del departamento de patología del Hospital Presbyterian de la Universidad de Columbia de Nueva York, las tres publicaciones de la Doctora Pearl M. Zeek<sup>85-87</sup> patóloga de la Universidad de Cincinnati en la década de 1950 y recientemente el reumatólogo Eric Matteson<sup>37</sup> de la Clínica Mayo aportaron en sus artículos los diferentes informes para el conocimiento de la P.A.N. A continuación enumeramos los artículos clásicos en el orden cronológico en el que aparecieron publicados:

1. Rokitansky, 1852<sup>39</sup>.
2. Kussmaul y Maier, 1886<sup>82</sup>.
3. Zimmermann, 1874<sup>109</sup>.
4. Chvostek y Weichselbaum, 1877<sup>110</sup>.
5. P. Meyer, 1878<sup>98</sup>.
6. Eppinger, 1887<sup>79</sup>. Describe los aspectos microscópicos del caso de Rokitansky.
7. Fletcher, 1892<sup>88</sup>.
8. Von Kahlden, 1894<sup>103</sup>. La necropsia del caso de Fletcher.
9. Graf, 1896<sup>104</sup>.
10. Rosenblath, 1897<sup>111</sup>.
11. Freund, 1899<sup>105</sup>.
12. Krzyszkowski, 1899<sup>112</sup>.
13. P. Müller, 1899<sup>113</sup>.
14. Schmorl, 1903<sup>114</sup>.
15. Ferrari, 1903<sup>83</sup>.
16. Veszpremi y Jancsó, 1903<sup>89</sup>.
17. Schreiber, 1904<sup>115</sup>.
18. Mönckeberg, 1905<sup>107</sup>.
19. Versé, 1905<sup>116</sup>.
20. Benedict, 1907<sup>117</sup>.
21. Oberndorfer, 1907<sup>118</sup>.
22. Bomhard, 1908<sup>119</sup>.
23. Benda, 1908<sup>120</sup>.
24. Hart, 1908<sup>121</sup>.
25. Dickson, 1908<sup>80</sup>.
26. J.E. Schmidt, 1908<sup>122</sup>.
27. Longcope, 1908<sup>123</sup>.
28. Künne, 1909<sup>124</sup>.
29. Datnowski, 1909<sup>125</sup>.
30. Beitzke, 1910<sup>84</sup>.
31. Moriani, 1910<sup>126</sup>.
32. Cooke, 1911<sup>127</sup>.
33. Lewis, 1912<sup>128</sup>.
34. Jonas, 1912<sup>129</sup>.
35. Beattie y Douglas, 1912-1913<sup>130</sup>.
36. Lamb, 1914<sup>91</sup>.

La poliarteritis nodosa puede ser considerada como el tronco del árbol desde el cual otras formas de vasculitis pueden ser comprendidas, y desde el cual varios sistemas de clasificación de las vasculitis, incluyendo los criterios contemporáneos del consenso de Chapel Hill<sup>131</sup> y los del American College of Rheumatology se han realizado<sup>132</sup>. Posterior a la descripción de la PAN clásica, se describió una forma de poliarteritis nodosa microscópica, que es diferente en sus características clínicas y probablemente en su patogénesis, de la descrita por Kussmaul and Maier. Friedrich Wohlwill<sup>133</sup>, un patólogo y neurólogo del Hospital St. George en Hamburgo, se puede considerar como el primero en describir coherentemente e introducir el término de "Poliarteritis nodosa microscópica" en 1923. Él describió dos pacientes con periarteritis transmural y glomerulonefritis quienes eventualmente sucumbieron a la enfermedad caracterizada por mialgias, parestias y glomerulonefritis. No se evidenciaron cambios macroscópicos vasculares en ninguno de los dos casos ni estaban presentes los aneurismas o nódulos observados en la poliarteritis nodosa clásica. Wohlwill pensó que la enfermedad que describió era una forma de poliarteritis nodosa y concluyó que "el cuadro total es de una enfermedad uniforme y bien caracterizada que prácticamente demanda que se asuma como una sola etiología"<sup>133</sup>.

Wohlwill también encontró evidencia de venulitis en sus especímenes, pero pensó que el compromiso venoso era "al menos en parte distinto, independiente de la



arteritis; pero, por otro lado, era un infiltrado no caracterizado completamente de la pared con elementos nucleares únicos que no tenían similitud con la enfermedad arterial<sup>134</sup>. Unos pocos autores antes que Wohlwill, incluyendo a Ophüls<sup>134</sup>, Beitzke<sup>135</sup> y von Haun<sup>136</sup>, habían descrito lesiones de venas, que actualmente se piensa que son más características de la poliangeitis microscópica que de la poliarteritis nodosa clásica. Es claro que la poliarteritis nodosa abarca un amplio grupo de síndromes vasculíticos clínicamente diferentes.

La vasculitis necrotizante confinada a la piel, sin compromiso sistémico, fue descrita por Slinger y Starck en 1951<sup>137</sup>. Estos pacientes frecuentemente tienen fiebre, artralgias, úlceras en la piel y, ocasionalmente, las lesiones nodulares subcutáneas descritas inicialmente por Kussmaul y Maier. Esta condición fue diferenciada de la poliarteritis nodosa clásica por Díaz-Pérez y Winkelmann de la Clínica Mayo en 1974<sup>138</sup>. La sobreposición entre la poliangeitis microscópica y la poliarteritis nodosa cutánea ciertamente es bien reconocida.

Davson<sup>139</sup>, quien en la literatura inglesa con frecuencia ha sido citado como el primero en describir la poliarteritis microscópica hasta que Eric Matteson introdujo el trabajo de Wohlwill en 1998, postulaba que la presencia o ausencia de glomerulonefritis podría distinguir grupos de pacientes con arteritis necrotizante. Como se mencionó antes, este punto de vista fue formalizado en el sistema de nomenclatura de Chapel Hill<sup>131</sup>. Este sistema dejó la categoría de "vasculitis de hipersensibilidad" como una entidad separada debido a que en la mayoría de pacientes con este diagnóstico se piensa que pueden tener poliangeitis microscópica o angeitis leucocitoclástica cutánea. Como los autores comentaron<sup>140</sup>, el término de "poliangeitis microscópica" fue preferido sobre el término de "poliarteritis microscópica" debido a que algunos pacientes con esta categoría de vasculitis no tenían arteritis, sino más bien tenían vasculitis confinada a vasos más pequeños que las arterias, como por ejemplo, arteriolas, vénulas y capilares.

Hasta la década de 1850 los estudios que tuvieron relación con la historia del conocimiento de las vasculitis fueron cruciales pero desconocidos, ya que hasta esa fecha se había descrito sin saberse la arteritis de Takayasu, la mesoarteritis sifilítica y parcialmente el síndrome de Henoch-Schönlein y las vasculitis de pequeños vasos, pero todas estas descripciones eran des-

conocidas para muchos de estos autores. En 1850 Skegg<sup>141</sup>, informó acerca de un paciente de 35 años que consultó por una gangrena a nivel del pie derecho. El paciente consultó por edema, dolor, debilidad y ausencia de la pulsación del pie derecho, dos días después de la amputación, el paciente mejoró pero no se le practicó estudio de patología, en esa época se planteaba que el frío extremo era la causa de la gangrena. Quince años después Jaesche<sup>142</sup>, en 1865, informa el caso de un paciente de 30 años quien consultó por dolor en la extremidad inferior, posteriormente se le practicó una amputación infracondílea; a este paciente no se le encontró el pulso femoral; en 1866 Larivière<sup>143</sup> describe otro paciente de 46 años con compromiso del pie izquierdo. Burow<sup>144</sup> en 1867 describe otro paciente de 4 años, de evolución con dolor en el pie derecho, a éste paciente se le practicó una amputación supracondílea. Baumgarten<sup>145</sup> estudió el espécimen de la amputación del paciente de Burow<sup>144</sup>, el cual fue analizado por primera vez a nivel microscópico. Este investigador enfatizó que la lesión oclusiva es diferente de la arteroesclerosis y de la arteritis sifilítica. En 1876 Friedlander<sup>146</sup> en forma magistral describe varios aspectos patológicos como el proceso inflamatorio a nivel de la íntima, rico en células que compromete las arterias de mediano y pequeño calibre. Alrededor de la luz ocluida se desarrolla un proceso patológico, que ocasiona cicatrización, ulceración e inflamación crónica. Friedlander<sup>146</sup> denomina esta lesión como arteritis obliterans y así aparece en su publicación en 1876. Dos años después Félix von Winiwarter<sup>147</sup> informa el caso de un paciente de 57 años quien desde los 45 años ya tenía problemas a nivel del grueso artejo derecho, asociado a una isquemia, a una gangrena y posteriormente a una infección; al paciente se le practicó una amputación infracondílea. Este paciente también fue tratado por Billroth<sup>148</sup>, quien era profesor de Winiwarter y entre los dos decidieron realizar un estudio macro y microscópico. Estudiaron la arteria poplítea y la tibial anterior, pero además las venas de la extremidad amputada, en 1877. En los estudios microscópicos, observaron una proliferación de la íntima de las arterias y de las venas pero no observaron ni trombos ni degeneración ateromatosa. En esa observación, Winiwarter consideró que la proliferación de la íntima no era un proceso secundario, sino primario y por ello éste investigador planteó el concepto de endarteritis y endoflebitis, observación que es clásica.



## Ueber eine eigenthümliche Form von Endarteriitis und Endophlebitis mit Gangrän des Fusses.

Dr. Felix v. Winiwarter,

Assistent an der k. k. allg. kaiserl. Universitäts-Klinik der Pest, in Wien.  
1881 (Tab. III.)

Die Erkrankung der Gefäße, welche am häufigsten zu einem Brande der unteren Extremitäten Veranlassung gibt, der arteriell-venöse Prozess. In der Literatur sind wenige Fälle verzeichnet, wo die Gefäße in einer vom arteriellen Prozess verschiedenen Weise erkrankten und dadurch Gangrän bedingt wurde. Der Grund dafür liegt wohl größtentheils in der Seltenheit dieses Vorkommens, dann aber darin, dass bei spontaner Gangrän wohl auch ohne primäre mikroskopische Untersuchung arterieller Prozess der Arterie angenommen wurde, wo kein nachweisbar war. Häufig kann diese freilich nicht festgestellt werden, da die Arterien-Atherosklerose in seinen vorgeschrittenen Stadien, schon im Stadium der Gefäßwand-Sklerose meistens sich mikroskopisch deutlich charakterisiert ist. Ich habe zur Gelegenheit gehabt, einen Fall von spontaner Gangrän des Fusses zu beobachten und die mikroskopische Untersuchung der in dieser Beziehung, vom arteriell-venösen Prozess verschiedenen Weise erkrankten Gefäße vorzunehmen. Die Krankengeschichte des Falles, die manches Interessante bietet, verleihe ich der Güte des Herrn Prof. Billroth.

Figura 16. Facsímil de la descripción de la enfermedad de Buerger por Félix Winiwarter.

Félix von Winiwarter nació en 1852 y recibió su título médico a los 24 años en la escuela médica de Viena, que en ese momento histórico, era la más importante del mundo; su hermano Alexander cuatro años mayor que Félix, era el asistente de Billroth. Como estudiante, Alexander von Winiwarter trabajó con Karl Rokitansky y con Ernst Brücke investigó sobre la anatomía del ovario, la cóclea de los mamíferos, las estadísticas del cáncer y practicó la primera colecistointerostomía en 1882; lo que no se recuerda de Alexander von Winiwarter es que fue el mejor asistente de Billroth, y lo que más se recuerda, es su especial colaboración en la edición del mejor libro de cirugía de la época "General Pathology Therapeutics" que apareció en 1863; se realizaron 8 ediciones de su libro, mientras Billroth estuvo vivo y se tradujo al menos en 10 idiomas como el Japonés, Francés, Inglés, Ruso, Italiano, Español, Húngaro, Polaco, Servio y Croata. Alexander<sup>149</sup> fue profesor de cirugía de la

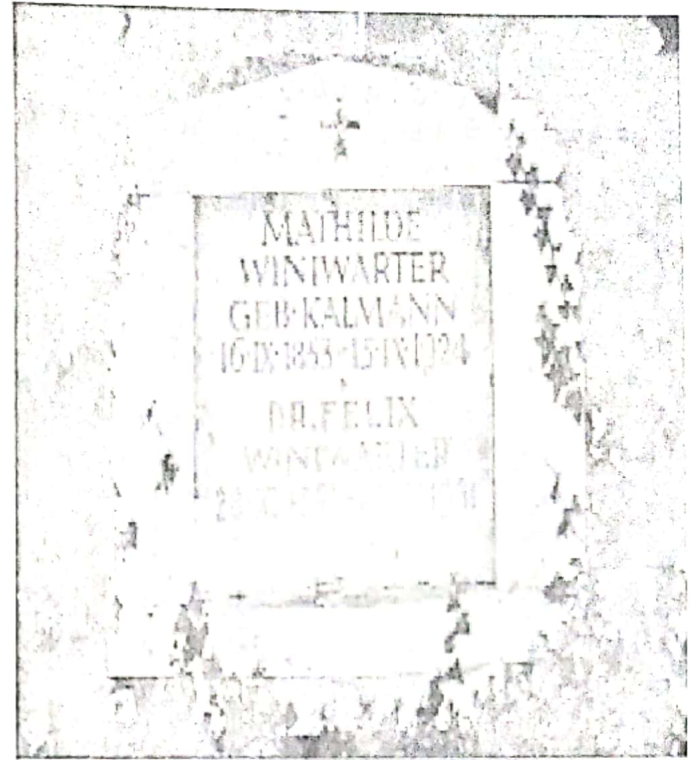


Figura 17. Lápida del Dr. Félix Winiwarter y esposa.

Universidad de Lieja en Bélgica, durante su vida fue un fumador pesado, murió el 31 de octubre de 1917, a la edad de 69 años. Siete años antes de su muerte, tuvo una ulceración isquémica crónica, que fue estudiada por su hermano Félix von Winiwarter y el diagnóstico fue una tromboangiitis obliterans; posiblemente tenía la enfermedad que había descrito su hermano. Félix en cambio, aceptó un puesto como director del hospital en un pueblo llamado Hollabrunn al norte de Viena, a la edad de 29 años en 1881. Ese mismo año, su profesor Billroth, practicó la primera gastrectomía. Como Alexander, Félix fue asistente del profesor Christian Albert Theodor Billroth (1829-1894)<sup>149-150</sup> maestro de la cirugía, músico-pianista, un gran erudito y probablemente el mejor maestro de la cirugía de todos los tiempos. En 1877, Billroth le amputó la pierna derecha a un hombre de 57 años por una gangrena espontánea. Tal vez Billroth sospechaba que la causa de la gangrena del paciente era una enfermedad de tipo vascular y por esas cosas de la ciencia, le entregó la pierna a Félix von Winiwarter<sup>147,149-150</sup>. En una forma cuidadosa, en un informe de 25 páginas, realiza una extraordinaria descripción de los hechos patológicos y analiza que la lesión



vascular, es un proceso inflamatorio a nivel de la íntima y no esencialmente de una trombosis. La descripción de la enfermedad de Herr T, se inició 12 años antes de su muerte y el relato del profesor Winiwarter, es la descripción clásica, tanto de la clínica como de la histopatológica de la hoy conocida como enfermedad de "Buerger" (Figura 16). Con la descripción de esta enfermedad, se cumplió la famosa frase de Virchow "der anatomische Gedanke in der Medizin" es decir la "aproximación de la anatomía a la medicina" y el autor se aproxima al explicar el porque de la enfermedad, como la manifestara Max Askanazy (1865-1940) en la siguiente frase "Avec la pathologie on entre dans la vie", es decir, a través de la patología nosotros entramos a la vida". Estuvo en el cargo hasta el año de 1931. Winiwarter murió en Hollabrunn, un pueblo de Austria, en 1931 (Figura 17). Posterior a la publicación de Winiwarter<sup>149-152</sup>, se publicaron otros artículos como los de Israel en 1882<sup>153</sup>, Will<sup>154</sup> en 1886, Riedel<sup>155</sup> en 1888, Haga<sup>156</sup> en Tokio en 1889, Zoege-Manteuffel<sup>157</sup> en el XX Congreso de la Sociedad Alemana de Cirugía en 1891, Braun<sup>158</sup> en el mismo congreso de 1891, Widenmann<sup>159</sup> en 1892, Weiss<sup>160</sup> en 1895, Zoege - Manteuffel<sup>161</sup> en 1898, Borchard<sup>162</sup> en 1897, Watsuji y Kuroiwa<sup>163</sup> en Japón en 1898, Sternberg<sup>164</sup> en 1900, Bunge<sup>165</sup> en Königsberg en 1900, Tanaka y Tanaka<sup>166</sup> en 1901, Kojima<sup>167</sup> en 1903. Tanaka<sup>168</sup> en 1903 publica la serie más grande sobre gangrena espontánea en 128 pacientes, 115 en hombres y 13 en mujeres. Describe la enfermedad en miembros superiores, pero estos casos casi siempre ocurrían en ausencia de diabetes, ergotismo, enfermedad cardíaca y tóxicos. Todos estos autores excepto Tanaka, pensaban que este problema isquémico estaba relacionado con la arteroesclerosis y el frío. En el mismo congreso y en el mismo año, Katsura<sup>169</sup> planteaba que esta patología pudiese ser debida a una arteroesclerosis presenil. Sólo el trabajo de Thoma<sup>170</sup> en 1883, tenía una concepción diferente y el autor planteaba que el disturbio de la circulación estaba relacionado con el diámetro y el flujo sanguíneo; él denominó este proceso como endarteritis fibrosa. Transcurrieron pocos años hasta que en el encuentro de la asociación de médicos americanos en Washington D.C en mayo de 1908, Leo Buerger<sup>171</sup> leyó un trabajo titulado "Thrombo-angiitis obliterans" un estudio de la lesión vascular que ocasiona la "gangrena espontánea presenil" en 11 especímenes

de miembros amputados a 11 pacientes. Leo Buerger nació en Viena en 1879, un año después del primer artículo de Winiwarter, estudió en Nueva York, fue patólogo quirúrgico en el Mount Sinai en Nueva York desde 1906 a 1913, y posteriormente, cirujano asociado desde 1914 hasta 1920. Buerger describió las características clínicas de la enfermedad que lleva su nombre, pero que ya habían descrito previamente Skegg, Larivière, Burrow, Friedlander y especialmente Winiwarter. Buerger describió las siguientes características que son las mismas que tiene la enfermedad actualmente; 1) Inicio entre 20 a 40 años, 2) Crisis de isquemia, y dolor en los pies, zona gemelar, alteración de la sensibilidad, enfriamiento 3) Marcada palidez 4) Ausencia de pulsos.

Leo Buerger planteó inicialmente que la enfermedad era mas frecuente en los judíos Ashkenazi, debido a los que los pacientes estudiados en el Mount Sinai eran de esa raza. Durante 30 años, Buerger realizó 12 publicaciones adicionales sobre este tópico, y una monografía de 628 páginas que se publicó en 1924: 161-173. Pero fue W. Meyer<sup>179</sup> quien en 1918 en un artículo clásico en la revista JAMA relacionó el uso del tabaco como la etiología de la enfermedad de Buerger. Meyer<sup>184</sup> en junio de 1918 en el congreso número 69 de cirugía general y de abdomen de la American Medical Association, recopiló 15 pacientes, todos los casos eran hombres de raza judía, quienes eran inmigrantes procedentes de Polonia, Galicia y Rumania. Consultaron al Hospital Lenox Hill (antiguamente llamado el German Hospital de Nueva York). Entre los antecedentes que estudió Meyer, fue el de ser fumadores moderados, pero a pesar de relacionarlo como un factor etiológico en su artículo de JAMA de 1918, no le dio importancia a este hallazgo, sino a la glucofilia y a la diabetes, después de utilizar una carga oral de 100 mg de glucosa. Pero en su planteamiento Meyer analiza el incremento de la viscosidad sanguínea, la eritrocitosis y la agregación plaquetaria y utilizó el término trombofilia, siendo uno de los primeros médicos en utilizarlos, a diferencia de Buerger que consideraba que la enfermedad que lleva su nombre, se originaba como una trombosis de los vasos sanguíneos, Meyer pensaba que el origen de la enfermedad se debía a un proceso inflamatorio de la pared de los vasos, Meyer realizó varias observaciones que en nuestro criterio se adelantaron a su época, pero fueron ignoradas excepto, por Lie<sup>18</sup>.



En esta primera etapa de las descripciones históricas de las vasculitis, mencionamos la de Radcliff - Crocker y Williams<sup>185</sup> quienes describieron un niño de 6 años quien consultó por la presencia de nódulos de color púrpura a nivel de las áreas de extensión de la piel de las manos, codos, rodillas y región glútea y denominaron a éstas lesiones como eritema elevatum diutinum, denominación que aún persiste. Pero las primeras observaciones sobre estas lesiones, las describieron el célebre dermatólogo cirujano inglés Jonatham Hutchinson<sup>186</sup> en 1888 y Bury<sup>187</sup> en 1889. De todas maneras en el artículo de Radcliff-Crocker y Williams<sup>185</sup>, los autores diferencian el tipo Bury del eritema elevatum diutinum que ocurre en jóvenes mujeres con historia de gota y de reumatismo, de los casos de Hutchinson que ocurren en ancianos con gota. Este tipo de diferenciación con el tiempo se abandonó, ya que no se pudo documentar y la confusión se incrementó cuando Radcliff-Crocker en 1902 describe el granuloma anular y se confunden las dos patologías. Esta discusión se resuelve con los tres trabajos clásicos, el de Della-Favera<sup>188</sup> en 1910, el de Weidman y Besancon<sup>189</sup> en 1929 y el de Haber en 1955 en donde se documenta que el eritema elevatum diutinum y el granuloma anular son diferentes y el eritema elevatum diutinum constituye per se una vasculitis leucocitoclástica estrictamente cutánea.

De esta manera, hasta 1902, se habían descrito dos tipos de angeitis leucocitoclástica, el síndrome de Henoch-Schönlein y el eritema elevatum diutinum. El término "angeitis leucocitoclástica" fue popularizado por Bravermann para identificar la lesión patológica de la angeitis por hipersensibilidad, la púrpura de Henoch-Schönlein y las vasculitis de pequeños vasos de las enfermedades del colágeno.

Jonathan Hutchinson<sup>190</sup>, en Londres, al parecer, realiza la primera descripción de la arteritis de células gigantes en un paciente llamado Rumbold de 80 años de edad, padre del portero del London Hospital, cuya arteria temporal se encontraba inflamada, edematosa y dolorosa, que le impedía soportar su sombrero. Este dermatólogo, cirujano y escritor, creador de la Revista "Archives of Surgery" la denominó "peculiar form of thrombotic arteritis of the aged". Esta fue la primera descripción de la arteritis de células gigantes, y a pesar de ser la vasculitis más

frecuente en la raza caucásica, paso desapercibida por 42 años, cuando los profesores Horton, Magath y Brown<sup>191-192</sup> de la Clínica Mayo notaron que la arteria temporal (arteritis) era parte de una enfermedad sistémica y se practicó por primera vez una biopsia a nivel de la arteria temporal y se logró diferenciar de la poliarteritis nodosa<sup>191-192</sup>.

### Otras descripciones: Fenómeno de Arthus e hipertensión arterial maligna

En 1903 Maurice Arthus y M. Breton<sup>193</sup> describen algunas alteraciones morfológicas a nivel microvascular causadas por una hipersensibilidad a algunos agentes no tóxicos (suero de caballo), después de una re-exposición en la piel, generando una microvasculitis / o una microvasculopatía, reacción que se logró documentar a nivel experimental tres décadas después. En 1930 Klinge<sup>194</sup> describe la necrosis hialina subendotelial en las paredes vasculares de animales sensibilizados a varios antígenos. Posteriormente, otros investigadores alemanes como Vaubel<sup>195</sup> en 1932 y Rösle<sup>196</sup> en 1933, utilizando productos bacterianos y no bacterianos, generan en modelos animales lesiones parecidas a la fiebre reumática en venas y arterias en los corazones de los modelos animales. Estos cambios, los interpreta Von Glahn y Pappenheimer<sup>197</sup> en un interesante artículo publicado en 1926 como una arteritis reumática y como una forma de periarteritis nodosa.

Antes de desarrollarse las tecnologías modernas para la detección de la hipertensión, Meyer<sup>98</sup>, en 1878, asoció la hipertensión arterial y la periarteritis nodosa al observar numerosos aneurismas a nivel de las arterias de mediano calibre, de las diferentes ramas de las arterias y postuló que la elevación de la presión arterial lesiona el tejido elástico de las arterias, lo que genera debilidad y rotura a nivel de estos sitios. Lo que le llamó la atención a Meyer<sup>98</sup>, fue no observar este tipo de lesiones en las arterias pulmonares.

En 1931, Paul Klemperer y Sadao Otani<sup>198</sup> del Mount Sinai Hospital de Nueva York describen los cambios arteriolares de la hipertensión maligna en una serie de casos; en dos de ellos, las lesiones se parecían a lo que se describe en la periarteritis nodosa; en 1938, Child<sup>199</sup> informa los cambios



patológicos en perros hipertensos, al ocasionar vasoconstricción de las arterias renales; similar observación la hicieron Willens y Sproul<sup>200</sup> en 1938, Wilson y Byrom<sup>201</sup> en 1939 en ratas que fueron sometidas a una compresión de la arteria renal. En 1943 Rich y Gregory<sup>202-204</sup> investigadores del Johns Hopkins, al inyectar suero de caballo en forma intravenosa a conejos, generaban una forma de angiitis necrotizante, parecida a la periarteritis nodosa; esta observación de estos extraordinarios investigadores es la clásica descripción de la enfermedad del suero. Todos estos trabajos que se inician con Meyer<sup>98</sup> en 1878, Arthus<sup>193</sup> en 1903, Klinge<sup>194</sup> en 1930, Klemperer y Otani<sup>198</sup> en 1931, Rösle<sup>196</sup> en 1932 y los de Rich y Gregory<sup>202-204</sup>, generaron el concepto de enfermedades del colágeno, el entendimiento de la enfermedad del suero, el concepto de hipertensión maligna. Estos estudios previos generaron los estudios posteriores de Vásquez y Frank Dixon<sup>205</sup> quienes plantearon las primeras explicaciones de la patogénesis de las vasculitis en 1958.

## Enfermedad del suero

Las primeras descripciones de la enfermedad del suero fueron narradas por un grupo de investigadores franceses como Beclere, Chambon y Menard<sup>206</sup> al describir que las primeras observaciones empezaron a analizarse a través de Emil von Behring en 1891, al aplicar suero hiperinmune a niños con difteria. Esta aplicación del suero hiperinmune se empezó a utilizar a finales del siglo XIX e inicio del siglo XX para tratar enfermedades infecciosas, por lo que ganó algo de popularidad su uso, pero se empezó a notar lo que denominaron los primeros observadores "Exantema sérico", como una secuela al uso del suero. La monografía clásica realizada por Clemens P. von Pirquet y Bela Schick<sup>207</sup> en 1905, demuestran claramente las características clínicas del síndrome de la enfermedad por suero, que consistía en fiebre, rash, artralgias, artritis; la fiebre se presentaba 8 a 12 días después de la aplicación del suero anti-diférico de caballo. Von Pirquet trabajaba en Viena, donde desarrolló su trabajo sobre la enfermedad del suero, después de las observaciones sobre la aplicación de la terapia con suero heterólogo que desarrollaba von Behring, motivo por el cual este doctor recibió el premio Nóbel de Medicina en

1902. Von Pirquet y Schick<sup>207</sup> en 1905, al utilizar suero heterólogo anti-estreptocócico, observaron que al aplicar la segunda dosis de este suero, aparecía una reacción de hipersensibilidad y sugirió que esta reacción se debía a una conexión directa en el animal, de anticuerpos al suero inyectado. En el curso mal, de anticuerpos al suero tuberculosis, él observó de sus observaciones sobre tuberculosis, él observó que al aplicar una segunda dosis de tuberculina, aparecía una reacción cutánea en forma más rápida y von Pirquet denominó esta reacción como alergia a la reacción inmune modificada.

El desarrollo del modelo básico animal inicial, para el estudio de las vasculitis fue desarrollado por los extraordinarios investigadores del Johns Hopkins, Rich y Gregory<sup>202-204</sup> a partir de 1942 y por otros investigadores como Hawn y Janeway<sup>208</sup>, Fox<sup>209</sup> en 1937, Germuth y Pollack<sup>210-211</sup> en 1953 y 1958 y especialmente por Dixon, Vásquez, Weigle, Cochrane y Feldman<sup>212-214</sup> en 1958, 1961 y 1963 quienes documentaron a través de estos experimentos generados de la enfermedad del suero, las primeras explicaciones de la patogénesis de las vasculitis.

## Arteritis aguda o arteritis séptica

En el libro "Acute Inflammations of Arteries" del profesor de patología Howard T. Karsner<sup>215</sup> del Western Reserve University y de la University Hospital of Cleveland se publicó una de las monografías editadas por la universidad de Chicago como "American Lectures in Pathology", la serie No. 6. En ella el autor describe que Hayem en 1869 informa un caso de arteritis de origen infeccioso. Henry Thompson<sup>102</sup> en Middlesex en 1877 describió otro caso que se confundió posiblemente con una poliarteritis nodosa; estos casos posiblemente son los primeros de vasculitis séptica publicados en la literatura médica.

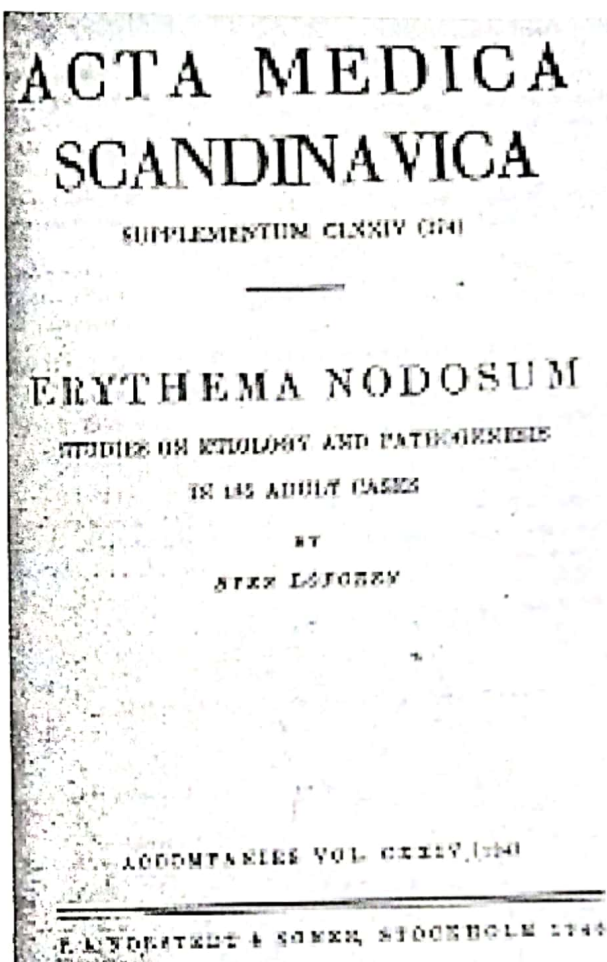
## Eritema nodoso

El término eritema nodoso fue introducido por el médico dermatólogo Robert Willan<sup>216</sup>, al observar varios pacientes que consultaron por eritema en 1798 en el dispensario de Carey Street en Londres. Posteriormente, Ferdinand Hebra<sup>217</sup> en 1860 al organizar su trabajo clásico sobre eritema multiforme, describió



el eritema nodoso de otros eritemas. Hebra describió estas lesiones como de "aspecto oval, localizadas en las piernas de diferentes tamaños, asociadas a hipertemia y que desaparecen a través del tiempo". En 1872 Uffelmann<sup>218</sup>, publicó un artículo "Über eine ominöse in der Haut sich localisierende Krankheit des kindlichen Alters", en la que describe 14 pacientes con "eritema nodoso"; en tres de los casos existían signos de tuberculosis y en 12, antecedentes familiares de tuberculosis. A partir de la hipótesis de Uffelmann<sup>219</sup>, quien lo reafirmó en otro trabajo en 1876, a pesar de que aún no se había descrito el bacilo, otros investigadores como Oehme<sup>221</sup> en 1877, Isager<sup>221</sup> en 1901, Pons<sup>222</sup> en 1905, Marfan<sup>223</sup> en 1909, Andersen en 1909<sup>224</sup>, Poncet<sup>225</sup> en 1909, Poncet y Leriche<sup>226</sup> en 1912 y Landouzy<sup>227</sup> en 1913, plantearon las mismas teorías que Uffelmann<sup>218</sup>. Hebra<sup>217</sup> desde 1860 anotaba que el eritema nodoso era una entidad específica, como también lo hicieron otros grandes dermatólogos del siglo XIX e inicio del siglo XX, como Schultness<sup>228</sup>, Jadasohn<sup>229</sup>, Pauloch<sup>230</sup>, Lendon<sup>231</sup>, Symes<sup>232</sup>, Mousous<sup>233</sup>, Gueissaz<sup>234</sup>, Schapiro<sup>235</sup>, Comby<sup>236</sup>, Faerber y Boddin<sup>237</sup>, Feer<sup>238</sup> y Tachau<sup>239</sup>.

Además de Uffelmann<sup>218-219</sup>, quién planteó el origen infeccioso del eritema nodoso, otros investigadores hicieron lo mismo y algunos de ellos la denominaron fiebre nodal como Lendon<sup>231</sup>. La introducción de la tuberculina a comienzos del siglo XX y la reacción positiva que se asoció al eritema nodoso, lo propusieron en su época Chauffard y Trosier<sup>240</sup> en 1909, Marfan Yoro<sup>241</sup> y Pollak<sup>242</sup> en 1912. La asociación a tuberculosis se continuó afirmando hasta mediados del siglo XX; pero otros investigadores de la talla de Fornara<sup>243</sup> en 1930, Rille<sup>244</sup> en 1934, Stuhmer<sup>245</sup> en 1938, Hüllstrung<sup>246</sup> en 1939, Wallgren<sup>247</sup> en 1938, Keil<sup>248</sup> en 1939 y Westergren<sup>249</sup> en 1945 intentaban explicar otras etiologías. Al parecer todos estos investigadores tenían el interés de buscarle un agente etiológico al eritema nodoso, como lo hizo Bouillaud<sup>250</sup> en 1840 quien planteaba que el eritema nodoso era de naturaleza reumática, la misma teoría la expresaba Trousseau<sup>251</sup> en 1866, MacKenzie<sup>252</sup> en Londres, Boeck<sup>253-254</sup> en 1877 y 1896, Bruusgaard<sup>255</sup> en 1913, Herxheimer y Hoffmann<sup>256</sup> en 1933. Pero en Londres en diversos hospitales donde se estudiaron 108 pacientes con "fiebre nodal" en 1888 realizaron otro tipo de planteamiento,



*Figura 18. Löfgren describe la historia, las causas, la histopatología del eritema nodoso; es el artículo más extenso que describe una patología.*

to, expresando que a pesar de existir manifestaciones reumáticas (artralgias, artritis), esta entidad era diferente de una enfermedad reumática. Sólo hasta 1932 Collis<sup>257</sup> plantea por primera vez en niños, que el eritema nodoso se asociaba a una infección en la garganta y al estreptococo y a los títulos de ASTO, esta la confirmaron otros investigadores como Curn y Moore<sup>258</sup> en 1936, Perry<sup>259</sup> en 1944 en niños y adultos, Spink<sup>260</sup> en 1937, Löfgren en 1943, 1945 y 1946<sup>261-263</sup>. Ya E.W. Todd<sup>264-265</sup>, de laboratorios Belmont, había introducido la reacción de los títulos de antiestreptolisinas para el estudio de las estreptococias. Pero Sven Löfgren, asistente médico de A.L. Westergren, en su extraordinario estudio histórico y su análisis de 185 casos en el adulto logra demostrar la asociación del eritema nodoso con otras enferme-



dades, entre las cuales sobresale la sarcoidosis (Figura 18). Uno de los cuadros clínicos agudos caracterizado por un síndrome febril, eritema nodoso y adenomegalias hiliares, lleva el nombre de Síndrome de Löfgren, por sus extraordinarios aportes al conocimiento del eritema nodoso.

### Eritema indurado

Ernest Bazin al parecer fue el primero en diferenciar las lesiones del eritema nodoso descrito por Robert Willan en 1798, de otras lesiones nodulares de la piel. Bazin<sup>266</sup> en su "Leçons sur la scrofule" en la página 501 describe una lavandera en 1858, que tenía unas lesiones de seis meses de duración a ni-

vel de la cara externa de las piernas, no dolorosas a la presión a diferencia del eritema nodoso. En "Leçons sur les Affections Cutanées de Nature Arthritiques et Dartreuses" publicada en 1860, en la página 98, describe que "las lesiones se caracterizan por placas, de color rojo vinoso, más grandes que las del eritema nodoso, limitadas a la piel y no se extienden al tejido conectivo, ni se ulceran"<sup>267</sup>. Hardy<sup>268</sup> en 1886 en "Traité Practique et Descriptif des Maladies de la Peau" describe que las lesiones pueden demorar varios meses y que se puede ulcerar a diferencia de lo que afirmaba Bazin. Posteriormente, en las reuniones semanales que se realizaban en el Hospital Saint Louis de Paris, el 29 de noviembre de 1888, Besnier<sup>269</sup> en el "Ann de Derm et de Syph" describe una paciente como "erythème noueux chronique des membres inférieurs" que compromete la hipodermis; en otra reunión en el Hospital Saint Louis de Paris, el 17 de enero de 1889 en el Ann de Derm et de Syph describe otra paciente de 15 años, también lavandera. Tanto Besnier<sup>269</sup> como Fournier<sup>269</sup>, como lo narra T. Colcott-Fox<sup>269-270</sup> en agosto de 1893, son los que diferencian el eritema indurado de Bazin de la goma sifilítica y de la escrófula tuberculosa, que eran las lesiones cutáneas más frecuentes que se describían en esa época.

En este mismo artículo, Colcott-Fox, narra el caso de Elliot, quien describe en la 116 reunión de la New York Dermatological Society en el "Journal of Cutaneous and Genitourinary Diseases" en septiembre de 1892, sobre una mujer joven con lesiones múltiples nodulares en las piernas que sufren cicatrización y ulceración.

Posteriormente en 1893, en sus dos artículos clásicos sobre eritema indurado Colcott-Fox (Figura 19)<sup>269-270</sup> lo asemeja a las escrófulas cervicales, que se asociaban al bacilo tuberculoso, y así en 1908, Schidachi médico de la clínica de Jadassohn de la segunda escuela Viena de dermatología, enfatizaba la importancia de documentar el origen tuberculoso como un estricto criterio para denominar la lesión como eritema indurado. Con este criterio, ante una lesión caracterizada por úlceras o nódulos que comprometen la cara posterior de las piernas, especialmente en mujeres durante la adolescencia, pero que también pueden afectar hombres a cualquier edad, asociada con tuberculosis, debería plantearse este

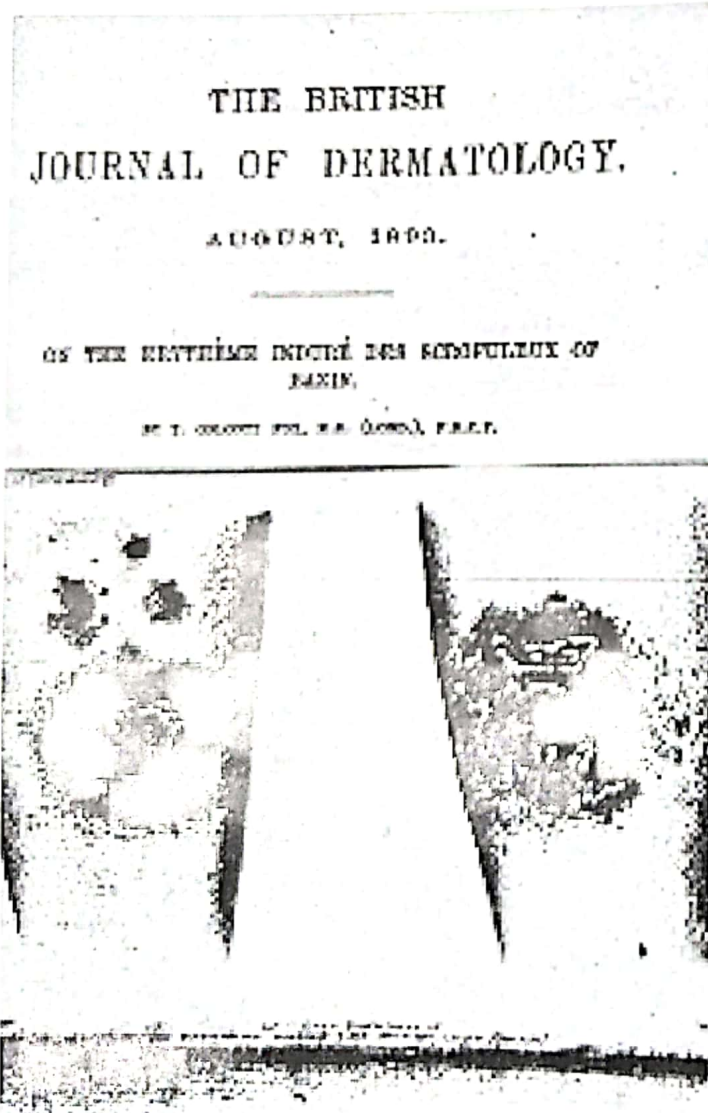


Figura 19. Colcott-Fox T analiza históricamente la descripción de Bazin del eritema indurado que lleva su nombre.



diagnóstico, tal como lo describió Pautier<sup>271</sup> en 1936, Richard Volk<sup>272</sup> en 1931, Oscar Gans<sup>273</sup> en Alemania en 1935 y Josef Kyrle<sup>274</sup> en 1925 quienes consideraban el tipo de reacción histopatológica en tres tipos: 1). Formación de tubérculos con necrosis de caseificación en el centro del tubérculo. 2) Grado severo de necrosis de la grasa, con un infiltrado de tipo agudo y crónico, con algún grado de vasculitis y presencia de células gigantes a cuerpo extraño, y el tercer tipo descrito por Oscar Gans<sup>273</sup> que es la lesión que se presenta en una etapa tardía en la que se observa una fibrosis extensa, mas que necrosis grasa. Realmente uno de los artículos que más aportaron al conocimiento del eritema indurado es el descrito por los dermatólogos Hamilton Montgomey, Paul O'Leary y el internista Nelson W. Barker<sup>275</sup> del Departamento de Medicina Interna de la Clínica Mayo en la revista JAMA, el 2 de junio de 1945, en el artículo que titularon "Nodular Vascular Diseases of the Legs. Erythema Induratum and Allied Conditions" en el que describieron 175 pacientes, en 72 de los cuales se analizaron los aspectos clínicos y patológicos. La edad variaba desde la adolescencia hasta los 65 años y en 11 casos se observaron en hombres y en 4 de éstos, se asoció a una úlcera. Los autores mencionan además, que en 25 pacientes a quienes se les practicó la prueba de tuberculina, 21 resultaron positivas. El eritema indurado se puede presentar a través de una vía hematológica, o en la forma de tuberculosis cutis indurativa, la cual incluye la tuberculides papulonecrotica. Llamam la atención sobre la presencia de la vasculitis que compromete principalmente las venas y en menor pro-

porción las arteriolas. Los autores observaron varios grados de periarteritis, endarteritis y flebitis que comprometía arteriolas, venas, algunos vasos mayores del tejido celular subcutáneo y describieron además que como resultado de la necrosis grasa (paniculitis) puede asociarse en forma secundaria una fibrosis. El origen tuberculoso ha sido criticado por varios autores al no detectar el bacilo en los cultivos, como lo propuso Knap<sup>263</sup> en 1943.

### Vasculitis nodular

C. Audry<sup>276</sup> dermatólogo de la universidad de Toulouse en 1898 describió una serie de lesiones nodulares en las piernas como no ulcerativas, parecidas al eritema nodoso, pero de origen no tuberculoso. James Galloway<sup>277</sup>, un dermatólogo inglés, fue el primero en demostrar claramente el origen no tuberculoso de este tipo de vasculitis en 1913 (Figura 20). Previamente Arthur Whitfield<sup>278-280</sup> en 1901, 1905 y 1909 describió estas lesiones nodulares en las piernas como dolorosas, que afectan mujeres entre 30 y 40 años, anotó además que las ulceraciones pueden ocurrir, a diferencia de lo descrito por Audry<sup>276</sup> en 1898 son bastantes recurrentes, tienen la misma distribución del eritema indurado, pero comprometen la cara anterior y especialmente son dolorosas. Histológicamente los nódulos evidencian la presencia de vasculitis con grados variables de compromiso en venas, arteriolas, venas de pequeño calibre y células gigantes, pero no se observan tubérculos. Walter Pick<sup>281</sup> en 1904, describió estas lesiones como eritema nodosum perstans, pero las lesiones no eran de origen tuberculoso. Otros dos famosos dermatólogos,

THE BRITISH  
JOURNAL OF DERMATOLOGY.  
JULY, 1913.

CASE OF ERYTHEMA INDURATUM GIVING NO  
EVIDENCE OF TUBERCULOSIS.\*

By JAMES GALLOWAY, M.D.

Figura 20. Facsímil del artículo donde James Galloway describe las características clinicopatológicas del eritema indurado, haciendo énfasis en el origen no tuberculoso del mismo.

XXI.

Ueber einen Fall von herdweiser Atrophie des subcutanen  
Fettgewebes.

Aus der med. Klinik des Herrn Prof. Kahler in Wien.

Von

Dr. Victor Pfelfer,  
Krankenhaus der Militär.

(Hierzu Tafel XL)

Figura 21. Facsímil de la primera descripción, en 1893, de la paniculitis nodular recurrente donde se anota la atrofia del tejido subcutáneo.



## Paniculitis

Las lesiones inflamatorias del tejido graso subcutáneo se describieron inicialmente en Viena por Pfeifer (Figura 21, 22)<sup>284</sup> en 1892 y sólo hasta 24 años después en el Johns Hopkins, Gilchrist y Ketron<sup>285</sup> en 1916 describen en un caso, la presencia de fagocitosis de las células grasas por los macrófagos.

Después de 54 años que se describiera la paniculitis desde el punto de vista clínico y patológico por Víctor Pfeifer de Viena en 1892, esta descripción paso desapercibida en los tres artículos de F. Parkes Weber<sup>286-288</sup> médico del German Hospital de Londres y en el de Henry A. Christian<sup>289</sup> del Hospital Peter Bent Brigham de Boston y sólo vino a conocerse el artículo de Pfeifer<sup>284</sup> por la descripción de RJ Bailey<sup>290</sup> en 1937, quien paradójicamente la denominó enfermedad de Weber-Christian.

F. Parkes Weber<sup>286-288</sup> en tres artículos publicados en 1924, 1925 y 1935 la define como una paniculitis nodular no supurativa y recidivante. El primer artículo lo firman Parkes Weber y Gray<sup>286</sup> en el "British Journal of Dermatology", este artículo llama la atención por que los autores a pesar de describir las lesiones a nivel del tejido celular subcutáneo, plantean de acuerdo al título de su trabajo "Chronic relapsing polydermatomyositis with predominant involvement of the subcutaneous fat (panniculitis)" un compromiso muscular y revisan los artículos de poli-dermatomiositis publicados hasta la fecha, pero demuestran histológicamente las lesiones a nivel del tejido celular subcutáneo.

En el segundo artículo publicado en 1925, Parkes Weber<sup>287</sup> describe mejor los aspectos clínicos patológicos y menciona la fagocitosis de las células grasas

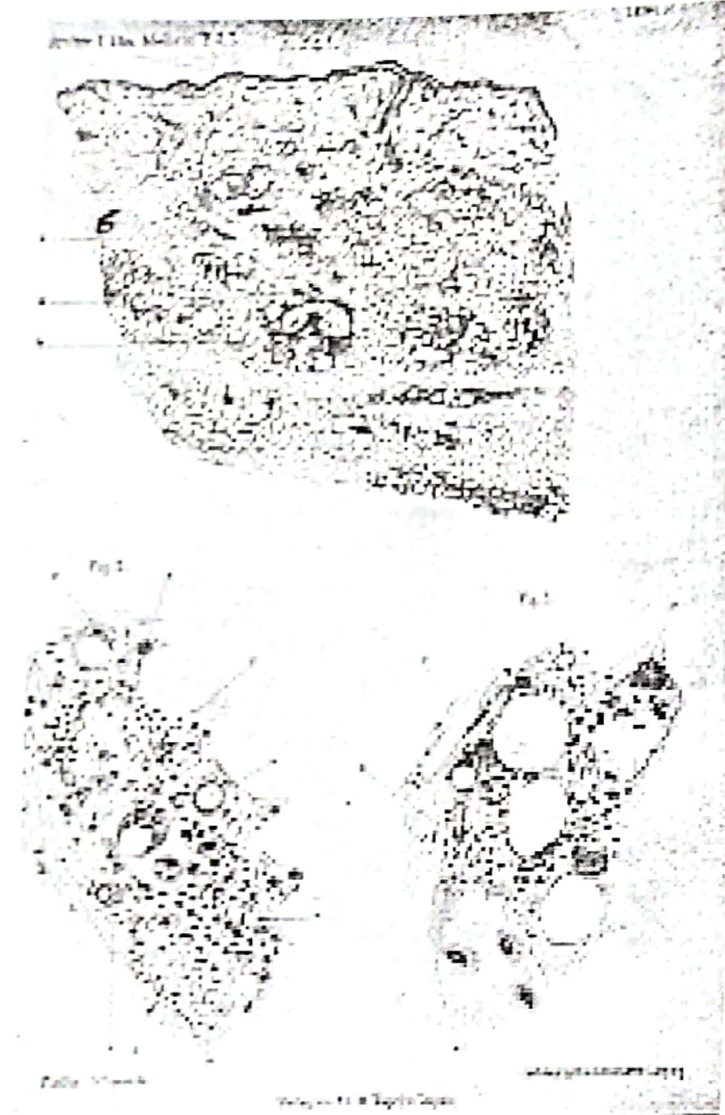


Figura 22. Dibujo de Victor Pfeifer donde se describe la histopatología por primera vez de la paniculitis.

Ormsby<sup>282</sup> y Michelson<sup>283</sup> en sendas comunicaciones documentan la ausencia del origen tuberculoso; al analizar estas publicaciones se observa que estas lesiones son parecidas a las que se ven en la P.A.N cutánea, es posible que estos artículos sean las primeras descripciones de la P.A.N "estrictamente cutánea".

En 1945 Hamilton Montgomery, Paul O' Leary y Nelson W Barker<sup>275</sup> de la Clínica Mayo en su artículo famoso del JAMA, proponen el término vasculitis nodular, para designar los casos de las lesiones nodulares en las piernas de origen no tuberculoso. Esta descripción clínico-patológica, orientó el futuro de las descripciones sobre vasculitis nodular, eritema indurado de Bazin y eritema nodoso.

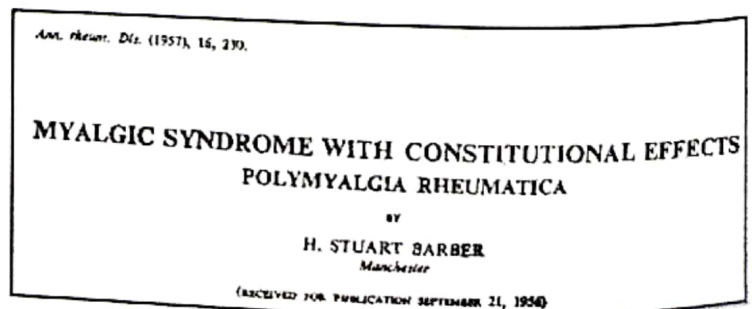


Figura 23. Facsímil del artículo donde se describe la polimialgia reumática por Stuart Barber.



por los macrófagos, de acuerdo a la descripción de Gilchrist y Ketron publicados en 1916.

En 1928 Henry A. Christian realiza la mejor descripción de una paciente de 25 años quien presentó 10 crisis de paniculitis y describe el cuadro febril, que pasó desapercibido por Pfeifer<sup>284</sup>, por Gilchrist y Ketron<sup>285</sup> y por Parkes-Weber y Gray<sup>286</sup>. La denominación de esta enfermedad de Weber-Christian fue popularizada por Bailey<sup>290</sup> en 1937 y por Cummins y Leven<sup>291</sup> en 1938. Christian<sup>289</sup> en 1928 y Parkes-Weber<sup>288</sup> en 1935 la describieron como se le conoce hoy día, como una paniculitis de tipo lobular, febril y recurrente, que compromete especialmente el tronco, los muslos y ocasiona depresión en la piel de los sitios afectados y atrofia del tejido adiposo. Las lesiones pueden simular el lupus profundus, el eritema indurado, el eritema nodoso y el síndrome de Rothmann-Makai. Existen algunas formas atípicas como las describen Tilden, Gosthalk y Avakian<sup>292</sup> en 1940 y Shaffer<sup>293</sup> en 1938.

### Polimialgia reumática

En la década de 1880 Garrod empezó a diferenciar el "reumatismo agudo, la gota aguda y la artritis reumatoide". Garrod asociaba el ácido úrico con la gota. Todos estos comentarios los realiza William Bruce<sup>294</sup>, representante del General Medical Hospital en Dingwall, quien describe cinco pacientes cuyas edades oscilaban entre los 60 hasta los 74 años, que consultaron por dolores osteomusculares que Bruce<sup>294</sup> los denominaba reumatismo, pero que eran diferentes a la gota y a la artritis reumatoide. Estos pacientes recibieron tratamiento a base de salicilatos y el caso 222 recibió morfina. Bruce<sup>294</sup> tituló su artículo como "senile rheumatic gout" y se publicó el 13 de octubre de 1888 en "British Medical Journal".

El nombre actual de polimialgia reumática fue propuesto por Barber<sup>295</sup> en 1957 (Figura 23). La asociación de arteritis temporal y la polimialgia reumática se empezó a describir en la década de 1960, especialmente por J. Paulley y J. Hughes de Ipswich<sup>296</sup> en 1963.

### Cigarrillo y enfermedades vasculares

Las primeras observaciones sobre el riesgo de los fumadores y enfermedad vascular periférica se

empezaron a observar en 1904, como lo describió Raymond C. Read<sup>297</sup> en el 36 encuentro del congreso Quirúrgico del Southwestern en Honolulu el 21 de abril de 1904. Siendo Read el presidente del congreso en su artículo titulado "Systemic effects of smoking" este cita a Greenhalgh<sup>298</sup> quien describe que ya en 1904, Erb informaba que el 90% de sus pacientes que consultaban por claudicación intermitente eran fumadores, y la asociación se incrementaba 9 veces en los pacientes mayores de 45 años, que fumaban más de 45 cigarrillos al día. Read<sup>297</sup> resaltaba la alta incidencia de arteroesclerosis obliterans, enfermedad vascular periférica y claudicación secundaria a cambios vasculares periféricos. Cuatro años después de las observaciones de Erb, es Buerger<sup>171</sup> quien menciona la asociación del cigarrillo y la enfermedad de Winiwater-Buerger, pero sin pensar en una asociación etiológica. Willy Meyer<sup>184</sup> de Nueva York en 1918 planteó la asociación entre el fumar y la enfermedad de Buerger, pero no le dio la importancia en su artículo inicial.

En 1934 Howard<sup>299</sup> observó un incremento de la incidencia de la enfermedad arterial coronaria en Europa, después de la primera guerra mundial, al notar un incremento de los fumadores. E Cuyler Hammond y Daniel Horn<sup>300-301</sup> de la sección de estadística de la American Cancer Society presentaron en el 106 Congreso de la American Medical Association en Nueva York el 4 de junio de 1957 un estudio sobre la tasa de mortalidad durante 44 meses de seguimiento de 187.763 hombres. Estudiaron a estos hombres blancos entre enero 1 hasta mayo 31 de 1952, que tenían el hábito de fumar, cuyas edades oscilaban entre 50 hasta los 69 años, y los observaron hasta el 31 de octubre de 1955. Durante este periodo de tiempo 11.870 hombres murieron. Notaron Hammond y Horn<sup>300-301</sup> al analizar la tasa de mortalidad, durante 44 meses de seguimiento, que los fumadores tenían un 70% de mayor riesgo de muerte, en los pacientes con enfermedad arterial coronaria, y la tasa de mortalidad fue 2.5 veces mayor en los fumadores pesados, que en los fumadores de poco cigarrillo; estos artículos publicados en JAMA fueron los primeros estudios epidemiológicos sobre esta asociación<sup>300-301</sup>.



## Artropatía neuropática y ulceración

Es interesante la descripción histórica de la artropatía y la úlceras de los pies realizada por Johns Classen<sup>302</sup> del Departamento de Cirugía del Johns Hopkins, al presentar la primera descripción de una úlcera plantar, con pérdida de la sensibilidad, realizada por Mott<sup>303</sup> en 1818. No sugirió ninguna causa, hasta que Nealton<sup>304</sup> en 1852 describió la misma condición, pero que comprometía los huesos de los pies. Vesignie<sup>305</sup> acuñó el término de mal perforante plantar (plantaire mal perforant). Posteriormente, Duplay y Morat<sup>306</sup> informaron que la enfermedad era secundaria a una lesión de las raíces nerviosas. En 1884, Treves<sup>307</sup> notó que los pacientes con ataxia, pueden desarrollar las úlceras que previamente habían observado Mott<sup>302</sup>, Nealton<sup>303</sup> y Duplay-Morat<sup>305</sup>. Kirmisson<sup>308</sup> la asoció a la diabetes; el compromiso de la rodilla lo describen Bouchard<sup>309</sup> y Althaus<sup>310</sup>.

## Vasculitis asociada a la colagenosis

Al parecer las vasculitis secundarias, asociadas a las colagenosis se describen bien a mediados del siglo XX, cuando se analizan claramente estas patologías; pero la primera descripción de una arteritis reumatoide la realizan Pitres y Vaillard<sup>311</sup> a nivel de los nervios periféricos en 1886. Bannatyne<sup>312</sup> en la página 72 de su libro sobre artritis reumatoide, describe la infiltración de las células inflamatorias a nivel de los vasos del perineuro y del endoneuro, además describió el compromiso endotelial de la luz de los vasos. En 1942 Freund y cols<sup>313</sup> describieron los nódulos perineuríticos, compuestos de células inflamatorias en los nervios periféricos, de las autopsias de pacientes con artritis reumatoide. Pero el artículo que llamó la atención sobre la importancia de la arteritis sistémica que produce una neuropatía periférica, como una complicación de la artritis reumatoide fue el de Ball<sup>314</sup> en 1954. Tres años después, Hart y cols<sup>315</sup> describieron 10 pacientes con neuropatía periférica asociada a la artritis reumatoide, debida a una arteritis difusa. Ferguson y Slocumb<sup>316</sup> de la Clínica Mayo, sugirieron en 1961 que los pacientes con neuropatía periférica asociada a vasculitis reumatoide tienen un mal pronóstico.

## Neuropatía angiopática

Isenflamm y Doerffler<sup>317</sup>, en 1768, fueron los primeros en describir la suplencia sanguínea de los nervios y Eichorts<sup>318</sup> en 1887 describió la neuropatía progresiva aguda en una paciente anciana, que consultó por fiebre y dolores severos en los trayectos de los nervios periféricos. A la autopsia se observaron segmentos de los nervios infiltrados de linfocitos y degeneración walleriana; al parecer, pudiese ser la primera descripción de una mono-neuritis múltiple por panarteritis. En 1891 Lorenz<sup>319</sup> y Meyer<sup>320</sup> en 1921 describieron el compromiso de los nervios periféricos, en los pacientes con panarteritis nodosa, como una afección grave de tipo inflamatorio.

## Síndrome de pseudovasculitis

La descripción original del embolismo ateromatoso (embolismo por colesterol) la realizó Panum<sup>321</sup> en 1862, al describir la autopsia del famoso escultor Danes Thorwaldsen; al parecer lo que hizo Panum<sup>321</sup> fue narrar la autopsia realizada por Dahlerup y Fenger, de acuerdo a la descripción que realizan Day y Alterman. Esta descripción permaneció como una curiosidad hasta que Curtis M. Flory<sup>322</sup>, patólogo de la universidad de Cornell en Nueva York en 1945, demuestra los cristales de colesterol en pequeñas arterias de animales de experimentación, después de la inyección de material ateromatoso en la circulación. Este síndrome puede comprometer cerebro, piel, músculos, corazón, riñones, bazo, tracto gastrointestinal, páncreas, fiebre y pérdida de peso. Debe reconocerse rápidamente para un diagnóstico adecuado. Flory<sup>322</sup> estudió 267 autopsias y en 233 demostró una aterosclerosis grave.

## Livedo reticular

De acuerdo a las observaciones de Champion<sup>323</sup> y Copeman<sup>324</sup>, las descripciones de Renault<sup>325</sup> en 1883, Unna<sup>326</sup> en 1896 y Spalteholz<sup>327</sup> en 1927, en forma independiente estos autores postularon sin microscopios adecuados que la micro anatomía vascular cutánea está conformada por una serie de conos de 1 a 3 cm; en la cual el ápex se encuentra en la dermis a nivel del sitio de la arteriola ascendente.



por lo tanto en los márgenes alrededor de cada cono, el lecho arteriolar está disminuido, pero el lecho venoso hacia la base del cono es más prominente.

Champion<sup>323</sup> en 1965 y Copeman<sup>324</sup> en 1975 documentaron estas observaciones extraordinarias de estos tres dermatólogos como Renault, Unna y Spalteholz. De esta manera la livedo reticular se puede producir por una alteración a nivel de la base del cono, como consecuencia de una vasoconstricción a nivel de la punta del cono; pero también puede ser secundaria a vasculitis de los pequeños vasos y obstrucción por tromboembolia o por ateromatosis, o secundaria a una anomalía congénita, como se observa en la cutis marmorata telangiectásica descrita por Van Lohuizen<sup>328</sup>.

### Granulomatosis de Wegener

Algunos artículos médicos han tratado de relacionar la presentación de un caso titulado "Photographs of a case of rapid destruction of the nose and face" presentado por P. Mc Bride<sup>329</sup> en la sociedad laringológica de Londres en su sesión ordinaria del 9 de diciembre de 1896 como en el primer caso en el que se describió por primera vez la granulomatosis de Wegener. Al analizar el informe de McBride<sup>329</sup> sobre el paciente AP, de 28 años, pintor de casas, quien había consultado en diciembre de 1895 por haberse arañado el ala izquierda de la nariz; a raíz de esta lesión el paciente presentó una infección grave del ala izquierda de la nariz y posteriormente una lesión destructiva y murió por una septicemia. Esta es la descripción clásica de una infección séptica posiblemente originada por un *E. Aureus* y no es la descripción de un caso de granulomatosis de Wegener.

El error histórico se empezó a generar a través del artículo de JP. Stewart<sup>320</sup> quien pertenecía a la Real Sociedad Médica de Edinburgo y publicó su artículo "Progressive lethal granulomatous ulceration of the nose" en la revista *Journal of Laryngology and Otology* fundada en 2 1887 por Morell Mackenzie y Norris Wolfenber en Londres. Stewart<sup>320</sup> revisó 10 casos de la literatura sobre lesiones destructivas de la línea media, informados en la literatura como el caso de Mc. Bride, 2 casos de Robert Wood<sup>331</sup> quien los describe en el *British Medical*

*Journal* en 1921 y acuñó el nombre de "malignant granuloma of the nose". Al revisar los datos clínicos patológicos y el material fotográfico de la publicación de Stewart<sup>320</sup> se observa claramente que son pacientes con sarcomas y linfomas de la línea media y no casos de granulomatosis de Wegener.

Fritz Klinge<sup>332</sup> un extraordinario médico Alemán, en 1929 y en 1933 aporta dos hechos históricos fundamentales, el primer hecho histórico es interesante ya que fue el primero en introducir el concepto de que un grupo de enfermedades sistémicas compromete el tejido conectivo, concepto revolucionario que en forma inteligente lo conoce Paul Klemperer, A.D. Pollack y George Baehr<sup>333</sup> del Hospital Monte Sinai de Nueva York, quienes, en 1942, introdujeron el concepto de enfermedades del colágeno, al referirse a enfermedades como la fiebre reumática, la artritis reumatoide, la poliarteritis nodosa, el lupus eritematoso generalizado, la esclerodermia y la dermatomiositis.

El segundo hecho histórico desarrollado por Fritz Klinge<sup>332</sup> fue la descripción del paciente que tenía lesiones granulomatosas en la línea media y una glomerulonefritis; las lesiones de arteritis que observó, él las asoció a la poliarteritis nodosa, que en ese momento histórico denominaba así a casi todos los casos con "arteritis". Consideramos este caso como el primero que se ajusta a la descripción de la granulomatosis de Wegener. Tres años después F. Wegener<sup>334-335</sup> del Instituto de Patología de la Universidad de Breslau en sus artículos clásicos, pero especialmente el publicado en 1939<sup>335</sup>, donde estudia tres pacientes y define esta entidad claramente como una enfermedad en la que se compromete la línea media e informa clásicamente el compromiso pulmonar y renal; la descripción clínico-patológica es exhaustiva y brillante. En la bibliografía de este artículo no se menciona a McBride<sup>329</sup> ni a Stewart<sup>320</sup>, pero si se menciona el artículo de Fritz Klinge<sup>332</sup>. Por esta descripción tan brillante, la enfermedad lleva el nombre de Granulomatosis de Wegener.

### Conclusiones

Al analizar los aspectos históricos de las vasculitis desde Hipócrates hasta Buerger, es decir hasta 1908, muchas patologías relacionadas con las vasculitis se



han descrito y esto ha pasado desapercibido para la mayoría de los médicos e investigadores médicos, ya que se empezó a analizar el concepto de aneurismas desde el siglo XVI hasta las descripciones de las vasculitis de vasos de pequeño, mediano y gran calibre. Sobresalen los estudios históricos de la panarteritis nodosa, la enfermedad de Buerger, pero también se logran las descripciones de las vasculitis de pequeños vasos como el síndrome de Henoch-Shönlein, el eritema elevatum diutinum, la enfermedad del suero, la vasculitis reumatoide; también se describe el eritema nodoso, las vasculitis nodulares y la enfermedad de Weber-Christian. Ya en 1830 se había descrito la enfermedad de Takayasu, que paso desapercibida en Europa y América.

También se describen la polimialgia reumática y la arteritis de células gigantes o arteritis temporal. Finalmente algunos síndromes de pseudovasculitis y la livedo reticularis se informan a finales del siglo XIX.

Es decir el siglo XIX fue un siglo interesante donde se describieron la mayoría de las vasculitis primarias y el siglo XX fue el siglo de la amplificación del crecimiento en el conocimiento de estas enfermedades, del diagnóstico y su tratamiento.

## Agradecimientos

Al Dr. Carlos Mantilla Profesor de la Clínica Mayo en Rochester por su excelente colaboración en la consecución de varios artículos y al Dr. Antonio Iglesias Rodríguez por su ayuda muy valiosa y su paciencia al recibir muchas llamadas para conseguir cada vez más información.

## Referencias

1. Galenus: De tumoribus praeter naturam, chap. 11, 16; in Kühn Opera omnia, vol. 7, pp. 725, 730.
2. Saporita A. De tumoribus praeter naturam, (Ravaud, Lyons 1624) Cited by Garrison. F. H. and Morton, L. T.: A medical bibliography; 3rd ed. (Deutsch, London 1970). No 2971, the manuscript is from 1554.
3. Wepfer J. J. Observationes anatomicae ex cadaveribus eorum, quos sustulit apoplexia, cum exercitatione de eius loco affecto (Suter, Schaffhausen 1658).
4. Brunner J. J. Memoria Wepferiana. Miscellanea curiosa sive Ephemeridum. Academiae imp. Leopoldinae. Decuria 3, ann. 3, appendix pp. 1696; 153-168.
5. Koelbing H. M. Some remarks on the history of arterial pathology. Path Microbiol 1975; 43: 85-92.

6. Haller A. Opuscula pathologica. Partim recusa partim inedita: quibus sectiones cadaverum morbosorum potissimum continentur. Accedunt experimenta de respiratioe. Lausannae, Bousquet, 1755.
7. Bichat M-F-X. Anatomie générale, appliquée a la physiologie et á la médecine. Vol. 2 Paris, Brosson, Gabon & lie, 1802.
8. Morgagni J. B. De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis (Remondini Venice 1761), epistle 26, para 9-10. English translation in Clendenig L. Souree book of medical history, 245-247 (Dover, New York 1960).
9. Hunter J. A Treatise on the Blood, Inflammation, and Gun-Shot Wounds. To which is prefixed a short account of the author's life by Everard Home. London, J. Richardson, 1794.
10. Frank. J. P. Grundsätze über die Behandlung der Krankheiten des Menschen. . . Erster Theil. Von den Fiebern, pp. 181-182 (Schwan & Götz, Mannheim 1794).
11. Broussais F-J-V. Historie des phlegmasies ou inflammations chroniques, fondée sur de nouvelles observations de clinique et d'anatomie pathologique. 2nd ed. Paris, Gabon & Crochard, 1816.
12. Bouillaud J. Traité clinique du rhumatisme articulaire: et de laloi de coincidence des inflammations du coeur avec cette maladie. Paris, J-B Bailliére, 1840.
13. Dictionnaire des sciences médicales, vol. 15 (panckoucke, Paris 1816), article Fievre (de Fournier de Pescay, F. and Vaidy JVF), pp. 246-250, Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales (directeur: A. Dechambre). Vol. 6 (Asselin & Masson, Paris 1867), article Artères, s III. Pathologie médicale, (by Cornil V.), p 277.
14. Lemaire. Des lésions du système artériel périphérique. Thèse, Paris, 1864.
15. Fernet. Du rhumatisme aigu et de ses diverses manifestations. Thèse, Paris 1865.
16. De Fajole, G. Deux observations de rhumatisme aigu. Gaz. des hôp., Paris, 1869; 39: 138.
17. Lelong. Étude sur l' artérite et la phlébite rhumatismales. Thèse, paris, 1869.
18. Lécorché. Des alterations athéromateuse des artères. Thèse agrégat, Paris, 1869 (Cited from Barié.)
19. Guéneau de Mussy. Cliniques médicales. 1874; I: 308. A. Delahaye, Paris.
20. Legroux. Artérite aiguë généralisée rhumatismales; thrombose de l'artère humerale, Soc. méd. des hôp. de Paris, 1884; I: 345.
21. Huchard H. Artérites chroniques et artério-sclérose, étiologie et pathogénie. Gaz. hebd. de méd., Paris 1892; 29: 302.
22. Hanot V. Considérations générales sur le rhumatisme articulaire aigu- Presse Méd. 1894; I: 141.
23. Brault. Les artérites. p. 104.
24. Astier AMJ. Étude critique de quelques observations d'artérites rhumatismales. Thèse, Bordeaux, 1897.
25. Blot P. Sur la non-existence l'artérite rhumatismale. Thèse, Lyon, 1898.
26. Besson M. Des artérites d'origine rhumatismale, Thèse, Lyon, 1900.
27. Queuille A. L'artérite rhumatismale aiguë. Thèse, Paris 1906.
28. Barié E. L'artérite aiguë rhumatismale. Presse Méd., 1905; I: 186.
29. Barié E. L'artérite rhumatismale. Paris Méd. 1913, II: 114.
30. Wiesel J, Löwy R. Die Erkrankungen d. peripheren Gefässe bei akuter und chronischer Kreislaufinsuffizienz. Wien. Klin. Wchnschr. 1919; 32: 1083.



31. Fahr T. Kurze Beiträge zur Frage der Nephrosklerose. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 1920; 44: 366.
32. Mallory FB. Principles of Pathologic Histology. P. 454, illustration 335. Philadelphia and London, 1914.
33. Matani AM. De aneurysmaticis praecordiorum morbis animadversiones juxta exemplar liburnium recusal. Livorne, JP Fantechi, 1761.
34. Michaelis JG. Aneurysmatum cordis disq. anat. med. Vol. 6. Halle, JC Hendel, 1785.
35. Pelletan PJ. Clinique chirurgicale, ou mémoires et observations de chirurgie clinique, et sur d'autres objets relatifs à l'art de guérir. Vol. 3. Paris, J-G Dentu, 1810.
36. Lie JT. The Canadian Rheumatism Association, 1991 Dunlop-Dottridge Lecture. Vasculitis, 1815 to 1991: Classification and diagnostic specificity. *J Rheumatol* 1992; 19: 83-89.
37. Matteson EL. A History of Idiopathic Vasculitis. Mayo Foundation for Medical Education and Research, 1999.
38. Rokitsansky K. Handbuch der pathologischen Anatomie. Wien, Braumiller & Seidel 1842.
39. Rokitsansky K. Ueber einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien. Denkschr Akad der Wissensch. Wien, Hof Staatsdruckerei. 1852; 4: 1.
40. Lobstein JF. Traité d'anatomie pathologique, vol. 2, pp. 550-553 (Levrault, Paris 1833).
41. Virchow R. Ueber die akute Entzündung der Arterien. *Virchows Arch Pathol Anat* 1847; 1: 272-288.
42. Virchow R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. In Vorlesungen über Pathologie. Vol. 1 Berlin, August Hirschwald, 1858.
43. Lebert H. Physiologie pathologique. vol 1 (Baillièrre, Paris 1845).
44. Vogel, J. Pathologische Anatomie des menschlichen Körpers, pp. 304/ 305, 352 (Voss, Leipzig 1845).
45. Hofer HU. Die Arteriosklerose in der pathologischen Anatomie des 19. Jahr-hunderts. Zürcher medizingeschichtliche Abhandlungen, neue Reihe No 99, p14 (juris, zürich 1974).
46. Hodgson J. A. Treatise on the Diseases of arteries and Veins, Containing the Pathology and Treatment of Aneurisms and Wounded Arteries. London, T Underwood, 1815.
47. Jones HW, Tocantins LM. The history of purpura hemorrhagica *Ann Med. Hist* 1933; 5: 349-364.
48. Dedekind A. L'étymologie du mot pourpre expliquée par les sciences naturelles. *Arch. de zool. Experim. et générale hist. Natur.* Paris 1896; 4: 481.
49. Hippocrates. De. intern. affectionibus. Sect. V, p. 558.
50. Coxe J R. The Writings of Hippocrates and Galen. Phila., 1846.
51. Aetius Amidenus. Aetii medici Graeci contractae ex veteribus medicinal tetrabiblos. Froben, 1549. Tetr. 2, Sermo, 1, cap. 129, p. 256.
52. Porchon A. Nouveau traité du pourpre, de la rougeôle et petite vérole, de leur nature et de leur remèdes. Paris. 1688.
53. Willan R. On Cutaneous Diseases. London. 1808, p. 452.
54. Bauer GG. De purpura hemorrhagica. Halae, 1824.
55. Amatus Lusitanus. Curationum medicinalum Centuriae quatuor. Basileae, 1556. Cent. III, Curat: 70, p. 286.
56. Eugalenus Severus. De morbo scorbuto liber. Hagae, 1658. Obs. 2 67 68.
57. Rivierius Laz. Praxis medica or the compleat practice of physick. All Englished by Nicolas Culpepper. London, 1658. p. 618.
58. Werlhof PG. Opera medica. Ed. By J. E. Wichmann, 1775, p. 748.
59. Hornung ALF. De purpura sine febre miliari. *Janal*, 1734.
60. Raymann JA. Petechiarum mendacium historia earumque a sinceris cifferentia. *Acta. Acad. Nat Curios.* 1752; 9: 87.
61. Schönlein JL. Allegemeine und specielle Pathologie und Therapie. St. Gallen, 1837; 2: 42.
62. Henoch E. Zusammenhang von purpura und Intestinalstorungen. *Berl. Klin Wehnschr.*, 5: 517, 1868.. Ueber eine eigenthumliche Form von purpura. *Ibid.*, II: 641, 1874..
63. Henoch E. Ueber purpura fulminans. *Berl. Klin. Wehnschr* 1887; 24: 8
64. Heberden W. Commentarii de Marlbaun. Historia et curatione. London, T. Payne, 1801.
65. Ollivier C. Développement spontané d'ecchymoses cutanées avec oedème aigu cou-s-cutané et gastro entérite; observation recueillie par le docteur Olliver (d'Angers). *Arch Gén Méd* 1827; 15: 206.
66. Henoch E. Vorlesungen über Kinderkrankheiten. 10th ed. Berlin, August Hirschwald, 1899, p. 839.
67. Osler W. Visceral lesions of purpura and allied conditions. *Br Med J* 1914; 1 517-525.
68. Frank E. Die essentielle Thrombopenie. (Konstitutionelle Púrpura; pseudo-Hämophilie.) *Berl klin Wehnschr* 1915; 52: 454-458.
69. Glanzmann E. Die Konception der anaphylaktoiden Purpura. *Jahrb Kinderh Berl* 1920; 91: 391-431.
70. Gairdner D. Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura). *Q J Med* 1948; 17: 95-122.
71. Reaves LE, Wasserman AJ. Takayasu's aortic arch syndrome: report of a case with associated hypoplasia of aorta and review of literature. *Angiology* 1964; 15: 280-282.
72. Deutsch V, Wexler L, Deutsch H. Takayasu arteritis. An angiographic study with remarks on ethnic distribution in Israel. *Am J Roentnol* 1974; 122: 13-28.
73. Davy J. Researches Physiological and Anatomical. London, Smith, Elder and company, 1839 and Philadelphia, A Waldie, 1840.
74. Savory WS. Case of a young woman in whom the main arteries of both upper extremities and of the left side of the neck were throughout completely obliterated. *Med Chir Tr London* 1856; 39: 205-219.
75. Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y. Takayasu's arteritis *Lancet* 2000; 356: 1023-1025.
76. Numano F, Kakuta T. Takayasu arteritis II: five doctors in the history of Takayasu arteritis. *Int J. Cardiol* 1996; 54 (suppl): s1-s10.
77. Takayasu M. Case with unusual changes of the central vessels in the retina. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1908; 12: 554-555 .
78. Judge DR, Currier DR, Gracie AW, Figley MM. Takayasu's arteritis and aortic arch syndrome. *Am J Med* 1962; 32: 379-392.
79. Eppinger H. Pathogenesis (Histogenesis und Aetiologie) der Aneurysmen einschliesslich des Aneurysma equiverminusum. *Arch. Klin chir* 1887; 35: 1-563.
80. Dickson WEC. Polyarteritis acuta nodosa and periarteritis nodosa. *J. Pathol Bact* 1908; 12: 31-57.



81. Kussmaul A, Maier R. Aneurysma verminosum hominis vorläufige Nachricht. *Deutsch Arch Klin Med* 1866; 1: 125-126.
82. Kussmaul A, Maier R. Ueber einen bisher nicht beschriebene eignthümliche Arterienkrankung (periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Deutsch Arch Klin Med* 1866; 1: 484-518.
83. Ferrari E. Ueber Polyarteritis acute (sogenante periarteritis nodosa) und ihre Beziehungen zur Polymyositis und Polyneuritis acuta. *Beitr pathol Anat allg pathol* 1903; 34: 350-386.
84. Beitzke H. Ueber einen Fall von arteritis nodosa. *Virchow Arch Pathol Anat* 1910; 199: 214-237.
85. Zeek PM. Periarteritis nodosa: critical review. *Am J Clin Pathol.* 1952; 22: 777-790.
86. Zeek PM. Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angiitis. *N Engl J Med.* 1953; 248: 764-772.
87. Zeek PM, Smith CC, Weeter JC. Studies on periarteritis nodosa differentiation between vascular lesions of periarteritis nodosa and of hypersitivity. *Am J. Pathol* 1949; 24: 889-917.
88. Fletcher HM: Ueber die sogenante Periarteritis Nodosa. *Beir pathol Anat allg Pathol* 1892; 11: 323-343.
89. Vezprémi D Jancsó M. Ueber einen fall von Periarteritis Nodosa. *Beitr pathol Anat allg Pathol* 1903; 34: 1-25.
90. Iglesias Gamarra A, Salazar M, Egea E, Vázquez G, Valle R. Análisis histórico de la vasculitis, su clasificación y su propuesta para su entendimiento. *Biomédica* 1993; 13: 38-56.
91. Lamb AR. Periarteritis nodosa: a clinical and pathological review of the disease, with a report of cases. *Arch Int Med* 1914; 14: 481-516.
92. Harris WH Friedrichs AV. The experimental production of periarteritis nodosa in the rabbit with a consideration of the specific causal excitant. *J: Exp. Med.* 1922; 36: 219-230.
93. Matteson EL. Polyarteritis nodosa and microscopic polyarteritis: translation of the original articles on classic polyarteritis nodosa by Adolf Kuddmaul and Rudolf Maier and microscopic polyarteritis nodosa by Friedrich Wohlwill. Rochester, Minnesota, Mayo Prees. 1998.
94. Matteson EL. History of early investigation in polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Research* 1999; 12: 294-302.
95. Matteson EL. Historical perspective of the classification of vasculitis. *Arthritis Care Research* 2000; 44: 122-127.
96. Matteson EL. Historical perspective of vasculitis: Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Current Rheumatology Reports* 2002; 4: 67-74.
97. Kussmaul A. Jugenderinnerungen eines alten Arztes, edn. Stuttgart: Adolf Bonz, 1899.
98. Meyer P. Ueber periarteriitis nodosa oder multiple Aneurysmen der mittleren und kleineren Arterien. *Virchows Arch Pathol Anat allg Pathol* 1878; 74: 277-319.
99. Lüpke F. Ueber periarteriitis Nodosa bei Axihirschen. *Verhandl Gesellsch inn Med.* 1906; 110-149.
100. Jaeger A. Die Periarteritis Nodosa. Eine vergleichend-pathologische Studie. *Virchows Arch Pathol Anat I* 1909; 71-90.
101. Gee S. Artiele XII. Cases of morbid anatomy: aneurysms of coronary arteries in a boy. *St Barth Hosp Rep* 1870; 7: 148.
102. Thompson H. Clinical lecture on a case of multiple aneurysms in the heart, the lungs, and cavity of the cranium. *Med Times Gazette* 1877; 2: 56-58.
103. Von Kahlden C. Ueber periarteritis nodosa. *Beitr Pathol Anat allg pathol* 1984; 15: 581.
104. Graf E. Ueber einen fall von periarteriitis nodosa mit multipler Aneurysma-Bildung. *Beitr pathol Anat allg Pathol* 1896; 19: 181-206.
105. Freund G. Zur Kenntniss der periarteritis nodosa. *Deutsch Arch Klin Med.* 1899; 62: 536-563.
106. Klotz OJ. Periarteritis nodosa. *Med Research* 1917; 37: 1-51.
107. Mönckeberg JG. Ueber periarteritis nodosa. *Beitr Pathol Anat allg Pathol* 1905; 38: 101-134
108. Ophüls W. Periarteritis acuta nodosa. *Arch Intern Med* 1923; 32: 870-898.
109. Zimmermann M. Ueber zwei Fälle von nekrosirender Enteritis bei Morbus Maculosus Werlhoffi. *Wagener's Archiv d Heikunde* 1874; 167.
110. Chvostek F, Weichselbaum A. Herdweise syphilitische Enderarteritis mit multipler Aneurysmenbildung. *Allgem. Wien med. Zeitung* 1877; 28: 257-260.
111. Rosenblath W. Ein Beitrag zur. Pathologie des Polyneuritis. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1897; 9.
112. Krzyszkowski. Periarteriitis nodosa. *Przegląd. Lekarski*, 1899.
113. Muller Ueber periarteritis nodosa. *Festschrift zur Feier des 50 jährigen Bestehens des Krankenhauses Dresden-Friedrichstadt* 1899.
114. Schmorl CH. Diskussionsbemerkung zum dem Referat über Aneurysma und Syphilis. *Verhd Deutsch path Gesellsch* 1903; 6: 203.
115. Schreiber K. Ueber polyarteritis Nodosa. *Inaug Diss, Königsberg*, 1904.
116. Versé M. Ueber Periarteritis nodosa. *München Med Wehnschr* 1905; 52: 1809.
117. Benedict H. Ueber Periarteritis Nodosa. *Ztschhr f. Klin. Med.* 1907; 64: 405.
118. Oberdofer H. Ueber Periarteritis Nodosa. *München Med. Wehnschr* 1907; 54: 2618.
119. Von Bomhard H. Periarteritis Nodosa als Folge einer Staphylokokkensepsis nach Angina. *Virch Arch. Bd.* 1908; 192: 305.
120. Benda C. Ueber die sogenante Periarteritis nodosa. *Berl. Klin. Wschr* 1908; 45: 353.
121. Hartc. Die meso-periarteriitis (periarteritis Bomhard Virchows Arch nodosa). *Berliner Klin. Wochnschr* 1908; 45: 1305-1308.
122. Schmidt JE. Ueber Periarteritis Nodosa. *Zieglers Beit z. Panth Anat. U. z allg* 1908; 13: 455.
123. Longcope WT. A case of periarteritis nodosa. *Bull. Ayer Clin. Lab. Penn. Hosp, Philadelphia* 1908; 5: 1.
124. Künne B. Ueber meso-periarteritis (Periarteritis nodosa). *Frank Ztschr. f. Path Wies* 1910; 5: 107.
125. Datnowski H. Ueber Periarteritis nodosa. *Inaugural Dissertation Berlin* 1909.
126. Moriani G. Sur la periarterite noveuse. *Arch Mal. Coeur* 1911; 14: 460.
127. Cooke JV. A case of periarteritis nodosa. *Proc Path Soc* 1911; 14: 134-136.
128. Lewis PA. Report of a case of periarteritis nodosa. *Proc Path Soc.* 1911; 14: 134.
129. Jonas H. Ueber Periarteritis nodosa. *München Med Wehnschr* 1912; 59: 1685.
130. Beattie JM, Douglas M. A case of Polyarteritis acuta nodosa. *J Path & Bact.* 1912; 17: 195.



131. Jennette JC, Falk RJ. Clinical and pathological classification of ANCA-associated vasculitis: what are the controversies? 6th International ANCA Workshop, June 28-July 1, 1995, Paris, pp 18-22.
132. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr, Masi AT, McShane DJ, Michel BA, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Introduction. Arthritis Rheum* 33: 1065-1067, 1990.
133. Wohlwill F. Ueber die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarteriitis nodosa. *Virchows Arch pathol Anat* 246: 377-411, 1923.
134. Ophüls W. Periarteriitis acuta nodosa. *Arch Intern Med* 32: 870-898, 1923.
135. Beitzke H. Ueber einen Fall von Arteriitis nodosa. *Virchows Arch pathol Anat* 199: 214-237, 1910.
136. von Haun F. Patho-histologische und experimentelle Untersuchungen über Periarteriitis nodosa. *Virchows Arch pathol Anat* 227: 90-104, 1920.
137. Slinger WN, Starck V. Cutaneous form of polyarteritis nodosa; report of a case. *Arch Dermatol Syph* 63: 461-468, 1951.
138. Díaz-Perez JL, Winkelmann RK. Cutaneous periarteriitis nodosa. *Arch Dermatol* 110: 407-414, 1974.
139. Davson J, Ball J, Platt R. Kidney in periarteriitis nodosa. *Q J Med* 17: 175-202, 1948.
140. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, McCluskey RT, Sinico RA, Rees AJ, van Es LA, Waldherr R, Wiik A. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-192, 1994.
141. Skegg R. Brand eines Fusses mit Verstopfung der Schenkel-Arterien. *Lond men Exam Sept 1850* (quoted from Schmidt's *Jahrbücher der In- und Ausländischen Gesammten Medicin* 1851; 70: 73-4).
142. Jaesche G. Einigers Über die Gliederabsetzung beim freiwilligen Absterben derselben. *Arch Klin Chir* 1865; 6: 694-711.
143. Larivière J de Bord 3 Sér I. 9: 463; Sept. I. 9: 463; Sept. 1866 (quoted from Schmidt's *der In- und Ausländischen Gesammten Medicin*. 1871; 149: 28-29).
144. Burow J. Spontan Gangran am Fusse. Amputation des Oberschenkels. Heilung. *Arch path Anat* 1867; 38: 569-571.
145. Baumgarten Sitzungsbericht des Königsberger Vereins. *Berl Klin* 1883; 20: 507.
146. Friedlander C. Über Arteriitis obliterans. *Zbl med Wiss* 1876; 14: 65-71.
147. Winiwarter F. Über eine eigenthümliche Form von Endarteritis und Endophlebitis mit Gangrän des Fusses. *Arch Klin Chir* 1878; 23: 202-226.
148. Billroth T. Über Spontane Gangrän. *Chirurg Klin Wien* 1871-1876: 512 (quoted from Tanaka N. *J Jpn Surg Soc* 1903; 5: 120-143).
149. Lie JT, Mann RJ, Ludwig J. The brothers von Winiwarter. Alexander (1848-1917) and Felix (1852-1931), and thromboangiitis obliterans. *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 802-807.
150. Shionoya S. Buerger's Disease. *Pathology Diagnosis and Treatment*. The University of Nagoya Press. Printed in JAPAN, 1990.
151. Winiwarter F. Der Widertand der Gefässwände im normalen Zustande und während der Entzündung. *Akademie (Wien)* 1873; 68: 30-34.
152. Winiwarter F. Bericht über Leistungen der Anstalt in der 30 Jahren ihres Bestandes. *Oberhollabrunn*. 1906: 27-35.
153. Israel J. Sitzungsbericht der deutschen Gesellschaft. *Berl Klin Wschr* 1882; 19: 705-706
154. Will A. Ein Fall von Gangrän an beiden oberen Extremitäten in Folge von Arteriitis obliterans. *Berl Klin Wschr* 1886; 23: 268-269.
155. Riedel Endarteriitis circumscrita des Art. Femoralis mit nachfolgender Gangrän des Beines bei einer 36 jährigen Frau. *Zbl Chir* 1888; 15: 554-556.
156. Haga E. Spontaneous gangrene in Japan. *J Tokio Med. Ass* 1889; 3: 419-422, 560-565, 630-633, 1217-1221, 1346-1353 (in Japanese).
157. Zoege-Manteuffel W. Überbre angiosclerotische Gangrän. *Arch Klin Chir* 1891; 42: 569-574
158. Braun. Sitzungsbericht. *Verhdsch Geschir* 1891; 20: 166-172.
159. Widenmann A. Zur Entstehung und Behandlung der Gangrän der Extremitäten. *Beitr Klin Chir* 1892; 9: 218-232.
160. Weiss E. Untersuchungen übere die spontane Ganrän der Extremitäten und ihre Abhängigkeit von Gefässerkrankungen. *Dtsch Z Chir* 1895; 40: 1-42.
161. Zoege-Manteuffel W. Über die Ursachen des Gefässverschlusses bei Gangrän. *Dtsch Z Chir* 1898; 47: 463-475.
162. Borchard. Beiträge zur primären Endarteriitis obliterans *Dtsch Z Chir* 1897; 131-178
163. Watsuji H Kuroiwa F. Darteriitis obliterans in spontaneous gangrene. *Tokio Med New J* 1069: 2529-34, 2632-37 (in Japanese).
164. Stenberg C. Endarteriitis und Endophlebitis obliterans und ihr Verhältnis zur Spontan Gnargrän *Arch path Anat* 1900; 161: 199-252.
165. Bunge. Zur pathogenese und Therapie der verschiedenen formen der Gangrän den unteren Extremitäten. *Arch Klin Chir* 1900; 62: 179-187.
166. Tanaka U, Tanaka K. Histologic changes of the arteries in spontaneous gangrene. *Chugai Med J* 1901; 516: 1225-1233 (in Japanese).
167. Kojima U. Spontaneous gangrene. *Chigai Med J* 1903; 552: 361-43 (in Japanese).
168. Tanaka N. Spontaneous gangrene. *J Jpn Surg Soc* 1903; 3: 120-143 (in Japanese).
169. Katsura S. Vascular changes in spontaneous gangrene J. *Jpn Surg Soc*. 1903; 144: 202.
170. Thoma R. Über die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutumlaufes. Die Rückwirkung des Verschlusses der Nabelarterien und des arteriösen Ganges auf die Structur der Aortenwand. *Arch Anat* 1883; 93: 443-505.
171. Buerger L. Thrombo-angiitis obliterans: A study leading presenile spontaneous gangrene. *Am J Med Sci* 1908; 136: 567-580.
172. Buerger L. The association of migrating thrombophlebitis with throboangiitis. *Internat Clin* 1909; 19: 84-105.
173. Buerger L. The veins in thromboangiitis obliterans with particular reference to arteriovenous anastomosis as a cure for the condition. *JAMA* 1909; 52: 1319-25.



174. Buerger L, Kaliski DJ. Complement tests in thromboangiitis obliterans. *Med Rec* 1910; 78: 665-669.
175. Buerger L. Is thromboangiitis obliterans an infectious disease? *Surg Gynecol Obstet* 1914; 19: 582-8.
176. Buerger L. Recent studies in the pathology of thromboangiitis obliterans. *J Med Res* 1914; 26: 181-194.
177. Buerger L. Concerning vasomotor and trophic disturbances of upper extremities; with particular reference to thromboangiitis obliterans. *Am J Med Sci* 1915; 149: 210-229.
178. Buerger L. The pathological and clinical aspects of thromboangiitis obliterans. *Am J Med Sci* 1917; 154: 319-329.
179. Buerger L. The pathology of thromboangiitis obliterans. *Med Rec* 1920; 97: 431-437.
180. Buerger L. The circulatory disturbances of the extremities: including gangrene, vasomotor and trophic disorders. Philadelphia: WB Saunders company 1924.
181. Buerger L. Symptomatology of the diseases the vessels of the extremities in the light of their pathology. *Am Clin Med* 1925; 4: 54-61.
182. Buerger L. Thrombo-angiitis obliterans: experimental reproduction of lesions. *Arch Path* 1929; 7: 381-390.
183. Buerger L. Thrombo-angiitis obliterans: concepts of pathogenesis and pathology. *J Internat Chir* 1939; 4: 399-426.
184. Meyer W. Etiology of thromboangiitis obliterans (Buerger). *JAMA* 1918; 71: 1268.
185. Radeliffe-Crocker H, Williams C. Erythema elevatum diutinum. *Br J Dermatol* 1894; 6: 1.
186. Hutchinson J. On two remarkable cases of symmetrical purple congestion of the skin in patches, with induration. *Br J Dermatol* 1888; 1: 10.
187. Bury JS. A case of erythema with remarkable nodular thickening and induration of the skin associated with intermittent albuminuria. *Illus Med News* 1889; 3: 145.
188. Della-Favara GB. Erythema elevatum diutinum and granuloma annulare. *Dermatol Z* 1910; 17: 541.
189. Weidman FD, Besancon JH. Erythema elevatum diutinum: Role of streptococci, relationship to other rheumatic dermatoses. *Arch Dermatol Syphilol* 1929; 20: 593.
190. Hutchinson J. Diseases of the arteries. On a peculiar form of thrombotic arteritis of the aged which is sometimes productive of gangrene. *Arch Surg* 1890; 1: 323-329.
191. Horton BT, Magath TB, Brown GE. Undescribed form of arteritis of temporal vessels. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1932; 7: 700-701.
192. Horton BT, Magath TB. Arteritis of the temporal vessels: report of 7 cases. *Staff Meet Mayo Clin* 1937; 12: 548-559.
193. Arthus M, Breton M. Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum. *Compt rend Soc de Biol* 1903; 55: 1478-1480.
194. Klinge F. Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie) der Gelenke: experimentelle pathologisch-anatomische Studie zur Pathogenese des Gelenkrheumatismus. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path* 1930; 83: 185-216.
195. Vaubel E. Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebshypergie) des Bindegewebes (II. Teil) *Beitr. Anat* 1932; 89: 374-418.
196. Rösle R. Zum Formkreis der rheumatischen Gefässentzündungen. *Arch. path. Anat* 1933; 288: 780-832.
197. Von Glahn WC, Pappenheimer AM. Specific lesions of peripheral blood vessel in rheumatism. *Am J Path* 1926; 2: 235-249.
198. Klemperer P, Otani S. Malignant nephrosclerosis (Fahr). *Arch Path* 1931; 11: 60-117.
199. Child CG. Observations on pathological changes following hypertension produced by constriction of renal artery. *J Exper Med* 1938; 67: 521-528.
200. Willens SL, Sproul EE. Spontaneous cardiovascular disease in rat: lesions of vascular system. *Am J Path* 1938; 14: 201-216.
201. Wilson C, Byron FB. Renal changes in malignant hypertension: experimental evidence. *Lancet* 1939; 1: 136-139.
202. Rich AR, Gregory JE. The experimental demonstration that periarteritis nodosa is manifestation of hypersensitivity. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1943; 72: 65-88.
203. Rich AR. Role of hypersensitivity in periarteritis nodosa as indicated by 7 cases developing during serum sickness and sulfonamide therapy. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1942; 71: 123-140.
204. Rich AR, Gregory JE. Further experimental cardiac lesions of rheumatic type produced by anaphylactic hypersensitivity. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1944; 75: 115-134.
205. Vasquez JJ, Dixon FJ. Immunohistochemical analysis of the lesions associated with "fibrinoid change". *Arch Path* 1958; 66: 504-516.
206. Berclere A, Chambon, Menard. Étude expérimentale des accidents psotsérothérapeutiques. *Annales de L'Institut Pasteur* 1896; 10: 567-572.
207. Von Pirquet C, Schick B. Die Serum Krankheit. Leipzig, 1905.
208. Hawn CV, Janeway CA. Histological and serological sequences in experimental hypersensitivity. *J Exper Med* 1947; 85: 571-590.
209. Fox MJ. Relation of incidence of human and animal serum disease. *J Infect Dis* 1937; 61: 341-344.
210. Germuth FC Jr. Comparative histologic and immunologic study in rabbits of hypersensitivity of the serum sickness type. *J Exp Med* 1952; 97: 257-282.
211. Germuth FG, Pollack AD. The production of lesions of serum sickness in animals by the passive transfer of antibody in the presence of antigen. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1958; 104: 245-263.
212. Dixon FJ, Vásquez JJ, Weigle WO, Cochrane CG. Pathogenesis of serum sickness. *Arch pathol* 1958; 65: 18-28.
213. Dixon FJ, Feldman JD, Vasquez JJ. Experimental glomerulonephritis: The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1961; 113: 899-920.
214. Dixon FJ. The antigen-antibody complexes in disease. *Harvey Lect* 1963; 58: 21-52.
215. Karsner HT. Acute Inflammation of the Arteries. American Lecture Series No. 6. Edited by Paul R. Cannon. Charles C. Thomas. Publisher Springfield. Illinois USA.
216. Willan R. On cutaneous diseases. London 1807.
217. Hebra F. Exsudative Dermatosen. *Handb Spez Path u Therap (Virchow)* 1860.
218. Uffelmann J. Über eine ominöse, in der Haut sich localisierende des kindlichen Alters. *Deutsches Arch. f. Klin. med.* 1872; 10: 454-457.
219. Uffelmann J. Über die ominöse Form des Erythema nodosum. *Deutsches Arch f Klin Med* 1876; 18: 313-317.
220. Oehme W. Über Erythema nodosum und seine Beziehung zur Tuberkulosis. *Arch f Kinderh* 1877; 18: 426-433.



221. Isager K. Nogle track af tuberkulosens optraeden paa landet. Aarhus. 1901.
222. Pons. J. Erythème nouveau d'origine tuberculeuse. Thèse Lyon. 1905.
223. Marfan AB. Erythème nouveau et tuberculose. Presse Méd 1909; 17: 457-461.
224. Andersen K. Nogen bemaerkninger av erythema nodosum, specielt med hensyn paa dets sammenhæng med tuberculose. Med Rev 1909; 26: 392-395.
225. Poncet A. Erythème nouveau et tuberculose. Presse Méd 1909; 57: 507-510.
226. Poncet A. Leriche R. Le rhumatisme tuberculeux. Paris 1909.
227. Landouzy L. Erythème nouveau et septicémie à bacilles de Koch. Presse Méd. 1913; 94: 941-945.
228. Schulthess H. Statistischer Beitrag zur Kenntnis des Erythema nodosum. Cor. Bl. f. schweiz. Aerzte 1894; 24: 537.
229. Jadassohn J. Erythema exsudativum multiforme und nodosum. Ergebn. d. allg. Path. U. Path. Anat. 1897; 4: 747-752.
230. Paulouch F. Erythème nouveau chez les enfants. Arch de Méd d enf 1901; 4: 590-593.
231. Lendon AA. Nodal Fever. Brit. Méd. J. 1925; 1: 651-657.
232. Symes J. O. Erythema nodosum and rheumatism. Lancet 1907; 1: 207-210.
233. Moussous A. Contagiosité de l'érythème nouveau. Arch de Méd d. enf 1901; 4: 385-388.
234. Guéissaz E. L'érythème nouveau. Thèse, Lausanne 1921.
235. Schapiro. B. Über Beziehungen zwischen Erythema nodosum und Tuberculose. Schweiz med. Wehnschr. 1921; 2: 797-802.
236. Comby J. L'érythème nouveau chez les enfants. Progrès méd 1922; 633.
237. Faerber E. Boddin M. Erythema nodosum und Tuberculose. Jahrb f Kinderh 1924; 106: 293-297.
238. Peer E. Zur Ätiologie des erythema nodosum. Schweiz Med Wehnschr 1926; 7: 682-687.
239. Tachau P. Erythema exsudativum multiforme und nodosum. In Jadassohn Handbuch der Haut- u. Geschlechtsk. 1928; 6: 584-589.
240. Chauffard A, Troisier J. Erythème nouveau experimental par injection intra-dermique de tuberculine. Bull Et mén Soc méd. de hóp de Paris 1909; 27: 7-10.
241. Marfan A B. Erythème nouveau et tuberculose. Presse méd 1909; 17: 457.
242. Pollak R. Erythema nodosum und Tuberculose. Wien. Klin Wehnschr 1912; 25: 1223-1230.
243. Fornara P. Le problème de l'érythème nouveau. Rev. Franç. De pédiat 1930; 6: 723-729.
244. Rille JH. Welche Ätiologie besitzt Erythema nodosum die grösste Wahrscheinlichkeit. Dermat Wehnschr 1934; 98: 635-639.
245. Stuhmer M. A. Contributions cliniques à l'étude de l'érythème nouveau. Bull Soc franç de dermat et syph 1938; 45: 1240-1243.
246. Hüllstrung H. Neuere Anschauungen über Ätiologie und Pathogenese des Erythema nodosum. Med. Klin. 1939; 35: 805-814.
247. Wallgren A. Epidemisches Auftreten von Erythema nodosum. Beitr. z. Klin. d. Tuberk 1922; 53: 143-147.
248. Keil H. Erythema nodosum. JAMA 1939; 112: 763-769.
249. Westergren A, Berggren H. Odontologisk revision i tuberkulosfall och internmedicinska sjukdomar samt vid knölrös. Odontologisk Tidskrift 1945; 363.
250. Bouilland J. B. Traité clinique du rhumatisme articulaire. Paris 1840.
251. Troussseau A. Erythema nodosum. Med. Klin. d. Hôtel-Dieu. Paris, 1866.
252. Mackenzie S. On Erythema nodosum, specially dealing with its connection with rheumatism. Brit Méd J 1886; 1: 747-760.
253. Boeck C. Erythema nodosum og Angina. Det norske medicinske selskaps forhandl 1877; 6.
254. Boeck C. Nature and relations of erythema multiforme group. Third Int Congr of Dermat. London 1896; 621.
255. Braunsgaard E. Bidrag till belystning av de hæmatogene till dermatitens, særlig erythema nodosums pathogenes. Norsk magasin. F. Lægevid 1913; 74: 289-293.
256. Herzheimer K, Hofmann E. Erythema nodosum. Die Hautkrankheiten. S. Kaver. Berlin 1933.
257. Collis WRF. A new conception of the aetiology of erythema nodosum. Quart J Med 1939; 1: 141.
258. Coburn AF, Moore L. V. Experimental induction of Erythema nodosum. J Clin Investigation 1936; 15: 509-519.
259. Perry C. B. The aetiology of Erythema nodosum. Brit Méd J 1944; 2: 843-848.
260. Spink W. Pathogenesis of erythema nodosum; with special reference to tuberculosis, streptococcal infection and rheumatic fever. Arch Int Med 1947; 59: 65-70.
261. Lofgren S. Betydelsen av icke-tuberkulös infektion för etiologi och prognos vid erythema nodosum. Nord Med 1943; 19: 1440-1448.
262. Lofgren S. Erythema nodosum following treatment with sulfanilamide compounds. Acta Med Scandinav 1945; 122: 177-182.
263. Lofgren S. Erythema nodosum. Studies on etiology and pathogenesis in 187 adult cases. Acta Med Scandinav 1946; 122: 174-160.
264. Todd E W. Antigenic Streptococcal Hemolysin. J. Exper Med. 1932; 55: 267-272.
265. Todd E W. Antihemolysin titres in hemolysin streptococcal infections and their significance in rheumatic fever. Brit J. Exp Path 1932; 13: 248-258.
266. Bazin E. Leçons théoriques et cliniques sur la Scrofule. ed Paris, Adrien Delahaye 1861; 146-301.
267. Bazin E. Leçons théoriques et cliniques sur les Affections Cutanées nature Arthritique et Dartreuse. Paris, Adrien Delahaye 1860.
268. Hardy A. Traité pratique et descriptif des maladies de la peau. Paris Baillière 1886.
269. Colcott-Fox E. On the Erythème Induré des scrofuleux of Bazin. British J Dermatology 1893; 2: 225-236.
270. Colcott-Fox E. On the Erythème Induré des scrofuleux of Bazin. British J Dermatology 1893; 5: 293-297.
271. Pautet LM. Tuberculose nodulaire dermique à petits nodules, les tuberculides éléveuses. In Darier, J, and others: Nouvelle pratique dermatologique, Paris, Masson & Cie, 1936; 3: chapter 2, pp. 643-652.
272. Volk R. Tuberculose der Haut. In Jadassohn J: Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten, Julius Springer 1931; 368.
273. Gans O. Tuberculosis cutis indurativa. In Histologie der Haut-erkrankungen hinsichtlich ihrer Entstehung und ihres Ablaufs. Berlin, Julius Springer 1925; 463-478.
274. Kyrle J. Vorlesungen über Histobiologie der menschlichen Haut und ihrer Erkrankungen, Berlin, Julius Springer 1952; 181-186.



275. Montgomery H, O'leraly PA, Barker NW. Nodular Vascular diseases of the legs. Erythema Induratum and allied conditions. JAMA 1945; 128: 335-341.
276. Audry C. Etude de la lésion de l'érythème indure (de Bazin) sur la notion du lymphastime. Ann de dermat et syph 1898; 29: 209-214.
277. Galloway JI. Discessión. Brit J Dermat 1899; 11: 206-207.
278. Whitfield A. On the Nature of the Disease Known as Erythema Induratum Scrofulosorum Am. J. M. Sc. 1901; 122: 828-834.
279. Whitfield A. Further Contribution to Our Knowledge of Erythema Induratumo ibid. 1905; 17: 241-247.
280. Whitfield A. On multiple Inflammatory Nodules of the Hypoderm, ibid. 1902; 21: 1-12.
281. Pick Walther. Erythema nodosum perstans, Arch f Dermat U Nodosum ibid 1904; 72: 361-372.
282. Ormsby O S. Erythema Induratum. In: Practical Treatise on Diseases of the Skin, for the Use of Students and Practitioners, Philadelphia, Lea & Febiger, 1915; 712-715.
283. Michelson HE. Inflammatory nodose of the lower leg. AMA. Archives Dermatol Syph 1952; 53: 327-332.
284. Pfeifer V. Ueber einen Fall von herdweiser Atrophie des subcutanen Fettgewebes. Deutsches Arch F Klin Med 1829; 50: 438.
285. Gilchrist TC, Kentron LW. A unique case of atrophy of fatty layer skin preceded the ingestion of the fat large phagocytic cells, macrophages. Johns Hopkins Hosps Bull 1916; 27: 291.
286. Weber FP, Gray AMH. Chronic relapsing polydermatomyositis with predominant involvement of the subcutaneous fat (Panniculitis). British J Dermatology Syph 1924; 36: 544-560.
287. Weber FP. A case of relapsing non-suppurative nodular panniculitis, phagocytosis of fat cells by macrophages. Br J. Dermatol 1925; 37: 301.
288. Weber FP. A further note on relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis. BR J Dermatol 1935; 47: 230.
289. Christian HA. Relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis Arch Int Med 1928; 42: 338.
290. Bailey RJ. Relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis (Weber-Christian Disease). JAMA 1937; 109: 1419-1425.
291. Cummins LJ Lever WF. Relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis (Weber-Christian Disease). Arch Dermat Syph 1938; 38: 415-422.
292. Tilden LL, Gosthalk HC, Avakian EV. Relapsing febrile non-suppurative panniculitis. Report of cases. Arch Derm Syph 1940; 41: 681-689.
293. Shaffer B. Liquefying nodular panniculitis. Report of a case. Arch Dermat Syph 1938; 38: 535-544.
294. Bruce W. Senile rheumatic gout. Br Med J 1888; 2: 811-813.
295. Barber HS. Myalgic syndrome whit constitutional effects polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis 1957; 16: 230-237.
296. Paulley JW, Hughes JP. Giant-cell arteritis, or arteritis of the aged. Br Med J 2: 1562-1567, 1960.
297. Read RC. Systemic effects of smoking. Am J Surg 1984; 184: 706-711.
298. Greenhalgh R. Smoking and arterial disease London: Pitman medical 1981.
299. U. S Departament of Health & Human Services. The health consequences of smoking: cardiovascular diseases. A report of the surgeon General's office on smoking of health. Rockville MD (PHS)1938; 84: 204 .
300. Hammond EC, Hom D. Smoking and death rates-report of forty-four month of follow-up of 187. 783 men: total mortality. JAMA 1958; 166: 115-126.
301. Hammond EC, Hom D. Smoking and death rates-report on forty-four months of follow-up of 187. 783 men. II. Death rates by cause. JAMA 1958; 166: 1294-1308
302. Classen JN. Neurothropic arthropathy with ulceration. Ann Surgery 1964; 159: 891-895.
303. Mott V. A Case of circular callous ulcer on the botton of foot. Med and surg Reg. N. Y. 1818; 1: 129-133.
304. Nealon. Affection singulière de os du pied. Gaz. De Hop. Paris 1852; 25: 129-133.
305. Vesignie. Sur un affection singulière des os du pied. Gaz. De Hóp. Paris 1852; 25: 13-16.
306. Duplay ,Morat . Recherches sur la nature et la pathegénie du perforant plantaire. Arch. Génér. De Medicine, 1873; 257.
307. Treves F. Treatment of perforating ulcers of the feet. Lancet 1884; 2: 949.
308. Kirmisson E. Du mal perforant chez les diabétique. Arch Generales de Medicine, January 1885.
309. Bouchard C. Sur la perte des réflexes tedineux dans le diabète scaré. Progre's Med. 1884; 12: 819-823.
310. Althaus J. Sclerosis of the spinal paralysis, and other system diseases of the spinal cord: Their pathology, symptoms, diagnosis and treatment. London, Longmans, Green and something is missing here 1885; 278-286.
311. Pitres GJ. Vaillard L. Des neuritis périphériques: chez les tuberculeux. Reu Med. 1886; 6: 193-196.
312. Bannatyne GA. Rheumatoid Arthritis: pathology, morbid anatomy, and treatment Ed. Bristol, John Wrigth & Sons, 1898; p72.
313. Freund HA, Steiner G, Leichtentritt B, Price AE. Bristol, peripheral nerve sin chronic atrophic arthritis. Am J Pathol 1924; 18: 865-874.
314. Ball J. Rheumantoid arthritis and polyarteritis nodosa. Ann Rheum Dis 1954; 13: 277-282.
315. Hart FD, Golding JR, Mackenzie DH. Neuropathy in rheumatoid disease. Ann Rheum Dis 1957; 16: 471-476.
316. Ferguson RH, Slocumb CH. Peripheral neuropathy in rheumatoid disease. Bull Rheum Dis 1961; 11: 251-254.
317. Isenflamm JF, Doerffler JF. De vasis nervorum. Erlangen, 1768.
318. Eichorst H. Neuritis acutica progresiva. Arch pathol Anat 1887; 69: 265-270.
319. Lorenz H. Beitrag Zur Kenntniss der multiplen degenerativen neuritis. Z. Klin Med 1891; 18: 493-496.
320. Meyer P. S Ueber die klinische Erkenntnis der Periarthritis nodosa und ihre pathologisch-anatomischen Grundlagen Ber. Klin Wochenschr 1921; 58: 473-476.
321. Panum PL. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie. Virchows Arch pathol Anat 1862; 25: 308-310.
322. Flory CM. Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic athromatous plaques. Am J Pathology 1945; 21: 549-563.
323. Champion RH. Livedo reticularies. Br J Dermatol 1965; 77: 167-179.
324. Copeman PWM. Livedo reticularies. Br. J Denmatol 1975; 93: 519-529.
325. Renaut J. Dict encyclopéd des sei med. 1883; 28: 158-162.



326. Unna P. G. Die Histopathologie der Hautkrankheiten. In Orth. Lehrb. der spez. Pathol. Anat. Berlin 1894, Ergänzt. Band II: 116.
327. Spalteholz W. Handbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten. ed. J. Jadassohn Berlin, Springer 1927.
328. Van Lohuizen CHG. Cutis marmorata telangiectatica congenita. Acta Dermatol Vener 1922; 3: 202-206.
329. McBride P. Photographs of a case of rapid destruction of nose and face. Laryngology 1897; 12: 64-66.
330. Stewart JP. Progressive lethal granulomatous ulceration of the nose. Laryngology and Otology 1933; 657-677.
331. Woods R. Malignant granuloma of the nose. Brit Med 1921; 2: 65-71.
332. Klinge F. Der Rheumatismus: pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem. Ergebn allg Pathol pathol Anat 1933; 27: 243-254.
333. Klemperer P, Pollack AD, Bachr G. Diffuse collagen disease: acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. JAMA 1942; 119: 331-342.
334. Wegener F. Über generalisiert, septische Gefässerkrankungen. Verhandl deutsch. Path Gesellsch 1936: 29: 202-207.
335. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems. Beit path Anat 1939; 102: 36-56.