

**ALGUNS ASPECTES BIOPATOLÒGICS DEL TEIXIT  
CONJUNTIU CUTANI**

Comunicació presentada el dia 18 de febrer de 1965 pel doctor

**JOSEP CABRÉ i PIERA**

Catedràtic de Dermatologia i Venereologia a la Facultat de Medicina de Cadis

El coneixement, cada vegada més profund, de la morfologia de les diferents parts constitutives del teixit conjuntiu, ha permès d'entreveure diverses facetes d'una patologia que, bé que coneguda de fa temps, prengué una noció ben definida i individualitzada amb PAUTRIER. *A posteriori* han estat creades, des del punt de vista exclusivament clínic, un grup de malalties anomenades collagenosis, que, veritablement, a la llum dels coneixements actuals ofereixen escassos punts comuns, entitats clíniques que el mateix PAUTRIER prefereix d'incloure sota el terme més ampli i adequat de malalties del conjuntiu.

Cal recordar, abans d'iniciar aquest comentari, certs fets clàssicament coneguts de la dinàmica del teixit conjuntiu per a comprendre aquesta fenomenologia. L'opinió de SCHADE (1920) que el teixit conjuntiu no era solament un teixit de farciment dotat exclusivament de funcions mecàniques, sinó que és essencial per a tota la complexa vida metabòlica, ha estat confirmada per investigacions ulteriors. Tant a la pell com a d'altres territoris de l'organisme, cal considerar les components cel·lular i fibrillar del conjuntiu com un sistema unitari. Les fibres i el material que les envolta denominat des de WECKAUER (1836) substància fonamental, formen una unitat amb interaccions mútues.

Si entre totes les possibilitats que ofereix la rica patologia del conjuntiu, hom hagués de cercar una unitat-patró per a centrar tant des del punt de vista morfològic com biopatològic tota discussió sobre aquest tema, caldria recórrer a l'esclerodèrmia, tant progressiva com circumscrita, i més concretament al seu substrat anatòmic, en aquest cas el fenomen «esclerodèrmia», àdhuc a la tendència a l'esclerosi.

Com ho fa KORTING de manera clara i senzilla, podem formular que en el fenomen «esclerodèrmia» la dinàmica biopatològica consisteix en una desviació variable segons l'estadi evolutiu de la relació normal entre fibres conjuntives i substància fonamental interfibrillar, o de manera més expressiva, d'un trastorn de la relació entre hidroxiprolina i hexosamines. Fins avui no es coneix cap causa evident i específica d'aquest procés. Les concepcions basades en trastorns metabòlics, com el de l'eliminació exagerada de l'àcid 2-5 dihidroxipirúvic (NISHIMURA), o la basada en l'eliminació de l'àcid 5 hidroxi-indol acètic (TUFFANELLI), no han estat confir-

mades pels altres autors. La hipòtesi que es pogués tractar d'una alteració del metabolisme del triptòfan tampoc no ha estat convincent. Les investigacions realitzades per atribuir l'esclerodèrmia a la formació d'autoanticossos enfront del col·lagen han estat negatives (FISHER i RODNAN). BREHM en l'anàlisi immunelectroforètica del sèrum, segons tècnica de GRABAR, no troba cap anomalia. Si totes aquestes noves vies d'investigació ajuden amb escassa eficiència a esclarir aquest problema del fenomen «esclerodèrmia», considerem les possibilitats d'anàlisi que ofereix en aquest cas un estudi detallat de l'estructura.

Una sèrie de tècniques histoquímiques ens permeten d'analitzar, de manera prou precisa, la component «hexosamina» de la ja esmentada i senzilla equació. L'augment d'aquesta fracció en la fase inicial de la unitat «esclerodèrmia», el poguérem evidenciar, entre altres casos, en un de molt excepcional d'esclerodèrmia nodular (CABRÉ i LANDES, 1959), i és clàssic per als altres autors.

L'altra component, especialment les fibres col·làgenes, estudiada al microscopi electrònic, presenta un aspecte normal en totes les seves estructures, si exceptuem la presència molt sovint d'un nombre bastant elevat de fibres col·làgenes més fines i més punxegudes, com ho han comprovat, entre altres, KEECH, KORTING, etc.... en diferents malalties d'expressió conjunta. Deixant l'esclerodèrmia, que hem utilitzat de patró introductiu i de la qual tractem en un altre lloc, comentarem ací els resultats d'investigacions histoquímiques i ultraestructurals realitzades en casos de dermatosi que poden ésser incloses en el veïnatge d'aquest gran grup.

#### MATERIAL I MÈTODES

*Material:* Han estat estudiades peces obtingudes per extirpació biòpsia practicades en 1 malalta de Mixedema circumscrit pretibial (*M.C.P.*), 2 malalts de Mucinosi papulosa (*M.p.*), 1 malalta d'Anetodèrmia tipus Schwenninger-Buzzi (*A. Sch.B.*), i 2 malaltes de Lliquen escleroatrófic (*L.escl.atr.*).

*Mètode:* Les tècniques utilitzades són indicades amb detall en publicacions personals anteriors (CABRÉ, 1962; KORTING, CABRÉ i HOLZMANN, 1964; i FORSSMANN, HOLZMANN i CABRÉ, 1964).

#### COMENTARI

Comentem en primer lloc les alteracions en els casos de *mucinosi* estudiats. Els resultats de les investigacions histoquímiques personals els esquematitzem a la Taula I. El substrat biopatològic consisteix en l'acumulació de mucina entre els feixos de col·lagen; es tracta, doncs, d'autèntics mixedemes des del punt de vista patològic. Tant en el mixedema

circumscribit pretibial (*M.C.P.*) com en la mucinosi papulosa (*M.p.*) observem en les preparacions tenyides amb blau policrom de metilè, blau de toluïdina i violeta de cresil una xarxa metacromàtica distribuïda entre les fibres col·làgenes. Si utilitzem un tractament previ amb hialuronidasa, aquesta xarxa desapareix parcialment. Amb la tècnica de Hotchkiss-Mac Manus o P.A.S. comprovem els fets coneguts en els espais intercellulars epidèrmics i a nivell de la membrana basal (STOUGHTON i WELLS, DUPRE, BRAUN-FALCO). Per a l'estudi dels focus edematosos i metacromàtics aquesta reacció no dóna resultats massa satisfactoris. El tractament previ dels talls amb amilasa no dóna alteracions massa significatives. El blau alcià i el blau astra, així com el mètode de Runge, Ebner i Lindenschmidt i el de Pioch, permeten d'evidenciar una xarxa intensament acolorida de blau situat al mateix lloc de la xarxa metacromàtica. Aquest material és tenyit de color blau brillant, amb la modificació de Mueller, de la coloració de Hale. Els talls tractats pel Hale-P.A.S., segons RITTER i OLESON, així com pel Hale-Van Gieson, segons indicacions de PROBST, ens permeten d'obtenir idèntics resultats. La reacció a la ninhidrina-Schiff, segons mètode de Yasuma i Ichikawa, és també positiva per a aquesta xarxa, la seva interpretació essent molt més delicada.

Aquests resultats ens permeten una interpretació, deixant a part els resultats variables obtinguts amb el mucicarmi, tècnica de fonament his-

TAULA I

	M. C. P. T.	M. p.
Mucicarmi . . . . .	+	++
Blau policrom de metilè . . . . .	++	++
Blau amb hialuronidasa . . . . .	+.-	+.-
Blau de toluïdina . . . . .	++	++
Blau amb hialuronidasa . . . . .	+.-	+.-
Kresylviolet . . . . .	++	++
Kresylviolet amb hialuronidasa . . . . .	φ	φ ±
P. A. S. . . . .	φ	φ
P. A. S. — Blau alcià . . . . .	+++	+++
Blau alcià . . . . .	+++	+++
Blau astra . . . . .	+++	+++
Blau astra — P. A. S. . . . .	+++	+++
Hale . . . . .	+++	+++
Hale — P. A. S. . . . .	+++	+++
Ninhidrina-Schiff. . . . .	+	+++

Investigacions histoquímiques dels casos de mucinosi inclosos en aquest estudi

toquímic desconegut. Els tests metacromàtics i la resposta a l'acció de la hialuronidasa demostren l'existència dins aquesta massa d'àcid hialurònic i d'àcid condroitinsulfúric del tipus B (dermatansulfat). La reacció amb blau alcià, blau astra i el mètode de Hale confirmen aquest fet. La posi-

tivitat del *test* de Yasuma i Ichikawa suggereix l'existència dins aquesta massa, molt particularment en la *M.p.*, d'alfa aminoàcids.

En conclusió, la massa de mucina, denominador comú de les dues afecions estudiades, té una composició química complexa en la qual trobem mucopolisacàrids àcids (àcid hialurònic i dermatansulfat), així com proteïnes. Intervenien en la seva composició, doncs, els mateixos elements que en condicions normals integren la substància fonamental: la diferència sembla ésser solament d'ordre quantitatiu. En el cas de les mucinosi, la component hexosamina quantitativament augmentada presideix la dinàmica del conjuntiu alterat, com passa en les fases inicials de l'esclerodèrmia.

Com a segon exemple comentarem els resultats obtinguts en el nostre estudi de l'*anetodèrmia tipus* SCHWENINGER-BUZZI. Aquest tipus d'atròfia cutània idiopàtica cal que tingui un lloc més independent i individualitzat dins aquest grup, puix que presenta característiques prou particulars per a distingir-la dels altres dos tipus d'anetodèrmia, com són el de Jadasohn i el de Pellizzari. En la forma com ací considerem els fets descoberts al microscopi òptic, els resumim en la Taula II. El fet més rellevant és l'absència de tota reacció cel·lular inductora.

Aquest quadre estructural ve presidit d'entrada per un edema d'evolució acel·lular, que fa la impressió d'augment de volum del teixit conjuntiu. Aquestes alteracions collàgenes no posseeixen una gran significació primària. També manquen ací, i cal insistir-hi, depolimeritzacions intenses de la substància fonamental.

L'estudi al *microscopi electrònic* ens permet de comprovar l'existència en gran proporció de fibres collàgenes més primes. En aquesta sèrie d'investigacions, les preparacions foren fixades en araldit, i contrastades mitjançant una solució al 0,5 % d'acetat d'uranil.

Les imatges de control foren tractades de la mateixa forma i seguit idèntica tècnica abans de llur inclusió. Examinàrem, en aquest cas, 100 imatges procedents de 50 talls ultrafins obtinguts de 7 blocs. Cal destacar una sola anomalia, en l'estudi comparatiu d'aquestes peces amb altres d'obtingudes en idèntiques condicions tècniques de pell normal.

Aquesta anomalia consisteix, com ja hem assenyalat, en el fet que en l'àrea afectada les fibres collàgenes són molt més primes. En efecte: dins les lesions pseudotumorals anetodèrmiques tenen un diàmetre que oscilla entre 400 i 600 Å, mentre que les normals obtingudes de la pell control tenen una mitjana de valors de 700 a 800 Å.

Amb manifesta constància les descripcions histològiques de l'anetodèrmia del tipus de Schwenninger-Buzzi assenyalen l'existència de lesions vasculars, elastolisis, alteracions del collagen, i la presència d'una xarxa densa de reticulina. Si afegim a aquestes dades els nostres resultats,

## TAULA II

- H. - E.: homogeneïtat del col·lagen; edema interfascicular; conjuntiu molt pobre en cèl·lules, presència d'alguns histiòcits.
- P. A. S.: cap particularitat.
- P. A. S. - blau alcià: material blau alcià positiu dipositat entre els fascicles de col·lagen.
- Vermell Congo: negatiu.
- Violeta de París: negatiu.
- Sudan III: negatiu.
- Resorcina-Fuchsina de Weigert: elastolisi, desaparició del reticle elàstic.
- Reticulina segons GOMORI: presència d'un reticle dens, a la mateixa zona on ha desaparegut el teixit elàstic.
- Anexos cutanis: cap alteració significativa.
- Vasos cutanis: alteracions molt accentuades: endotelitis, lesions de les pròpies parets.

Dades recollides de l'estudi histològic convencional en el cas d'inetodèrmia tipus Schweninger-Buzzi.

tindrem elements de judici per a reconstruir la via histogenètica d'aquesta malaltia cutània. Malgrat no conèixer fins avui el fenomen desencadenant, sembla que se succeeixin les etapes següents prou precises en llur dinamisme. En primer lloc, l'afectació vascular; segonament, l'exoserosi que provoca l'enriquiment consecutiu de la substància fonamental amb materials plasmàtics. Aquest provoca una variació en la composició d'aquest enigmàtic mitjà conjuntiu, produeix les típiques lesions en la xarxa elàstica, seguides més tard per la ja esmentada alteració col·làgena, que hem pogut recollir en les poc freqüents observacions d'aquesta afecció registrades en la bibliografia. L'etapa final de tota aquesta evolució vindria representada per les imatges recollides en el nostre estudi amb KORTING i HOLZMANN: la xarxa espessa de reticulina i la presència al microscopi electrònic de fibres col·làgenes més primes, dotades d'estructura normal, són signes d'activitat neoforativa en aquesta fase terminal. Comparant aquests fets amb resultats d'altres autors, els interpretem com a expressió d'una neofibril·logènesi col·làgena reparativa, element característic de la imatge estructural terminal típica de l'inetodèrmia de Schweninger-Buzzi.

Com a darrer exemple per a il·lustrar aquest comentari hem escollit el *Liquen esclero-atròfic* (*L. escl. atròf.*), quadre clínic que pot ésser inclòs en el veïnatge íntim del gran grup de les esclerodèrmies, i que el problema de la identitat amb les formes més superficials d'esclerodèrmia circumscrita o morfea, produeix i motiva de faisé periòdica noves publicacions i discussions.

Per als autors clàssics l'aspecte histològic és el següent: descrit el 1892 per DARIER, i també el 1894 per UNNA, el francès Achille CIVATTE en

dóna aquesta descripció: epidermis gairebé sempre més o menys aplanada, coberta d'una capa còrnia molt espessa, les cèl·lules malpighianes són aplanades, la basal no està disposada en la clàssica *palissade*, i les crestes interpapil·lars apareixen esborrades per la distensió. Sota aquesta epidermis es veu una banda dèrmica homogènia i transparent que arriba fins a la dermis mitjana. A aquest nivell i per sota la dita banda hi ha sempre infiltrats linfocitaris discrets que, tot seguint una disposició perivascular, poden prolongar-se fins a la hipodermis. La lesió essencial és ací aquesta banda transparent situada a la dermis superior. L'aspecte hialinitzat i homogeni que ofereix en algunes coloracions és senzillament una aparença. En realitat, altres coloracions permeten de veure una xarxa finíssima de fibres ondulades de límits poc nets, nedant dins una serositat transparent a penes colorable. En tota aquesta àrea ha desaparegut la xarxa elàstica, que es conserva a la perifèria d'aquests focus. Aquesta banda homogènia, en mancar de teixit elàstic, provoca punts de disjunció en el límit dermoepidèrmic amb molta freqüència. En un estudi nostre anterior basat en 32 biòpsies de malalts afectats de *l. escl. atròf.*, retrobarem imatges d'aquest tipus, és a dir, clivelles dermoepidèrmiques, en 11 casos.

Amb la intenció de trobar criteris histològics que permetessin de diferenciar de manera precisa el *l. escl. atròf.* de l'esclerodèrmia circumscrita, STEIGLEDER i RAAB descriviren amb detall el perfil histoquímic de la banda conjuntiva homogènia ja descrita. Destaquen, d'una banda, el fet que la reticulina ofereix imatges de degeneració, o que no pot ésser evidenciada en aquesta zona de pseudosclerosi, i, d'altra banda, que la coloració combinada de Hale amb el P.A.S., permet de posar de manifest material molt lleugerament Hale positiu, i de comprovar la disminució dins aquesta àrea de material P.A.S. positiu. Amb el procediment de la microradiografia, els mateixos STEIGLEDER i RAAB demostren que l'absorció de raigs X és disminuïda a la part superior de la dermis en els casos de *l. escl. atròf.* Aquest darrer fet concorda amb les altres dades obtingudes dels estudis al microscopi òptic. Podríem resumir, doncs, les característiques del *l. escl. atròf.* que ens proporciona la histologia convencional, amb els següents punts, formulats per OBERFIELD, en relació amb les alteracions conjuntives: a) zona característica edematosa en el terç superior de la dermis, és a dir, la dermis subepidèrmica, amb desintegració dels feixos col·làgens oferint l'aspecte homogeni característic d'aquesta zona, i b) infiltrat limfocitari per sota d'aquesta àrea, és a dir, generalment situat en el terç mitjà de la dermis. A aquests dos traços fonamentals del substrat anatòmic d'aquesta malaltia volem afegir les lesions vasculars particularment limfàtiques, fet en què insisteixen també, el 1955, JAEGER, DELACRETAZ i CHAPUIS, i les lesions estàsiques dels vasos

sanguinis (NEKAM jr.), així com les alteracions dels capil·lars i dels vasos de la dermis mitjana (DUPERRAT, CABRÉ i PRINGUET).

Entre les hipòtesis emeses sobre la histogènesi d'aquestes lesions visibles al microscopi òptic recordarem l'estudi de FLEGEL, influït per la tendència de l'escola alemanya i molt particularment per GOTTRON, de relacionar nombrosos fenòmens de la patologia conjuntiva cutània amb les alteracions de la xarxa vascular terminal. Són nombrosos els signes que parlen a favor del possible paper de l'alteració de la circulació perifèrica amb les conseqüències que aquesta provoca en el teixit veí, és a dir, a la frontera dermoepidèrmica, i que trobem en el *l. escl. atròf.*

Per poder conèixer amb més detall el substrat ultraestructural hem estudiat últimament, amb FORSSMANN i HOLZMANN, el col·lagen dins els focus d'homogenització. Examinarem al microscopi electrònic dues bandes de pell de  $4 \times 1$  mm, procedents de la zona escapular de dues malaltes de 53 i 61 anys, respectivament, diagnosticades de *l. escl. atròf.*, tant pels signes clínics com per la histologia convencional.

De manera esquemàtica assenyalem els passos tècnics fonamentals utilitzats en aquest examen: fixació en una solució a l'1 % de tetraòxid d'osmi tamponada amb acetat de veronal (PALADE, 1952) i en una modificació de FORSMANN del fixador de DALTON. Aquestes solucions foren emprades a la temperatura de  $0^{\circ}$  a  $4^{\circ}$ , i a un pH de 7,4. La durada de la fixació fou de 30 a 40 minuts. En deshidratar amb acetona hom procedí a contrastar els blocs amb acetat d'uranil. Foren incloses les peces en araldit i vestopal «W» (RYTER i KELLENBERGER, 1958). Els talls fets amb un ultramicrotom Porter-Blum foren examinats amb un Elmiskop I Siemens.

També en aquest cas descobrim la presència de fibres col·làgenes més fines sense poder demostrar alteracions de llur forma ni de l'estructura fibrillar. Per estudis anteriors sabem que cal interpretar aquest signe com una intensificació de la neoformació de fibres. Ací, en el *l. escl. atròf.*, ens crida l'atenció la gran riquesa de fibres col·làgenes que trobem al voltant dels fibroblasts, la presència a l'interior d'aquestes cèl·lules conjuntives de finíssims filaments, i al voltant immediat de la cèl·lula una àrea d'una micra d'amplada desproveïda de fibres col·làgenes on es veuen, però, estructures granuloses i filamentoses. Les fibres situades més a la vora de les cèl·lules no tenen estriació transversal; a mesura que es van allunyant del fibroblast, augmenten d'espessor i adopten l'estriació transversal característica. Les fibres col·làgenes madures no presenten en els focus patològics anomalies en llur estriació. El teixit conjuntiu mostra, en el *l. escl. atròf.*, un augment de la condensació que contrasta amb les estructures més laxes del cutis normal.

Un fet cert pot deduir-se de les nostres investigacions ultraestructurals. La fase terminal del substrat anatòmic d'aquesta malaltia ve presidida



pel fet que la reparació conjuntiva té una estreta relació o, més ben dit, dependència, directa amb la cèl·lula productora de tropocollagen. Les molècules de tropocollagen es formen a l'interior dels fibroblasts, i en ésser expulsades de la cèl·lula es transformen en llur veïnatge immediat en llur polímer, la fibra col·làgena. Aquests fibroblasts secretors presenten també un gran nombre de ribosomes.

Aquestes observacions poden ésser comparades amb les que troba ZELICKSON en els cultius de fibroblasts.

Atesa la topografia de l'àrea patològica en aquesta afecció, la part superior de la dermis, recollírem també alguns fets dignes de menció en aquest nivell. Les imatges ultraestructurals del límit dermoepidèrmic amb l'augment de l'espessor de la membrana basal, augment de mitocondries hipertròfiques i aparells de Golgi engrossits en les cèl·lules de la capa germinativa, són considerades com l'expressió d'una situació metabòlica alterada.

Una vegada esmentats, de manera esquemàtica, els resultats i les deduccions de les nostres investigacions en els tres exemples escollits de la dinàmica biopatològica del teixit conjuntiu, direm, concloent, que, per una banda, poguérem, amb les *mucinosi*s, comprovar que les alteracions de la fracció hexosamina poden ésser evidenciades de manera prou fidel mitjançant procediments histoquímics convencionals d'especificitat prou reconeguda en l'actualitat, i que, per altra banda, amb l'ajuda del microscopi electrònic, assajàrem d'analitzar amb detall la fibra col·làgena, àdhuc la component hidroxiprolina. Considerant els tres punts bàsics de l'examen ultraestructural de la fibra col·làgena (caràcters morfològics, espessor i argentofilia) en l'*anetodèrmia tipus "Schweninger-Buzzi"* i en el *liquen escleroatròfic*, solament hem trobat l'existència de fibres col·làgenes més primes, fet que també ha estat demostrat en altres malalties d'expressió conjuntiva com, per exemple, les esclerodèrmies. L'existència d'aquestes fibres més primes és acceptada avui com a signe de neoforació fibril·lar. En el cas de l'anetodèrmia estudiada, sembla tenir lloc acèl·lularment i ésser fruit d'una alteració del medi intersticial que provoca la precipitació accelerada o polimerització del collagen. Al contrari, en el cas del liquen escleroatròfic la neofibril·logènesi sembla ésser dirigida pels mateixos fibroblasts, com ho demostren les imatges recollides en la nostra sèrie d'investigacions. D'aquesta exploració de tot un sector de la patologia que troba expressió en el teixit conjuntiu cutani, arribem, amb l'ajuda dels mitjans d'investigació que disposa la Morfologia a un límit. Com hem vist, les possibilitats tècniques d'aquest sector descriptiu permeten d'analitzar les dues components, substància fonamental i estructura fibril·lar, o, dit d'altra manera, hexosamines i hidroxiprolina...

Aquestes possibilitats semblen molt limitades, ja que, per més que investiguem i recollim l'opinió d'altres autors, continua insòlit el fet assenyalat per Von ALBERTINI i VOGEL, reproduït solament en l'animal per NOGUCHI, mitjançant la provocació d'un fenomen de SANARELLI-SCHWARZMANN, la qual cosa vol dir que, en situacions patològiques molt diferents, la fibra col·làgena ofereix molt poca varietat d'expressió estructural.

Les investigacions del conjuntiu semblen, doncs, abocades actualment a l'estudi dels seus elements fonamentals, gràcies a l'aplicació a la investigació de les seves diferents fraccions dels mètodes d'anàlisi bioquímica, via que han obert, entre altres, darrerament, KORTING, HOLZMANN i KÜHN. Un altre fet importantíssim ha enriquit l'abordatge d'aquesta problemàtica, i és d'haver trobat un model experimental de «mesenquimatosi», com és el latirisme, àdhuc el latirisme experimental provocat per l'administració, en l'animal, no pas de *Lahyrus sativus* o *odoratus*, és a dir, guixes, sinó del principi actiu beta-aminopropionitril, que ens permet de reproduir amb una certa comoditat situacions biopatològiques freqüents en la clínica del conjuntiu malalt.

Tots aquests fets, i la perseverança en l'estudi d'aquesta fenomenologia, són els que han d'obrir vies de llum per a tots els punts obscurs que presideixen encara aquest gran grup d'entitats clíniques assenyalades per PAUTRIER, i classificades per MOSINGER de manera extensa en mesenquimatosi clàstiques o necrosants, metabòliques, inflamatòries o flogístiques, proliferatives, i finalment, en les dites mesenquimatosi associades, entitats o processos agrupant dos o més ordres dels fets anteriors, capítols de malalties, en què, des del punt de vista histogenètic, poden trobar lloc un gran nombre d'afeccions dermatològiques.

#### BIBLIOGRAFIA

- BRAUN-FALCO, O. — *Pathologische Veränderungen an Grundsubstanz, Kollagen und Elastica*. Hdbch. der Haut- u. Geschl. Krkh. hrsgb. von J. JADASSOHN, Ergänzungswerk, vol. I/2, pàgs. 519-651. Editorial Springer, Berlín, Göttingen, Heidelberg, New York, 1964.
- BREHM, G. — *Eirweisschemische und immunologische Untersuchungen bei Hautkranken*. «Arch. klin. exp. Derm.», 221: 258-322, 1964.
- CABRÉ, J. — *Dermatosis mucinosas. Contribució al estudio de la patologia de la substancia fundamental del tejido conectivo cutáneo*. Tesis Doctoral, Barcelona, abril de 1962.
- *Le lichen scléro-atrophique*. Mémoire pour le titre d'assistant étranger de la Faculté de Medecine de Paris, juin 1964.
- i LANDES, E. — *Ein Beitrag zur nodulären Sklerodermie (keloidähnliche Sklerodermie UNNA)*. «Zschr. f. Haut- u. Geschl. Krkh.», 28: 359-364, 1960.
- CIVATTE, A. — *Atlas d'Histopathologie cutanée*, pàgs. 205-210. Editorial Masson, París, 1957.
- DUPERRAT, B., CABRÉ, J. i PRINGUET, R. — *Scléro-lichen hemorragique*. «Bull. Soc. franc. Derm. Syph.», 69: 63-64, 1962.
- FORSSMANN, W. G., HOLZMANN, H. i CABRÉ, J. — *Elektronenmikroskopische Unter-*

- suchungen der Haut beim Lichen sclerosus et atrophicus. «Arch. klin. exp. Derm.», 220: 584-599, 1964.
- KEECH, M. K. — *The percentatge of tapered fibril ends in skin collagen from cases without «collagen disease».* «Yale J. Biol. Med.», 26: 527-535, 1954.
- KORTING, G. W. — *Sklerodermie und Sklerodermie-ähnliche Erkrankungen in Dermatologie und Venereologie* hrsgb. von H. A. Gottron i W. Schönfeld, vol. II/2, pàgs. 886-956, Editorial G. Thieme. Stuttgart, 1958.
- *Einige Aspekte des Sklerodermie-Problems.* «Med. Welt.», 18: 939-943, 1961.
- , CABRÉ, J., i HOLZMANN, H. — *Zur Kenntnis der Kollagenveränderungen bei der Anetodermie vom Typus Schweninger-Buzzi.* «Arch. klin. exp. Derm.», 218: 274-297, 1964.
- , HOLZMANN, H., i KÜHN, K. — *Biochemische Bindegewebsanalysen bei progressiver Sklerodermie.* «Klin. Wschr.», 42: 247-248, 1964.
- MOSINGER, M. — *Sur la classification et pathogénie des Mesenchymatoses.* «Bull. Soc. franç. Derm. Syph.», pàgs. 517-528; 1957.
- OBERFIELD, R. A. — *Lichen sclerosus et atrophicus and Kraurosis vulvae. Are they the same disease?* «Arch. Derm. Syph.» (Chicago), 83: 806-815, 1961.
- PAUTRIER, L. M.: *Comment j'ai été amené à m'occuper des maladies du collagène.* «Bull. Soc. franç. Derm. Syph.», pàgs. 502-504, 1957.
- STEIGLEDER, G. K., i RAAB, W. P. — *Lichen sclerosus et atrophicus.* «Arch. Derm. Syph.» (Chicago), 84: 219-226, 1961.
- ZELICKSON, A. S. — *Fibroblast development and fibrillogenesis: histochemical and electron microscope study.* «Arch. Derm. Syph.» (Chicago), 88: 497-509, 1963.