

## RETICULOHISTIOCITOSIS MULTICÉNTRICA EN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDEA

MARÍA EMILIA SATTLER,\* GUILLERMO ARIEL BERBOTTO, JUAN CARLOS RAGGIO

Servicio de Reumatología, Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria (SF), Argentina

### Resumen

La reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM) es una patología sistémica, de baja prevalencia, considerada dentro del grupo de las histiocitosis no Langerhans. Clínicamente se caracteriza por el compromiso de la piel y las articulaciones. Se describe el caso de un paciente masculino con antecedente de diagnóstico de artritis reumatoidea (AR) de 10 años de evolución, que en 2008 se presenta a la consulta por un cuadro de poliartritis asociado a prurito cutáneo, hiperpigmentación facial y presencia de múltiples lesiones nodulares rojovioláceas en codos y manos. Mediante biopsia de las lesiones cutáneas se confirma el diagnóstico de RHM. Cabe destacar que se ha descripto hasta un 30% de asociación de la entidad con patologías neoplásicas; en nuestro paciente el tamizaje fue negativo. En cuanto al tratamiento no existen protocolos avalados científicamente dada la baja incidencia de la enfermedad, por lo que sigue siendo experimental. En nuestro paciente se realizó tratamiento exitoso con metotrexate.

**Palabras clave:** reticulohistiocitosis multicéntrica; poliartritis; nódulos cutáneos

### MULTICENTRIC RETICULOHISTIOCYTOSIS IN A PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

#### Summary

*Multicentric reticulohistiocytosis (MRH) is a systemic pathology of low prevalence within the group of histiocytosis non-Langerhans. It is clinically characterized by the involvement of skin and joints. The present article describes the case of a male subject with a diagnosis of rheumatoid arthritis of 10 years' duration. In 2008 he was seen in our service with multiple nodular, red skin lesions in his hands and elbows. A biopsy of the cutaneous lesions confirmed the diagnosis of MRH. An association with neoplastic disease has been described in 30% of the cases; however, in our patient cancer screening was negative. With regard to the treatment, scientifically proven protocols do not exist. This is due to the low incidence of the disease. Our patient responded well to methotrexate.*

**Key words:** Multicentric reticulohistiocytosis; polyarthritis; nodular skin lesions.

\* Correo electrónico: milisattler@yahoo.com.ar

**INTRODUCCIÓN**

La reticulohistiocitosis multicéntrica es una enfermedad sistémica, de baja prevalencia, considerada dentro del grupo de las histiocitosis no Langerhans. Clínicamente se caracteriza por el compromiso articular y cutáneo. El diagnóstico de certeza precisa del análisis anatomopatológico que confirma el infiltrado característico. En lo que respecta al tratamiento, no existen datos fehacientes avalados estadísticamente, reconociéndose de elección el uso de esteroides asociado a metotrexate. Perspectivas futuras describen el potencial beneficio del uso de agentes anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF alfa) y bifosfonatos. Se destaca su asociación a enfermedades malignas en aproximadamente un 30% de los pacientes.

**CASO CLÍNICO**

Paciente varón de 54 años de edad, sin antecedentes patológicos de jerarquía, comienza en el año 1998 con cuadro de poliartritis con afección de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de ambas manos asociado a rigidez matinal. Factor reumatoideo negativo; en las radiografías se evidenciaba osteopenia yuxtaarticular. Se interpretó el cuadro como AR seronegativa y se inició tratamiento con hidroxiquina 400 mg/día más prednisona 5 mg/día, con buena respuesta clínica. Se logró remisión de la enfermedad; se suspendieron de corticoides y se indicó terapia de mantenimiento con hidroxiquina 200 mg/día, que continuó hasta el año 2005 cuando, por decisión del paciente, se suspendió el tratamiento.

En 2008 realizó una nueva consulta por presentar cuadro de artritis de rodilla derecha y articulaciones interfalángicas proximales, asociado a intenso prurito cutáneo, hiperpigmentación facial y aparición de múltiples nódulos rojovioláceos en codos y manos (dorso de los dedos, región periungueal y palmas). Ver Figuras 1, 2 y 3.

El laboratorio mostró una eritrosedimentación 70 mm/1ª hora, test de látex 1/80, con el resto de los parámetros normales. Radiografía de manos: erosiones y resorción subcondral epifisaria, pérdida del eje de los dedos y de la estructura articular. Ver Figuras 4 y 5.

Se decidió realizar biopsia de las lesiones cutáneas. Informe anatomopatológico: infiltrado histiocítico con células gigantes multinucleadas con citoplasma eosinófilo, compatible con reticulohistiocitosis multicéntrica. Al no haber respuesta al tratamiento con hidroxiclo-



**Figura 1**



**Figura 2**



**Figura 3**

roquina y talidomida, se indicaron dosis crecientes de metotrexate (7,5-20 mg/semana) desapareciendo las lesiones cutáneas y el compromiso inflamatorio articular.

Al día de la fecha el paciente se encuentra en remisión completa de su enfermedad, con estudios de tamizaje para neoplasias negativo en repetidas ocasiones.

#### COMENTARIOS

La reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM) es un tipo de histiocitosis de células no Langerhans, infrecuente, de etiología desconocida, que se caracteriza por la afección predominante de piel y articulaciones.<sup>1,2</sup> Se presenta principalmente en pacientes de sexo femenino, de edad media, destacándose su asociación con neoplasias subyacentes en aproximadamente 30% de los casos publicados.

Su prevalencia es incierta; se estima por publicaciones de reporte de casos en alrededor de 200 casos a nivel mundial. No se han descrito a la fecha informes que sugieran la asociación genética en familiares de pacientes que padecen la enfermedad.

Si bien su causa se desconoce, por sus características histopatológicas se estima que se trata de un proceso de hiperreactividad de los macrófagos ante un factor desencadenante desconocido, el cual conduce a un desorden celular con un estado proinflamatorio. Se ha sugerido la asociación con múltiples factores, entre ellos: prueba de tuberculina positiva (12-50%), hiperlipidemia (30-58%), endocrinopatías como la diabetes mellitus; desórdenes autoinmunes como el síndrome de Sjögren, artritis reumatoidea, cirrosis biliar primaria, vasculitis sistémicas. Existe una alta asociación con la

presencia de enfermedad neoplásica subyacente, reportada en más del 30% de los casos, llegándose a considerar por muchos autores como un síndrome paraneoplásico. No es posible confirmar este concepto ya que el cuadro clínico no siempre acompaña la evolución de la neoplasia.<sup>2-4</sup>

Clínicamente suele tener un comienzo insidioso y una evolución progresiva. Si bien, por ser una enfermedad sistémica, puede presentar múltiples manifestaciones, deben destacarse entre ellas la afección articular y el compromiso cutáneo.

En aproximadamente 40-45% de los pacientes el cuadro comienza con una poliartritis simétrica bilateral predominantemente de pequeñas articulaciones de manos (75%) que incluye las interfalángicas distales (IFD), rara vez comprometidas en la AR. La afección suele ser progresiva y de características inflamatorias, siguiendo en orden de frecuencia el compromiso de rodillas (65%), muñecas (46%), codos (36%), tobillos y caderas (9%). En 35-50% de los pacientes se presentan erosiones óseas que llevan a una artritis mutilante.

El compromiso cutáneo se presenta como manifestación inicial en aproximadamente 30% de los casos, y se caracteriza por la presencia de múltiples nódulos, indurados, desde pocos milímetros a 2 cm de diámetro de color amarillento a marrón-rojizo; se encuentran distribuidos de forma simétrica predominando en manos y cabeza, aunque también pueden afectar tronco, brazos y piernas en menor número.<sup>5</sup> En las manos se localizan en el dorso y borde lateral de los dedos, así como alrededor del borde ungueal en forma de pequeñas tumefacciones en "perlas de coral" lo cual es característico de esta



Figura 4



Figura 5

enfermedad. En cráneo aparecen principalmente en las orejas, puente de la nariz y la región del occipucio, pudiendo coalescer y dar el aspecto de facies leonina.<sup>3</sup> Se han descrito otras lesiones cutáneas menos frecuentes como lesiones ulceradas, placas hipocrómicas en cara y brazos, entre otras.<sup>6,7</sup>

Es importante reconocer el origen sistémico de la enfermedad, pudiéndose encontrar síntomas constitucionales como astenia (10%), pérdida de peso (15%), fiebre (5%), mialgias (6%), anorexia (4%), linfadenopatías (3%); en un bajo porcentaje de pacientes hay afectación de órganos internos tales como corazón, pulmón, o tracto gastrointestinal.<sup>4</sup>

No existen datos analíticos específicos de la entidad, si bien pueden hallarse alteraciones tales como anemia normocítica normocrómica, elevación de velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva, hiperlipidemia. Menos frecuentemente se hallan factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares (FAN) positivo con hipergammaglobulinemia.

En lo que respecta a estudios por imágenes, ciertas características pueden orientar a plantear la patología como posible diagnóstico, como ser el compromiso erosivo que lleva a un aumento del espacio articular con resorción del hueso subcondral y pérdida del cartilago articular; se afectan con mayor frecuencia las articulaciones interfalángicas de manos (particularmente las distales). No es habitual observar osteopenia yuxtaarticular o neoformación ósea.<sup>3</sup>

El diagnóstico definitivo se confirma con la realización del estudio anatomopatológico, ya sea de muestra cutánea o sinovial, que pone en evidencia la presencia de células gigantes (hallazgo característico de la enfermedad) que corresponden a células histiocíticas mononucleares multinucleadas con citoplasma eosinófilo con gránulos finos y apariencia en vidrio esmerilado. Puede encontrarse también presencia de linfocitos, eosinófilos y otras células inflamatorias en menor número.<sup>2,5-7</sup>

El diagnóstico diferencial de esta patología involucra otras enfermedades que deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar un paciente con las características antes descritas (Tabla 1). Entre ellas se destacan la AR, la artropatía psoriásica, la artropatía por cristales, la osteoartritis erosiva, el reumatismo fibroblástico. Otras menos frecuentes como sarcoidosis, lepra lepromatosa, granuloma anular y lipomas –entre otras– deben ser tenidas en cuenta.<sup>3,4,9</sup>

Respecto a la terapéutica existen controversias so-

bre el manejo de estos pacientes. Algunos autores incluso sugieren no tratarlos debido a que se ha visto la remisión espontánea de la enfermedad en el curso de 5 a 10 años. Sin embargo, como esto ocurre luego de evidenciarse una severa deformidad de las articulaciones con las consecuentes secuelas y lesiones estéticas cutáneas, actualmente se recomienda su tratamiento intensivo temprano.

Dado lo infrecuente de la patología, no existen estudios controlados que avalen las recomendaciones terapéuticas, por lo que el tratamiento todavía debe considerarse experimental.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), la hidroxycloquinina y los corticoides son fármacos útiles en el alivio sintomático, pero no han demostrado tener efecto en la remisión de la enfermedad.<sup>3,4,10</sup>

El metotrexate a dosis 7,5-25 mg/semana ha evidenciado buenos resultados en cuanto al compromiso articular y cutáneo con regresión de las lesiones, y posiblemente retraso en la progresión de la enfermedad.<sup>3,11</sup> Su asociación con corticoides es propuesta, por la mayoría de los autores, como de primera elección en el manejo de la entidad.

La ciclofosfamida y el clorambucilo son drogas con las que se ha evidenciado buena respuesta en algunos casos, especialmente en el compromiso cutáneo.<sup>10,12</sup>

En la actualidad, con el surgimiento de las nuevas drogas biológicas, se plantea su uso como terapia alternativa para pacientes que resultan refractarios a las drogas mencionadas con anterioridad. Este es el caso de los agentes anti-TNF alfa, los cuales han demostrado buena respuesta tanto en la mejoría clínica como radiológica, especialmente con el uso de infliximab, etanercept y adalimumab. Sin embargo, la respuesta no ha sido uniforme en las diferentes manifestaciones clínicas, especialmente en el compromiso articular, evidenciándose buenos resultados ante el cambio a otro agente de la misma clase.<sup>3,11-14</sup>

Otra opción terapéutica es el tocilizumab, agente biológico que actúa inhibiendo la acción de la interleucina 6. Existen reportes que avalan su potencial eficacia, con mejoría clínico-radiológica.<sup>14</sup>

Es de crucial importancia descartar la coexistencia de patología maligna ante la decisión de iniciar una terapia biológica, dada la conocida asociación con esta entidad.

Existe información publicada que avala el uso de los bifosfonatos en RHM. La hipótesis del mecanismo

de acción se basaría en la acción inhibitoria que cumplen estos fármacos en la infiltración histiocítica (monocitos y macrófagos) favoreciendo su apoptosis, además de reducir la síntesis de metaloproteinasas de matriz en las lesiones de estos pacientes. Las publicaciones respaldan específicamente la utilidad de alendronato y ácido zoledrónico en manifestaciones articulares y cutáneas.<sup>3,13</sup>

Habrà que aguardar resultados de mayor valor estadístico para guiarnos en el correcto manejo de esta patología de baja frecuencia pero de importante agre-

sividad e impacto en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Para concluir queremos destacar su conocida asociación a entidades neoplásicas que exigen al médico tratante la exhaustiva búsqueda de enfermedades malignas coexistentes al momento del diagnóstico del cuadro reumático, para un oportuno tratamiento.

(Recibido: abril de 2014. Aceptado: junio de 2014)

#### REFERENCIAS

1. Serra-Guillén C, Sanmartín O, Botella Estrada R, y col. *Erupción fotodistribuida como forma de presentación de reticulohistiocitosis multicéntrica*. Actas Dermosifiliogr 95: 38-40, 2004.
2. Saba R, Kwatra SG, Upadhyay B, Mirrakhimov AE, Khan FN. *Multicentric reticulohistiocytosis presenting with papulonodular skin lesions and arthritis mutilans*. Case Rep Rheumatol 201563, 2013.
3. Vargas F, Restrepo JC, Velásquez CJ, y col. *Reticulohistiocitosis multicéntrica*. Rev Colomb Reumat 14: 219-28, 2007.
4. Franklin C. *Un caso de reticulohistiocitosis multicéntrica con artritis reumatoide en Panamá*. Rev Med Cien 24: 42-50, 2011.
5. Bazquez-Bayo MC, Rodríguez Bujaldón A, Jiménez Puya R, y col. *Reticulohistiocitosis cutánea difusa*. Actas Dermosifiliogr 97: 118-21, 2006.
6. Islam AD, Naguwa SM, Cheema GS, Hunter JC, Gershwin ME. *Multicentric reticulohistiocytosis: a rare yet challenging disease*. Clin Rev Allergy Immunol 45: 281-9, 2013.
7. Santilli D, Lo Monaco A, Cavazzini PL, Trotta F. *Multicentric reticulohistiocytosis: a rare cause of erosive arthropathy of the distal interphalangeal finger joints*. Ann Rheum Dis 65: 485-7, 2002.
8. Shah SP, Shah AM, Prajapati SM, Bilimoria FE. *Multicentric reticulohistiocytosis*. Indian Dermatol Online J 2(2): 85-7, 2011.
9. Contreras Blasco MA. *Diagnóstico diferencial de la artropatía de las articulaciones interfalángicas distales de las manos*. Semin Fund Esp Reumatol 9(2): 43-58, 2008.
10. Liang GC, Granston AS. *Complete remission of multicentric reticulohistiocytosis with combination therapy of steroid, cyclophosphamide and low dose pulse methotrexate*. Arthritis Rheumatism 39: 171-4, 1996.
11. Muñoz Jiménez A, Rejón Gieb E, Marengo de la Fuente JL. *Reumatismo fibroblástico*. Semin Fund Esp Reumatol 13(2): 49-54, 2012.
12. Trotta F, Colina M. *Multicentric reticulohistiocytosis and fibroblastic rheumatism*. Best Pract Res Clin Rheumatol 26: 543-57, 2012.
13. De Knop KJ, Aerts NE, Ebo DG, Van Offel JF, Stevens WJ, De Clerck LS. *Multicentric reticulohistiocytosis associated arthritis responding to anti-TNF and methotrexate*. Acta Clin Belg 66: 66-9, 2011.
14. Pacheco-Tena C, Reyes-Cordero G, Ochoa-Albíztegui R, Ríos-Barrera V, González-Chávez SA. *Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with tocilizumab*. J Clin Rheumatol 19: 272-6, 2013.