

PRESENTACIÓN DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Reticulohistiocitosis multicéntrica

Francisco Vargas¹, Juan Pablo Restrepo¹, Carlos Jaime Velásquez¹,
Mónica Patricia Velásquez², Ruth Eraso², Luis Alonso González³, Gloria Vásquez³,
Oscar Uribe³, Luis Alberto Ramírez³, Luis Alfonso Correa⁴

Resumen

La reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM) es una enfermedad de etiología desconocida que afecta principalmente a mujeres en la cuarta década de la vida. La afección articular se caracteriza por la presencia de sinovitis simétrica de miembros superiores especialmente en manos y afección de piel presentando lesiones de diferente morfología más comúnmente nódulos y pápulas localizadas principalmente en cara y miembros superiores. Puede existir además compromiso de órganos internos como pulmón, corazón, tracto gastrointestinal y glándulas salivales. Esta patología se ha relacionado con la aparición de neoplasias malignas en diferentes órganos como mama, ovario, cérvix y linfomas llegando a ser considerada por diferentes autores como una manifestación de un síndrome paraneoplásico. Los exámenes de laboratorio en estos pacientes evidencian alteraciones en el cuadro hemático, perfil hepático así como marcadores de autoinmunidad. El diagnóstico confirmatorio de la enfermedad se determina por el

estudio histológico donde se demuestran células histiocíticas (histiocitos mononucleares) gigantes multinucleadas (con diámetro de 50-100 µm) con citoplasma eosinófilo y gránulos finos con apariencia de vidrio esmerilado. Múltiples medicamentos han sido usados como ciclofosfamida, metotrexate, azatioprina, clorambucil y regímenes conjugados. Se informa el caso de una paciente de sexo femenino de 51 años, raza blanca, que consulta por cuadro clínico de cuatro meses de evolución caracterizado por astenia, adinamia, fiebre subjetiva nocturna, pérdida de peso, poliartritis inflamatoria de carpos, codos y rodillas, así como la aparición de lesiones cutáneas en forma de pápulas dolorosas de color violáceo que se localizaban en cara, codos, manos y flancos.

Palabras clave: reticulohistiocitosis multicéntrica, enfermedades histiocíticas, síndromes paraneoplásicos.

Summary

Multicentric reticulohistiocytosis (MRH) is a disease of unknown etiology that affects primarily women in the fourth decade of life. Articular involvement is characterized by the presence of symmetric synovitis of the upper extremities, particularly of the hands, and compromise of the skin with lesions of different morphology, more com-

1 Residentes de Reumatología. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.
2 PEDIATRAS REUMATÓLOGAS. Profesoras del servicio de reumatología. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.
3 Internistas reumatólogos. Profesores del servicio de reumatología. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.
4 Patólogo, Profesor Departamento de Patología. Sección de Dermatología. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

Recibido para publicación: julio 25/2007
Aceptado en forma revisada: agosto 31/2007

monly nodules and papules localized mainly on the face and upper extremities. There can also be involvement of internal organs such as lung, heart, gastrointestinal tract and salivary glands. This disease has been linked to malignant neoplasms of different organs like breast, ovary, uterine cervix and lymphomas, leading some authors to consider this disease a manifestation of a paraneoplastic syndrome. Laboratory testing in these patients show abnormalities of the complete blood count, liver function tests as well as markers of autoimmunity. Histological studies confirm the diagnosis by demonstrating giant multinucleated histiocytic cells (mononuclear histiocytes-diameter of 50 to 100 μm) with an eosinophilic cytoplasm and fine granules that give the cells a ground glass appearance. Multiple medications have been used to treat this disease including cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, chlorambucil and combined regimens. We document the case of a 51 year old caucasian female patient that was evaluated because of a 4 month history of subjective fever, weakness, fatigue, weight loss, inflammatory bilateral polyarthritis of the wrists, elbows and knees as well as the appearance of painful violaceous papules on the surface of the face, elbows, hands and flanks.

Key words: multicentric reticulohistiocytosis, histiocytic diseases, paraneoplastic syndrome.

Introducción

La reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM) es una enfermedad poco común que afecta a mujeres de edad media, clínicamente caracterizada por síntomas articulares y cutáneos. Aunque no se puede considerar como un síndrome paraneoplásico, uno de cada cuatro casos guarda relación con la presencia de una enfermedad maligna. Se reporta el caso de una paciente de sexo femenino que ingresa a nuestro centro con un síndrome constitucional asociado a poliartritis inflamatorias.

Presentación del caso

Una mujer de 51 años, de raza blanca, es admitida en nuestro centro hospitalario por cuadro clínico de cuatro meses de evolución caracterizado por as-

tenia, adinamia, fiebre subjetiva nocturna, pérdida de peso no cuantificada, dolor en ambos hemitórax y disnea de esfuerzos. La paciente presentaba además poliartritis inflamatoria que se inició en rodillas y codos y posteriormente comprometió carpo, tarso y lesiones cutáneas en forma de pápulas dolorosas de color violáceo que se localizaban en cara, codos, manos y flancos.

La evaluación de la paciente reveló sinovitis de hombros, muñecas, codos y rodillas así como pápulas de color violáceo en párpados superiores, pabellón auricular, superficies extensoras de codos, articulaciones metacarpofalángicas y articulaciones interfalángicas distales (Figura 1).

Los exámenes paraclínicos evidenciaron un síndrome anémico normocítico normocrómico, prueba de Coomb directo positivo, factor reumatoide negativo, deshidrogenasa láctica elevada, hipergammaglobulinemia de tipo policlonal, anticuerpos antinucleares positivos 1:640 patrón nucleolar. En las radiografías de manos se observaron quistes subcondrales, erosiones en articulaciones interfalángicas distales con un espacio articular preservado (Figura 2). El estudio ecocardiográfico demostró la presencia de derrame pericárdico e hipertensión pulmonar. El angiotac de tórax reportó imágenes sugestivas de un evento tromboembólico pulmonar con afección de segmentos pulmonares inferiores y una masa mediastinal anterior. La biopsia de piel evidenció histiocitos y células gigantes multinucleadas (Figura 3) y la biopsia de la lesión mediastinal confirmó la presencia de un tumor indiferenciado de células pequeñas.

Discusión del caso y revisión de la literatura

La reticulohistiocitosis es un desorden sistémico poco frecuente de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de erupciones papulares y nodulares en piel y mucosas acompañado de poliartritis erosiva.

Los primeras descripciones de la enfermedad se remontan a la década de los 30 (1937) con los reportes de los doctores Weber y Freudenthal quienes describieron un caso de xantomatosis con características histológicas atípicas. Sin embargo, no fue hasta 1954 cuando el término de reticulohistiocitosis fue acuñado

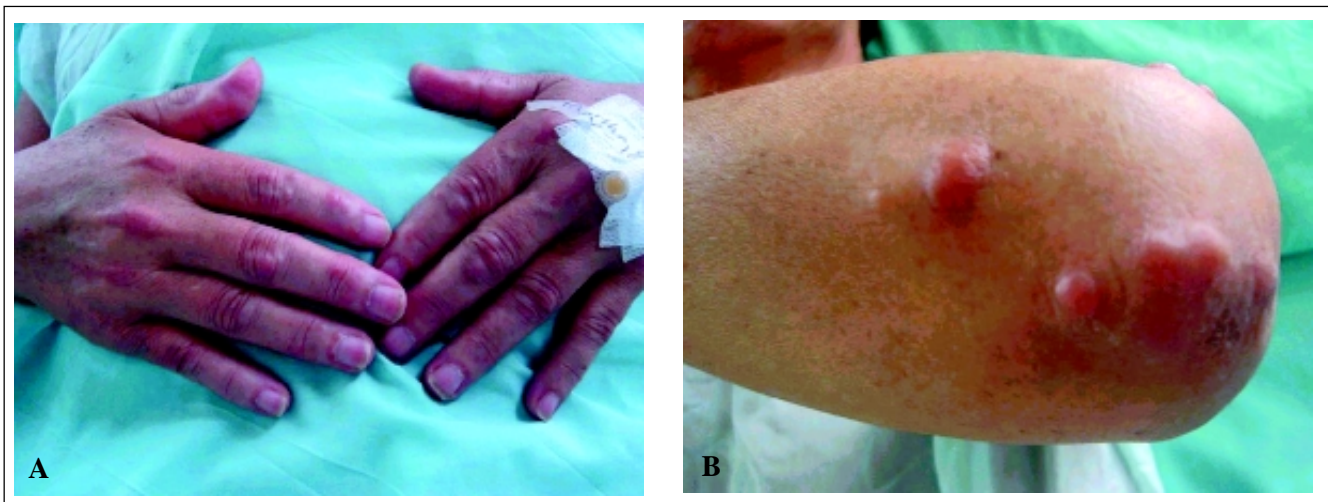


Figura 1. Nódulos. **A.** En dorso de manos. **B.** Codo con aspecto de collar de perlas.



Figura 2. Radiografía PA de mano: se muestran erosiones en III y IV IFD con conservación del espacio articular.

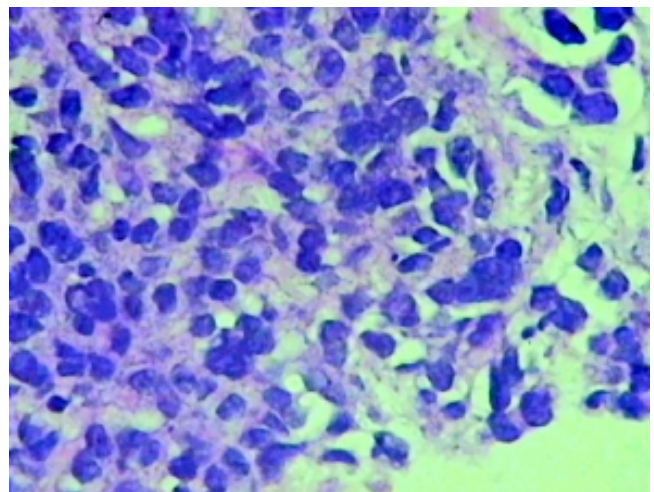


Figura 3. Biopsia de nódulo cutáneo donde se observa infiltrado histiocítico importante con células gigantes multinucleadas con citoplasma eosinofílico con gránulos finos y apariencia de vidrio esmerilado, hallazgos característicos de la enfermedad. Coloración de hematoxilina-eosina.40X.

por los doctores Golz y Laymon quienes definieron la enfermedad como “Reticulohistiocitosis multicéntrica de la sinovia y de la piel”^{1,2}. Múltiples sinónimos han sido utilizados en la literatura para designar este síndrome dentro de los cuales se mencionan histiocitosis de células gigantes, dermatoartritis lipóide y reticulohistiocitosis de células gigantes.

Desde entonces los reportes de la enfermedad han sido esporádicos, describiéndose hasta el año 2004 algo más de 200 casos en la literatura mundial³. Si bien la enfermedad tiene una distribución global, el mayor número de casos reportados ha sido en Estados Unidos y en el Reino Unido.

Fisiopatología

La RHM hace parte del grupo II de las histiocitosis no Langerhans, grupo que se caracteriza por la proliferación local de los fagocitos. No se ha demostrado hasta la fecha que exista un componente genético o familiar que sea responsable o incremente el riesgo de desarrollar RHM^{4,5}.

La etiología exacta de la RHM no ha sido definida pero el curso clínico de la enfermedad y sus características patológicas sugieren que se trata de un proceso reactivo de los macrófagos ante un factor disparador no conocido el cual produce un desorden en la función celular favoreciendo un estado proinflamatorio⁶. Dentro de los agentes disparadores, las micobacterias han sido propuestas como factores responsables de la reacción inflamatoria; sin embargo, y aunque estos pacientes presentan una prueba de tuberculina positiva, no se ha logrado aislar micobacterias de las lesiones activas de la enfermedad⁷. Se han sugerido otros agentes disparadores relacionados con trastornos inmunes como endocrinopatías y neoplasias; sin embargo, no se ha demostrado esta relación.

Los cambios patológicos característicos de la RHM consisten en activación no controlada de macrófagos con formación de granulomas y células gigantes multinucleadas. La sobreactivación de macrófagos ha sido evidente dada la liberación de citoquinas que generarían la proliferación de nuevos macrófagos así como la fagocitosis⁸.

Citoquinas como la interleuquina-12, interleuquina-1 β , interleuquina-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) generados por macrófagos activados serían los responsables de las erosiones óseas y cartilaginosas visibles en pacientes con reticulohistiocitosis⁹.

Manifestaciones clínicas iniciales y curso clínico

La reticulohistiocitosis es una enfermedad no hereditaria que afecta principalmente a mujeres en

la cuarta década de la vida con una relación tres a uno. Menos frecuentemente la RHM se presenta en los extremos de la vida^{10,11}.

La enfermedad es de comienzo insidioso y curso progresivo. Cuarenta por ciento de los pacientes debutan con manifestaciones articulares, 30% presenta al inicio síntomas cutáneos y un 29% de los pacientes debuta con una forma mixta presentando manifestaciones tanto dermatológicas como articulares. El periodo de latencia entre el inicio de los síntomas articulares y el cuadro cutáneo es variable pudiendo ser de meses a años⁴.

Otra forma menos frecuente de inicio de la enfermedad incluye manifestaciones esofágicas tipo disfagia y odinofagia secundaria a la presencia de nódulos en el territorio orofaríngeo.

Luego del inicio de la sintomatología, el curso clínico de la RHM es caracterizado por periodos de remisión con periodos de exacerbación, pudiéndose presentar resolución espontánea de los síntomas en un periodo de siete años luego del inicio de la sintomatología; sin embargo, son comunes las secuelas principalmente de índole articular (11% al 45% de los pacientes) a pesar de la mejoría sintomática^{4, 12} (Tabla 1).

Compromiso articular

El compromiso articular tiende a ser progresivo, de características inflamatorias, presentando edema de la articulación y dolor de moderada intensidad. El inicio de la enfermedad es caracterizado por un compromiso articular simétrico, que afecta principalmente las articulaciones interfalángicas de manos. En orden de frecuencia las articulaciones más afectadas son las pequeñas de manos (75%), rodillas (65%), muñecas (46%), codos (36%), tobillos y caderas (9%), pies (6%), cuello y columna (2%)^{4,13}. La afección articular es más severa los primeros años de la enfermedad disminuyendo su agresividad luego de un periodo de ocho a diez años después del inicio de los síntomas¹⁴.

El curso clínico de la enfermedad articular es variable. La mitad de los pacientes puede tener un curso clínico severo caracterizado por una rápida evolución a artropatía erosiva severa y a una artropa-

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con reticulohistiocitosis multicéntrica.

	Frecuencia
	%
Inicio con síntomas articulares.	40
Inicio con síntomas cutáneos	30
Inicio con síntomas articular y cutáneo	29
Lesiones patognomónicas en 'coral beads'	27
Compromiso articular de manos	75
Compromiso articular de rodillas	65
Síntomas constitucionales: fiebre, pérdida de peso, astenia y adinamia	3-15
Presencia de malignidad asociada	13-30
Enfermedades autoinmunes asociadas	15

Modificado de referencia (3)

tía mutilante generando secuelas de dedos en catalejo o "acordeón"⁴. Otro grupo de pacientes pueden tener un curso más benigno con mejoría espontánea del cuadro articular luego de dos a cinco años del inicio de los síntomas¹⁵.

Si bien algunas imágenes en la RHM no permiten diferenciar esta patología de otras enfermedades que cursen con artropatía inflamatoria, ciertas características sugieren este diagnóstico^{13,16}. Los estudios de imágenes se caracterizan por compromiso articular erosivo que generan ampliación del espacio articular, pérdida del cartílago articular y resorción del hueso subcondral. Las áreas más frecuentemente comprometidas en los estudios radiográficos son en el 75% de los pacientes las articulaciones interfalángicas (principalmente las distales). Otras articulaciones como la muñeca, columna cervical, compromiso sacroilíaco y costovertebral pueden presentar cambios erosivos¹⁷. No es común la presencia de osteopenia yuxtaarticular o de neoformación ósea.

Manifestaciones dermatológicas

La afección de piel se caracteriza por lesiones en forma de nódulos y pápulas localizadas más comúnmente en cara y manos.

Las lesiones nodulares son variables en tamaño, de pocos milímetros hasta dos centímetros; varia-

bles en número, desde pocas lesiones hasta lesiones múltiples y caracterizadas por tener una distribución céfalo-caudal, disminuyendo el número en la parte inferior del tronco y en las extremidades inferiores. En la región de las manos, las lesiones nodulares se ubican en el dorso, borde lateral de los dedos y pueden tomar forma de pequeñas tumefacciones alrededor del borde ungueal lo cual es característico de esta enfermedad. En el cráneo, las lesiones se localizan primordialmente en orejas, puente de la nariz y región del occipucio. Las lesiones pueden confluir formando placas y generando fascies leonina^{12, 18}. El caso reportado presentaba lesiones que típicamente se han descrito en pacientes con RHM según diferentes series como las lesiones nodulares violáceas o las lesiones en collar de perlas periungueales.

Se han descrito otras manifestaciones cutáneas como son:

- Lesiones ulcerosas^{19, 20}.
- Placas hipocrómicas localizadas en cara y brazos²¹.
- Lesiones tipo telangiectasias únicas o asociadas a los nódulos típicos de la enfermedad o menos común nódulos sangrantes²².
- Eritrodermia y fenómeno de Köebner^{23, 24}.

Una tercera parte de los pacientes pueden tener lesiones en mucosas afectando la cavidad oral y nasal. Mucho menos frecuentes son lesiones en el área genital y perianal^{25, 26}.

Las lesiones antes descritas, pueden remitir espontáneamente o hacerlo en respuesta al tratamiento.

Otras manifestaciones clínicas

La RHM debe de ser considerada una enfermedad sistémica en la cual cualquier territorio de la anatomía corporal puede estar comprometido.

Síntomas constitucionales han sido reportados en diferentes series: pérdida de peso (15%), debilidad (10%), síntomas cardiovasculares (9%), mialgias (6%), fiebre (5%), anorexia (4%), disfagia (3%) y linfadenopatías (3%). La presencia de dislipidemia y tuberculina positiva se ha reportado en el 30-58% y 12-50% de los casos, respectivamente²⁷⁻²⁹.

Existen reportes de compromiso pulmonar, cardiaco, tracto gastrointestinal y glándulas salivales^{9, 29, 30}. El compromiso pulmonar tiende a ser bilateral y simétrico, presentando lesiones nodulares con lesiones intersticiales. También se ha descrito la presencia de derrame pleural, fibrosis pulmonar y adenopatías hiliares²⁷.

Existen pocos reportes de RHM durante la gestación. Se ha descrito la presencia de proteinuria y preeclampsia en las pacientes con RHM sugiriendo una relación causal clara entre la RHM y los trastornos hipertensivos del embarazo. Puede existir relación entre el grado de actividad articular en la RHM y la severidad del compromiso obstétrico³¹⁻³³.

Reticulohistiocitosis como enfermedad paraneoplásica

Desde 1969 Barrow sugirió la asociación entre RHM y malignidad⁴. El primer reporte en 33 pacientes con RHM documentó cinco casos de cáncer. Luego de estas primeras descripciones, reportes más recientes han encontrado asociaciones variables entre un 24% y un 31%^{8, 34, 35}.

En la mayoría de los reportes el diagnóstico entre malignidad y RHM ocurre transcurridos al menos dos años de la enfermedad histiocítica; sin embargo, el tiempo entre el inicio de la RHM y el diagnóstico de cáncer puede ser de meses o presentarse simultáneamente las dos enfermedades como ocurre en este caso³⁶.

No hay un tipo histológico de cáncer que sea predominante en pacientes con RHM y diferentes tipos de neoplasias han sido descritas en pacientes con RHM dentro de las cuales se mencionan mama, ovario, cervix, mesoteliomas, linfomas, melanomas, carcinomas de pene y estómago^{37, 38}. En el caso que se reporta, se confirmó la presencia de un linfoma a nivel mediastinal lo cual ya ha sido reportado por otros autores³⁹.

Se ha descrito que la resolución del proceso neoplásico se acompaña de la desaparición de los síntomas de RHM⁴⁰.

Estudios de patología

El diagnóstico de la RHM se basa en el hallazgo histopatológico de muestras obtenidas tanto de lesiones en piel como de tejido sinovial.

En estudios por microscopía de luz en estadios tempranos de la enfermedad predomina la infiltración celular de eosinófilos, linfocitos, histiocitos con escaso número de células gigantes. Con la evolución de la enfermedad predomina la presencia de células gigantes con menor infiltrado de otros tipos celulares. Las células gigantes, hallazgos característicos de la enfermedad, son células histiocíticas (histiocitos mononucleares) gigantes multinucleadas de 50-100 μ m de diámetro con un citoplasma eosinofílico con gránulos finos y apariencia en vidrio esmerilado. Otras células inflamatorias pueden estar presentes pero en menor número. Los estudios de histoquímica practicados a los especímenes reportan infiltración no específica de lípidos y la presencia de un componente polisacárido en el interior de los histiocitos y de las células gigantes. Coloraciones como Sudan III, Sudan IV, Scharlach R, Nile blue, y oil red O sugieren un componente de grasas neutras y el Sudan Negro R sugiere un componente fosfolipídico^{4, 41, 42}.

Las lesiones sinoviales son histológicamente similares a las lesiones encontradas en piel; sin embargo, el número de células gigantes tiende a ser menor.

La microscopía electrónica confirma la presencia de numerosos gránulos electro-densos adyacentes al aparato de Golgi con coloraciones positivas para fosfatasa ácida, formando un halo, el cual representa la presencia de lisosomas. Vacuolas lipídicas son halladas en los histiocitos representando un proceso degenerativo en lugar de un sitio de almacenamiento de lípidos^{43, 44}.

Los estudios con inmunohistoquímica son positivos para CD4, CD45, CD68, lisosomas, α 1 antitripsina y extendidos negativos para CD20, S100 y factor XIIa, aunque existen controversias en estos hallazgos haciendo complicado determinar el posible origen de estas células gigantes^{41, 45- 47}.

Estudios de laboratorio

No hay una prueba diagnóstica de la RHM pero diferentes alteraciones pueden ser encontradas (Tabla 2).

- Cerca de la mitad de los pacientes presentan síndrome anémico normocítico normocromico

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio en pacientes con reticulohistiocitosis multicéntrica

Característica	frecuencia %
Sedimentación elevada	21-68
Anemia	27-55
Hipercolesterolemia	9-52
Factor reumatoide	< 10
Anticuerpos antinucleares	< 10

Modificado de referencia (3)

con velocidad de sedimentación elevada como en el caso que se reporta.

- La dislipidemia con hipercolesterolemia está presente en una tercera parte de los casos.
- Menos frecuente ha sido reportada la presencia de Factor Reumatoide, anticuerpos antinucleares e hipergammaglobulinemia.
- El estudio de líquido sinovial realizado a pacientes con RHM ni tiene características específicas ni uniformes; es así como se reportan recuentos celulares y recuentos diferenciales no uniformes.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la RHM involucra múltiples patologías que pueden generar un reto al clínico.

- La RHM difiere de la artritis reumatoide (AR) en la carencia de la osteoporosis yuxta-articular, la presencia de un espacio articular incrementado y un compromiso de articulaciones interfalángicas distales (IFD), lo cual no es común en la AR^{3, 48}.
- El compromiso de las articulaciones interfalángicas distales IFD es común en la artritis psoriásica, la cual puede presentar en ausencia de lesiones cutáneas. Las erosiones en psoriasis pueden también producir dedos en catalejo como sucede en pacientes con artritis reumatoide. Sin embargo, en la artritis psoriásica la neoformación ósea, la presencia de entesitis, la anquilosis intra-articular y el com-

promiso asimétrico permiten diferenciar la presencia de RHM^{13, 49}.

- La osteoartritis erosiva igualmente puede comprometer las articulaciones IFD; sin embargo, la presencia de neoformación ósea, osteofitos, es un punto básico en el diagnóstico diferencial⁴⁹.
- En la enfermedad articular por cristales de urato monosódico, gota, se asocia igualmente con compromiso de las articulaciones interfalángicas distales. Sin embargo, en la gota existe un compromiso importante de los tejidos blandos periarticulares (tofos), además el compromiso generalmente es asimétrico, respeta el espacio articular y presenta lesiones en “overhanging” en los estudios de radiología⁵⁰.
- El reumatismo fibroblástico es una enfermedad poco común que puede simular la RHM por la presencia de lesiones cutáneas y artropatía destructiva simétrica con cambios erosivos en los IFD. Sin embargo, la presencia de fenómeno de Raynaud y esclerodactilia en el reumatismo fibroblástico así como la presencia de osteoporosis yuxtaarticular son herramientas útiles para diferenciar las dos enfermedades⁵¹.
- El Xantogranuloma juvenil y los tumores de células gigantes son parte del diagnóstico diferencial; sin embargo, estas patologías no cursan con sinovitis y la inmunohistoquímica de los xantogranulomas son positivos para factor XIIIa y los tumores de células gigantes son positivos para la actina del músculo liso (HHF35)⁵².
- Las lesiones dermatológicas en RHM pueden simular lesiones por sarcoidosis, lepra lepromatosa, granuloma anular, xantomas, lipomas, proteinosis lipoide y enfermedad de Fabre.
- Zayid reportó una forma familiar de dermatoartritis histiocítica cuya única diferencia con la RHM es su forma de presentación como enfermedad familiar. Además esta patología se

inicia tempranamente en la vida y cursa con una importante lesión ocular⁵³.

Si bien la polimiositis y la dermatomiositis no son diagnósticos diferenciales comunes, ciertas características pueden obligar a considerarlas. La presencia de telangiectasias periungueales así como las características de la histología son los elementos determinantes en el diagnóstico y diferenciación de estas dos enfermedades⁵⁴⁻⁵⁶.

Tratamiento

Existen autores que sugieren que la intervención farmacológica en la RHM no cambia el curso clínico de la enfermedad⁵⁷. Sin embargo, el daño articular generado en la RHM puede ser tan severo como el observado en pacientes con artritis reumatoide y la dermatitis puede generar secuelas estéticas importantes. Por estas razones se ha sugerido que la enfermedad debe ser tratada de una manera agresiva^{58, 59}.

Múltiples medicamentos han sido sugeridos como posibilidades de intervención en pacientes con RHM. Entre otros, ciclofosfamida, metotrexate, azatioprina, clorambucil y regímenes conjugados⁶⁰.

Tratamiento con antiinflamatorios no esteroides y analgésicos pueden ser útiles en las formas leves de la enfermedad⁶¹.

El uso de esteroides como monoterapia en dosis altas (prednisona 1 mg kilo día) o dosis bajas (menos de 10 mg día) pueden tener un papel paliativo en los síntomas articulares pero no son útiles en inducir remisión de la enfermedad. La adición de antimaláricos puede tener buenos resultados⁶².

El uso de metotrexate (7,5 mg a 25 mg semanales) ha evidenciado buenos resultados en relación a mejoría de los síntomas y el tamaño de las lesiones nodulares además de mejorar la sinovitis. En el estudio de Gourmelen, metotrexate a dosis de 7,5-10 mg evidenció resolución del cuadro en 34 meses de tratamiento en una paciente de 64 años con RHM^{59, 60}.

Ciclofosfamida oral (200 mg/día), clorambucil (0,1 mg/kilo/día) y ciclosporina han evidenciado resultados similares al metotrexate en términos de

mejoría de la sinovitis y efecto sobre el tamaño de los nódulos cutáneos^{60, 63, 64}.

Nuevas alternativas como los bloqueadores del factor de necrosis tumoral se presentan como opciones de tratamiento para pacientes con diagnóstico de RHM que han sido refractarios a metotrexate y esteroides⁶⁵. En la actualidad existen informes de pacientes con RHM refractarios a tratamiento con metotrexate en los que se ha logrado resolución de los síntomas articulares con el uso de etanercept a dosis de 25 mg subcutáneo dos veces por semana (66-68). El infliximab, otro inhibidor del factor de necrosis tumoral, también ha sido utilizado en dosis de 3 mg/kg/dosis hasta 5 mg en combinación con metotrexate y azatioprina en pacientes refractarios, documentando una respuesta adecuada de las manifestaciones cutáneas pero con poco efecto sobre las manifestaciones articulares⁷⁰.

Existen informes del uso de bifosfonatos, específicamente el ácido zolendróico y alendronato, en pacientes con RHM con resultados satisfactorios. Los posibles mecanismos de acción de los bifosfonatos podrían estar en relación con su capacidad de inhibir la infiltración de histiocitos (monocitos y macrófagos) favoreciendo su apoptosis además de disminuir la producción de metaloproteinasas de matriz en las lesiones de pacientes con RHM. El alendronato ha evidenciado ser efectivo para el manejo de las manifestaciones articulares y cutáneas de la enfermedad⁷¹⁻⁷⁵.

Conclusión

La reticulohistiocitosis es una enfermedad sistémica poco frecuente, de etiología aún no conocida y que se caracteriza por compromiso de múltiples órganos pudiendo generar artropatía erosiva y aun mutilante así como lesiones cutáneas que pueden generar secuelas estéticas importantes. Se ha clasificado como una enfermedad paraneoplásica dada una asociación importante con la presencia de malignidad. El tratamiento de la enfermedad debe ser iniciado tempranamente con el fin de evitar secuelas irreversibles en los pacientes. En la actualidad, drogas como metotrexate y ciclofosfamida son las que presentan mejor evidencia considerando tasas de respuesta.

Referencias

- Weber FP, Freudenthal W. Nodular non-diabetic cutaneous xanthomatosis with hypercholesterolemia and atypical histological features. *Proc Royal Society Med* 1937; 30: 522-526.
- Goltz RW, Laymon CW. Multicentric reticulohistiocytosis of the skin and synovia. *Reticulohistocytoma or ganglioneuroma. Arch Dermatol Syphilol.* 1954; 69: 717-73
- Trotta F, Castellino G, Lo Monaco. Multicentric reticulohistiocytosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 759-772.
- Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis. A review of 33 patients. *Medicine (Baltimore)* 1969; 48: 287-305.
- Chevrant-Breton J, Bourel M, Ferrand B. Multicentric reticulohistiocytosis; a case report. *Ann Dermatol Venereol* 1977; 104: 755-759.
- Snow JL, Su WPD. Histiocytic diseases. *J Am Acad Academy Dermatol* 1995; 33: 111-116.
- Aseev DD, Tonitrova NS, Amiantova IS, Makarova SA, Kireeva SG. Diagnosis of reticulohistiocytosis in adults treated at a tuberculosis clinic *Probl Tuberk* 1974; 2: 39-43.
- Catterall MD. Multicentric reticulohistiocytosis: a review of eight cases. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5: 267-279.
- Gorman JD, Danning C, Schumacher HR, Klippel JH, Davis Jr JC. Multicentric reticulohistiocytosis: case report with immunohistochemical analysis and literature review. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 930-938.
- Candell Chalom E, Elenitsas R, Rosenstein ED, Kramer N. A case of multicentric reticulohistiocytosis in a 6-year-old child. *J Rheumatol* 1998; 25: 794-797.
- Outland JD, Keiran SJ, Schikler KN, Callen JP. Multicentric reticulohistiocytosis in a 14-year-old girl. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 527-531.
- Rios Blanco JJ, Barbado Hernandez FJ, Gomez Cerezo J. Multicentric reticulohistiocytosis. The long course of a rare disease. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 107-109.
- 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* 2002; 61: 485-487.
- Leshner Jr JL, Allen BS. Multicentric reticulohistiocytosis. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11: 713-723.
- Malik M. K., Regan L, Robinson-Bostom L, Pan T, McDonald CJ Proliferating multicentric reticulohistiocytosis associated with papillary serous carcinoma of the endometrium. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1075-1079.
- Campbell DA, Edwards NL. Multicentric reticulohistiocytosis: systemic macrophage disorder. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1991; 5: 301-319.
- Gold RH, Metzger AL, Mirra JM. Multicentric reticulohistiocytosis (lipoid dermatitis-arthritis). An erosive polyarthritis with distinctive clinical, roentgenographic and pathologic features. *Am J Roentgenol* 1975; 124: 610-624.
- Luz FB, Gaspar AP, Kalil-Gaspar N, Ramos-e-Silva M. Multicentric reticulohistiocytosis. *JEADV* 2000; 15: 524-531.
- Kuramoto Y, Iizawa O, Aiba S. Multicentric reticulohistiocytosis in a child with sclerosing lesion of the leg. Immunohistopathologic studies and therapeutic trial with systemic cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 329-335.
- Rendall JR, Vanhegan RI, Robb-Smith AH. Atypical multicentric reticulohistiocytosis with paraproteinemia. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1576-1582.
- Gold KD, Sharp JT, Estrada RG. Relationship between multicentric reticulohistiocytosis and tuberculosis. *JAMA* 1977; 237: 2213-2214.
- Giam YC, Ong BH. Multicentric reticulohistiocytosis. *Ann Acad Med Singapore.* 1988; 17: 548-550.
- Green CA, Walker DJ, Malcolm AJ. A case of multicentric reticulohistiocytosis: uncommon clinical signs and a report of T-cell marker characteristics. *Arch Dermatol.* 1987; 113: 1576-1582.
- Aldridge RD, Main RA, Daly BM. The Koebner's response in multicentric reticulohistiocytosis. *Cutis* 1984; 34: 78-80.
- Moalla M, Abdelkefi M, Jaafoura H. La reticulohistiocytose multicentrique. Un nouveau cas avec étude ultrastructurale. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1988; 55: 949-953.
- Malhorta R, Pribitkin EA, Bough D Jr. Upper airway involvement in multicentric reticulohistiocytosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 114: 661-664.
- Fast A. Cardiopulmonary complications in multicentric reticulohistiocytosis. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1139-1141.
- Doherty M, Martin MFR, Dieppe PA. Multicentric reticulohistiocytosis associated with primary biliary cirrhosis: successful treatment with cytotoxic agents. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 344-348.
- Gao IK, Goronzy JJ, Weyand CM. Ten-year follow-up of a patient with multicentric Reticulohistiocytosis associated with myopathy. *Scand J Rheumatol* 1990; 19: 437-441.
- Bogle MA, Tschen JA, Sairam S, McNearney T, Orsak G, Knox JM. Multicentric reticulohistiocytosis with pulmonary involvement. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1125-1127.
- Conaghan P, Millar M, Dowling J, Cowen JP, Little John G. A unique presentation of multicentric Reticulohistiocytosis in pregnancy. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 269-272.
- Tsubamoto H, Horinosono H, Horie M. Multicentric reticulohistiocytosis in a patient with severe preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264: 35-36.
- Brackenridge A, Bashir T, Wheatley. Multicentric reticulohistiocytosis and pregnancy. *BJOG* 2005; 112: 672-673.
- Catterall MD. Multicentric reticulohistiocytosis: a review of eight cases. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5: 267-279.
- Snow JL, Muller AS. Malignancy-associated multicentric reticulohistiocytosis: a clinical, histological and immunophenotypic study. *Br J Dermatol* 1995; 133: 71-76.
- Nunnink JC, Krusinski PA, Yates JW. Multicentric reticulohistiocytosis and cancer: a case report and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13: 273-279.
- Worm A, Kleine-Tebbe A, von Stebut E. Multicentric reticulohistiocytosis indicating metastasis of an unknown primary tumour (letter). *Acta Dermato-Venereologica.* 1998; 78: 67-68.
- Lambert CM, Nuki G. Multicentric reticulohistiocytosis with arthritis and cardiac infiltration: regression following treatment for underlying malignancy. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 815-817.
- Kuramoto Y, Iizawa O, Matsunaga J, Nakamura N, Tagami H. Development of Ki-1 lymphoma in a child suffering from multicentric reticulohistiocytosis. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 448-449.
- Hanauer LB. Reticulohistiocytosis: remission after cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1972; 15: 636-634.

41. Salisbury JR, Hall PA, Williams HC, Mangi MH, Mufti GJ. Multicentric reticulohistiocytosis: detailed immunophenotyping confirms macrophage origin. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 687-693.
42. Samaan SS, Schumacher HR, Villanueva T, Levin R, Atkinson BF. Unusual immunocytochemical and ultrastructural features of synovial fluid cells in multicentric reticulohistiocytosis: a case report. *Acta Cytol* 1994; 38: 582-588.
43. Perrin C, Lacour JP, Michiels JF. Multicentric reticulohistiocytosis. Immunohistological and ultrastructural study: a pathology of dendritic cell lineage. *Am J Dermatopathol* 1992; 14: 418-425.
44. Caputo R, Alessi E, Berti E. Collagen phagocytosis in multicentric reticulohistiocytosis. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 342-346.
45. Zelger B, Cerio R, Soyer HP, Misch K, Orchard G, Wilson-Jones E. Reticulohistiocytoma and multicentric reticulohistiocytosis: histopathologic and immunophenotypic distinct entities. *Am J Dermatopathol* 1994; 16: 577-584.
46. Gibson G, Cassidy M, O'Connell P, Murphy GM. Multicentric reticulohistiocytosis associated with recurrence of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 134-136.
47. Gorman JD, Danning C, Schumacher HR. Multicentric reticulohistiocytosis. Case report with immunohistochemical analysis and literature review. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 930-938.
48. Horvath JR, Hoffman GS. Multicentric reticulohistiocytosis: a mimic of gout and rheumatoid arthritis. *Cleve Clin J Med* 1999; 66: 166-172.
49. Resnick D. Lipidoses, histiocytoses, and hyperlipoproteinemias. In Resnick D (ed.) *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*, 3rd edn. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1995; 2206-2214.
50. Monu J, Pope TL. Gout: a clinical and radiologic review. *Radiol Clin N Am* 2004; 42: 169-184.
51. Romas E, Finlay M, Woodruff T. The arthropathy of fibroblastic rheumatism. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 183-187.
52. Cavaliere A, Sidoni A, Bucciarelli E. Giant cell tumor of tendon sheath: immunohistochemical study of 20 cases. *Tumori* 1997; 83: 841-846.
53. Zayid I, Farraj S. Familial histiocytic dermatoarthritis: a new syndrome. *Am J Med* 1973; 54: 793-800.
54. Tait TJ, Bird HA, Ford GP. Multicentric reticulohistiocytosis: presentation with the cutaneous findings of dermatomyositis [letter]. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 100-101.
55. Hsiung S, Chan EF, Elenitsas R, Kolasinski SL, Schumacher R, Perth PV. Multicentric reticulo histiocytosis presenting with clinical features of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: S11-S14.
56. McIlwain KL, DiCarlo JB, Miller SB, Lim S. Multicentric reticulohistiocytosis with prominent cutaneous lesions and proximal muscle weakness masquerading as dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005; 32: 193-194.
57. Gianotti F, Caputo R. Histiocytic syndromes: A review. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 383-404.
58. Ginsburg WW, O'Duffy JD, Morris JL. Multicentric reticulohistiocytosis: response to alkylating agents in six patients. *Ann Int Med* 1989; 111: 384-388.
59. Gourmelen O, Le Loe'X, Fortier-Beaulieu M. Methotrexate treatment of multicentric reticulohistiocytosis. *J Rheumatol* 1991; 18: 627-628.
60. Liang GC, Granston AS. Complete remission of multicentric reticulohistiocytosis with combination therapy of steroid, cyclophosphamide, and low-dose pulse methotrexate. Case report, review of the literature, and proposal for treatment. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 171-174.
61. Carey RN, Blotzer JW, Wolfe ID. Multicentric reticulohistiocytosis and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1985; 12: 1193-1195.
62. Rentsch JL, Martin EM, Harrison LC, Wicks IP. Prolonged response of multicentric reticulohistiocytosis to low dose methotrexate. *J Rheumatol* 1998; 25: 1012-1015.
63. Chalom EC, Rosenstein ED, Kramer N. Cyclosporine as a treatment for multicentric reticulohistiocytosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 556.
64. Blanco JJ, Hernandez FJ, Cerezo JG, Garcia IS, Rubio FC, Rodriguez JJ. Multicentric reticulohistiocytosis. The long course of a rare disease. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 107-109.
65. Colleen Matejicka, DO, Morgan GJ, MD, John G. Schlegelmilch, Multicentric reticulohistiocytosis treated successfully with an anti-tumor necrosis factor agent: Comment on the article by Gorman et al. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 864 -868.
66. Matejicka C, Morgan GJ, Schlegelmilch JG. Multicentric Reticulohistiocytosis treated with an anti-tumor necrosis factor agent: comment on the article by Gorman, et al. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 864-886.
67. Bradley T, Kovach, Kenneth T. Calamia J. Walsh, Ginsburg W. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with etanercept. *Arch Dermatol* 2004; 140: 248-256.
68. Lee MW, Lee EY, Teong YI, Moon KC, Kohn JK. Successful treatment of multicentric reticulohistiocytosis with a combination of infliximab, prednisolone and methotrexate. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 478-479.
69. Lovelace Kelli, Loyd Aaron, Adelson David, Crowson Neil; Taylor J. R.; Cornelison, Raymond. Etanercept and the treatment of multicentric reticulohistiocytosis. [Letter] *Arch Dermatol* 2005; 141: 1167-1168.
70. Sellam J, Deslandre CJ, Dubreuil F, Arfi S, Kahan A. Rene. Refractory multicentric reticulohistiocytosis treated by infliximab: two cases. *Ann Rheum Dis* 2005; 23: 97-99.
71. Goto H, Inaba M, Kobayashi K, Imanishi Y, Kumeda Y, Inui K, et al. Successful treatment of multicentric reticulohistiocytosis with alendronate: evidence for a direct effect of bisphosphonate on histiocytes. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3538-3541.
72. Mavragani CP, Batziou K, Aarón K, Pikazis D, Manoussakis M. Alleviation of polyarticular syndrome in multicentric reticulohistiocytosis with intravenous zoledronate. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1521-1522.
73. Monkkonen J, Koponen HM, Ylitalo P. Comparison of the distribution of three bisphosphonates in mice. *Pharmacol Toxicol* 1990; 66: 294-298.
74. Giraudo E, Inoue M, Hanahan D. An amino-bisphosphonate targets MMP- expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogens. *J Clin Invest* 2004; 114: 623-633.
75. Rogers MJ, Chilton KM, Coxon FP, Lawry J, Smith MO, Suri S, et al. Bisphosphonates induce apoptosis in mouse macrophage-like cells in vitro a nitric oxide-independent mechanism. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1482-1489.