

**RETICULOHISTICITOSIS
MULTICENTRICA :
REPORTE DE UN CASO
TRATADO CON
CICLOFOSFAMIDA;
HALLAZGOS EN EL
LIQUIDO SINOVIAL**

FABIO H. MOTA ABREU

INTRODUCCION

Reticulohistiocitosis Multicéntrica es una enfermedad sistémica, de etiología desconocida que envuelve principalmente la piel y membrana sinovial mediante la formación de nódulos que al examen histológico demuestran gran infiltración de histiocitos y células gigantes multinucleadas.¹

En casos severos, el proceso induce una artritis destructiva en muchos modos similar a la artritis reumatoidea aunque con características propias. El desorden es raro, habiéndose descrito menos de cuarenta casos en la literatura médica anglosajona.² El siguiente es el reporte de un caso moderadamente progresivo que hemos seguido durante dos años. Las características de este caso, que no pretende ser una descripción exhaustiva del proceso, incluyen: A) descripción del líquido sinovial tan poco conocido en esta entidad y B) tratamiento con glucocorticoïdes y citotóxicos que, creo, han abortado en gran parte la actividad inflamatoria a juzgar por la presente escasez de inflamación sinovial así como la falla de la enfermedad de inducir nuevos nódulos en la piel.

Fabio H. Mota Abreu: Licenciado en Medicina y Cirugía, Internista y Reumatólogo, St. Anthony Memorial Hospital, Effingham, Illinois, U.S.A. Miembro de la Mesa de Directores del Capítulo de Illinois de The Arthritis Foundation.

PRESENTACION DEL CASO

Una paciente de 34 años fue vista en el consultorio debido a una erupción en la piel de la cara, pecho y manos de tres semanas de duración; la erupción había aparecido después de dos semanas de intenso prurito en las áreas mencionadas e iba acompañada de dolor en el hombro derecho y rodilla izquierda. No había indicios del fenómeno de Raynaud, fiebre o sequedad de los ojos o boca. El examen físico demostró una erupción eritomatosa acompañada de un escaso número de pequeñas vesículas en la cara, pecho y dorso de antebrazos y manos; había dificultad para mover el hombro derecho, debido al dolor, aunque no hubo signos de inflamación local; el resto de las articulaciones fueron normales.

El laboratorio no demostró anticuerpos antinucleares y las pruebas serológicas de aglutinación fueron negativas para factor reumatoide. La velocidad de sedimentación fue normal aunque había una ligera elevación del fibrinógeno sérico a nivel de 606 mg. %.

Un mes más tarde, las vesículas habíanse transformado en nódulos de unos milímetros a un cm. de diámetro, de color rosado a cobrizo y yacentes en una epidermis gruesa y brillante, como cubierta de grasa. (Fig. No. 1). Para entonces,

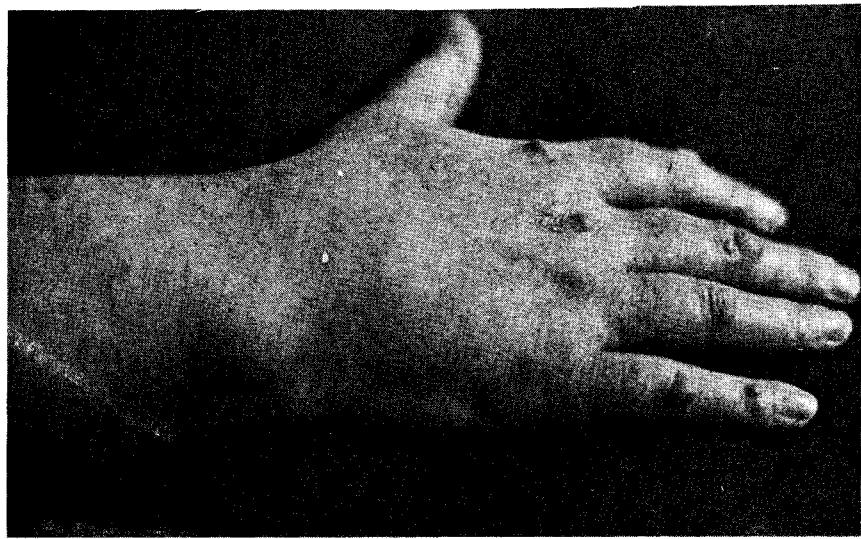


Figura 1

Aspecto general de las lesiones nodulares en la mano derecha. Nótese la inflamación en la zona de los extensores y la tendencia flexora de los dedos, particularmente el segundo y el tercero.

la paciente acusaba dolores en los dedos, con cierta dificultad para la flexión; el hombro derecho continuaba doloroso, demostrando, la rodilla izquierda una efusión sinovial que a la aspiración cedió 40 ml. de líquido amarillo turbio, muy fluido, conteniendo 600 células rojas por mm³ y 4100 células blancas por milímetro cúbico de las cuales, 64% fueron polimorfonucleares, 34% linfocitos y 2% monocitos.

La paciente fue hospitalizada con el doble objeto de proporcionar descanso a articulaciones marcadamente inflamadas y de profundizar en la naturaleza de este proceso dérmato-sinovial.

PRIMERA HOSPITALIZACION

El curso clínico se caracterizó por la reacumulación de líquido sinovial en la rodilla izquierda, la aparición de una tenosinovitis en la vaina de los extensores de la muñeca izquierda además de una ligera temperatura, average 37.2°C., vista en las primeras horas de la tarde; esta temperatura cayó a límites normales después de comenzada la administración de 40 mg. diarios de prednisona hacia el quinto día de hospitalización.

TABLA 1
HALLAZGOS EN EL LIQUIDO SINOVIAL EN RETICULOHISTIOCITOSIS
MULTICENTRICA

1) Paciente reportado por Flam. (3)
Color: Pajizo
Proteína: 4.9 Gm%
Glucosa: 79 Mg%
Células Blancas: 20,000. 90% Polimorfos.
2) Paciente reportado por Ehrlich. (4)
Células Blancas: 30,000 93,000 79,000
Células Rojas: 1,000 5,800 21,200
Factor Reumatoide: Positivo 1:40.
3) Nuestro caso
Volumen: 40 MI.
Color: Amarillo turbio a hemorrágico
Proteínas Totales: 3.4 Gm%
Glucosa: 165 Mg%
Células Blancas: 4,100
64% Polimorfos
34% Linfocitos
2% Monocitos
Bloque de células: Densa acumulación de histiocitos y células gigantes.

El estudio más detenido del líquido sinovial, anterior a la administración de prednisona, demostró valores celulares similares a los ya mencionados arriba; la glucosa fue de 165 mg.% cuando al mismo tiempo la glicemia era de 89 mg.%; la concentración de proteínas totales fue de 3.4 gm.% La centrifugación del líquido con preparación de un bloque de células estudiado bajo el microscopio mostró una densa acumulación de histiocitos con ocasionales células gigantes de abundante citoplasma y bi o polinucleadas.

Finalmente, se procedió a la biopsia de dos nódulos maduros; uno de ellos fue congelado y enviado en hielo seco a los laboratorios de la Clínica Mayo para determinar posible acumulación de inmunoglobulinas y/o complemento en la junción dermo-epidérmica, lo cual dio resultado negativo. El otro, fue estudiado ordinariamente con hematoxilina-eosina. Este último demuestra acumulación de histiocitos en un substrato amorfó (ground glass) y eosinofílico con ocasionales células gigantes generalmente multinucleadas. (Fig. No. 2). Este cuadro histopatológico, junto a las características clínicas es típico y autoriza al diagnóstico de retículo histiocitosis multicéntrica.

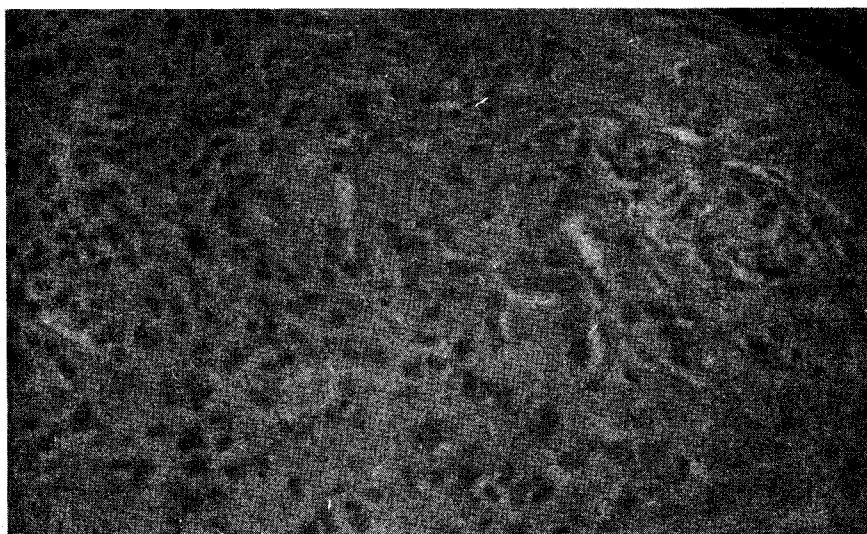


Figura 2
Histología de un nódulo cutáneo; densa infiltración de histiocitos en un substrato amorfó (ground glass); algunas células gigantes son también visibles.

La paciente fue dada de alta después de nueve días de hospitalización no sin antes inyectar la rodilla izquierda con 40 mg. de triamcinolona para aplacar la marcada actividad inflamatoria de la membrana sinovial local. La tenosinovitis de la muñeca izquierda permaneció intacta.

Los rayos X de las articulaciones afectadas fueron normales durante esta hospitalización.

La administración diaria de 40 mg. de prednisona aplacó considerablemente la sintomatología de la enfermedad; sin embargo, la paciente acusó, rápidamente, rasgos cushingoides particularmente marcado aumento de peso, hipertensión y pequeñas cataratas centrales, bilaterales fueron detectadas durante examen oftalmoscópico. Por estas razones, la dosis de prednisona fue reducida tan rápidamente como fue posible sin causar síntomas de insuficiencia suprarrenal. Esto fue seguido por una recaída en el cuadro clínico de la retículohistiocitosis, con dolor articular particularmente en los dedos de las manos que mostraban cierta tendencia flexora y por sinovitis en la banda extensora de la muñeca derecha así como la aparición de nuevos nódulos en la piel. No siendo posible, pues, la administración de esteroides y considerada la marcada tendencia de la enfermedad a resistir tratamiento con otras drogas antiinflamatorias, sólo quedaba a considerar la acción que drogas citotóxicas podrían tener sobre el proceso.

Se consideró que un curso de mostaza nitrogenada podría dar resultados satisfactorios pues esta droga es un poderoso agente alquilante, de acción rápida, que puede ser dado en dosis diarias relativamente pequeñas.

SEGUNDA HOSPITALIZACION

La paciente fue readmitida en octubre de 1977, más de diez meses después del inicio de la enfermedad. La velocidad de sedimentación continuaba normal; por primera vez la radiografía de las manos demostraron erosiones. (Fig. 3).

Un curso de mostaza nitrogenada, calculado en 0.4 mg. por kilo de peso fue dado intravenosamente, en dosis diarias por espacio de una semana. El resultado fue una mejoría de los síntomas articulares particularmente la desaparición del dolor en los dedos de las manos y rodillas. (Fig. 4) El bienestar clínico prolongó hasta Marzo del siguiente año, durando pues, cinco meses, hasta el momento que las rodillas empezaron a doler lo mismo que el hombro izquierdo, lo cual fue seguido por efusiones sinoviales en las rodillas y nuevas lesiones nodulares en la piel.

Un curso de 6 mg. diarios de Clorambucil no proporcionó mejoría alguna, decidiéndose, seis semanas después, la administración de Ciclofosfamida en dosis de 1,500 mg. (15 mg. por kilo) intravenosos cada tres semanas.



Figura 3

Aspecto radiográfico de la mano izquierda, diez meses después del inicio de la enfermedad; se notan pequeñas erosiones en las bases de las falanges distales segunda y tercera, además de osteoporosis juxtaarticular.

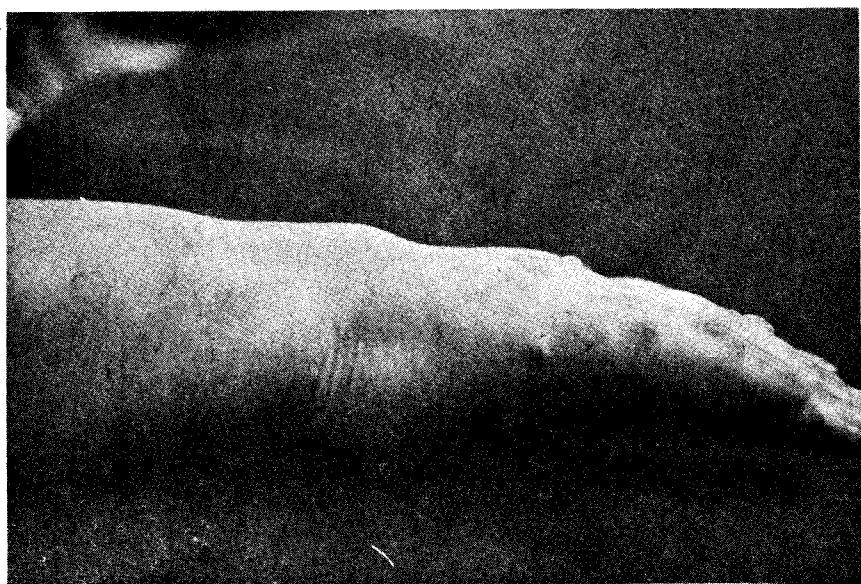


Figura 4

Tenosinovitis en los extensores de la muñeca derecha.

La respuesta a este agente alquilante fue excelente, induciéndose un estado de remisión parcial de la enfermedad a tal punto, que la paciente se encuentra hoy libre de síntomas aunque el examen físico demuestra cierta actividad sinovial particularmente en la muñeca y rodilla izquierdas. Las lesiones de la piel han detenido su crecimiento, otras se encuentran en vías de degeneración y no se han demostrado lesiones nuevas desde entonces. (Fig. 5) El agente citotóxico se administra ahora cada seis semanas y ha sido bien tolerado.



Figura 5
Lesiones nodulares en los dedos. (Véase texto).

DISCUSION

Nos encontramos, pues, en presencia del caso de una mujer adulta afectada por un proceso dermatológico de carácter nodular acompañado de una poliartritis simétrica que ha afectado hombros, muñecas, dedos de las manos y rodillas; la distribución de las lesiones de la piel abarcan la cara, pecho, codos, antebrazos y manos, particularmente en la región dorsal de éstas aunque algunos nódulos tenían localización palmar. El tipo y situación de los nódulos, la artritis y la biopsia indican que esta paciente tiene reticulohistiocitosis multicéntrica similar a otros casos descritos.⁵

La edad de aparición de la enfermedad se centra alrededor de la cuarta década de la vida; el proceso es más frecuente en mujeres que en hombres con una relación de 3:1.⁵ Después de un período de varios años de marcada actividad inflamatoria, la enfermedad se aquietó considerablemente, dejando a las articulaciones así atacadas grandemente destruidas con erosiones, pérdida del cartílago articular, particularmente las articulaciones interfalángicas distales de los dedos de las manos, hecho que tiende a distinguir este proceso de la artritis reumatoidea.

Esta artritis, verdaderamente mutilante, se ve, sin embargo, en un 45 a 50% de los casos mientras en la artritis reumatoidea el porcentaje es mucho menor.⁶

La naturaleza de la enfermedad no es bien conocida. Se sabe que es un proceso benigno, granulomatoso y autolimitante. Purvis y Helwig⁷ demostraron una transformación de elementos célula de histiocito a célula gigante con capacidad para fagocitar lípidos. Actualmente se piensa que es una enfermedad de almacenamiento de lípidos similar al grupo de enfermedades conocidas con el nombre de Histiocitosis X.

Dos características resaltantes en el caso presentado son el estudio del líquido sinovial y el tratamiento efectuado a la paciente con drogas citotóxicas.

A) El líquido sinovial fue generalmente amarillo oscuro y turbio; ocasionalmente, y a pesar de una aspiración atrumática el líquido era hemorrágico. Su carácter inflamatorio se demuestra por su fluidez y por la concentración de células blancas. En el caso presentado, la glucosa ha sido marcadamente elevada con relación a la glicemia. La causa de esta elevación no es clara.

El estudio del bloque de células, hecho después de centrifugar el líquido sinovial fue reportado como mostrando gran cantidad de histiocitos y células gigantes de la misma manera que la biopsia de la piel mostraba; esto indica que probablemente había una infiltración similar en la membrana sinovial local desde la cual se desprendían células libres, junto con plasma, proteína, glucosa y elementos inflamatorios cayendo en el líquido articular. La infiltración de la sinovial ha sido descrita a través de la biopsia. El estudio citológico del bloque de células, parece equivaler a una biopsia en este proceso.

B) En el sentido terapéutico, el caso aquí tratado no es único: drogas citotóxicas han sido usadas en condiciones similares, aunque el número de pacientes es pequeño para poder establecer con firmeza la acción que estas drogas ejercen sobre el proceso. Así, mostaza nitrogenada, Clorambucil y Ciclofosfamida han sido empleados en el tratamiento de esta enfermedad.⁸

En nuestra paciente, el arresto parcial del proceso después de la administración de esteroides, al tiempo del diagnóstico histopatológico y después, una más completa remisión poco tiempo después de empezado el tratamiento con Ciclofosfamida podrían ser la causa de que la enfermedad no haya causado más estragos a nivel de la piel ni a nivel articular y aunque un solo caso puede no tener significación estadística de importancia, el trabajo de Hanauer,⁸ en un caso similar, el mismo tratamiento arroja peso sobre la conclusión que el tratamiento con Ciclofosfamida, en casos escogidos de retículohistiocitosis multicéntrica, puede dar excelentes resultados.

BIBLIOGRAFIA

1. M.V. Barrow and others. "Identification of tissue lipids in lipoid dermatomyositis (multicentric reticulohistiocytosis)". *American Journal of Clinical Pathology*. 47:312-325, 1967.
2. P.R. Krey and others. "Multicentric reticulohistiocytosis. Fine structural analysis of the synovium and synovial fluid cells". *Arthritis and Rheumatism*. 17:615-633, 1974.
3. M.F. Flam and others. "Multicentric reticulohistiocytosis. Report of a case with atypical features and electron microscopic study of skin lesions". *American Journal of Medicine*. 52:841-848, Jun. 1972.
4. G.E. Ehrlich and others. "Multicentric reticulohistiocytosis (lipoid dermatomyositis). A multisystem disorder". *American Journal of Medicine*. 52:830-840, Jun. 1972.
5. M.V. Barrow and others. "Multicentric reticulohistiocytosis. A review of 33 patients". *Medicine*. 48(4):287-305, 1969.
6. J.L. Hollander and D.J. MacCarty, ed. *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia, Lea & Fabiger, 1974, p. 1308-1310.
7. W.E. Purvis and others. "Reticulohistiocytic granuloma of the skin". *American Journal of Clinical Pathology*. 24:1005-1015, 1954.
8. L.B. Hanauer. "Reticulohistiocytosis. Remission after cyclophosphamide therapy". *Arthritis and Rheumatism*. 15:636-640, 1972.