

Poliartritis y nódulos cutáneos. ¿Primer caso de reumatismo fibroblástico en España?

M. Cantalejo, J.M. Rodríguez, A. Gallegos y J. García-Arroba

Sección de Reumatología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid. España.

El reumatismo fibroblástico es una enfermedad de aparición excepcional, caracterizada por la asociación de una poliartritis agresiva y la presencia de nódulos cutáneos. La artritis se caracteriza por ser rápidamente progresiva, dando lugar a la pérdida de la función articular y, finalmente, a la aparición de la denominada por autores franceses *main an griffe*. Las lesiones cutáneas aparecen y desaparecen de forma espontánea, y se caracterizan por unos hallazgos histológicos singulares.

Presentamos a una paciente con signos clínicos y hallazgos histológicos indicativos de reumatismo fibroblástico, que tuvo una respuesta satisfactoria al tratamiento combinado con ciclofosfamida y prednisona, no descrito previamente en la bibliografía internacional.

Palabras clave: Reumatismo fibroblástico. Reticulohistiocitosis multicéntrica. Ciclofosfamida

Polyarthritis and cutaneous nodules. The first case of fibroblastic rheumatism in Spain?

Fibroblastic rheumatism is exceptionally uncommon and is characterized by the association of aggressive polyarthritis and the presence of cutaneous nodules. The arthritis is rapidly aggressive, giving rise to the loss of joint function and finally to the development of what French authors call *main an griffe*. The cutaneous lesions appear and disappear spontaneously and are characterized by singular histological findings. We present the case of a woman with clinical signs and histological findings suggestive of fibroblastic rheumatism who showed a satisfactory response to combined treatment with cyclophosphamide and prednisone, which has not previously been described in the international literature.

Key words: Fibroblastic rheumatism. Multicentric reticulohistiocytosis. Cyclophosphamide.

Introducción

La asociación de una poliartritis erosiva, rápidamente progresiva, que produce daño articular irreversible, nódulos cutáneos duros, no dolorosos, de curso intermitente, con una histología característica, esclerodactilia y ausencia de manifestaciones sistémicas, define una entidad denominada reumatismo fibroblástico (RF) (tabla 1)¹.

La primera descripción de esta entidad se efectuó en la bibliografía francesa en 1980². Desde entonces han aparecido escasas referencias de esta enfermedad. En este sentido, el diagnóstico y el tratamiento del RF se basan en las experiencias de

determinados autores y no en una adecuada evidencia científica.

Presentamos un caso que cursó con datos clínicos, analíticos, radiológicos e histológicos sugerentes de RF, en una paciente, que desarrolló una respuesta satisfactoria al tratamiento combinado de prednisona y ciclofosfamida, dato no descrito en la bibliografía.

Caso clínico

Mujer de 36 años, que acudió a la consulta en marzo de 2000, con una historia de 4 meses de evolución, que comenzó con astenia, debilidad, mialgias proximales y distales, episodios de palidez y cianosis en los dedos de las manos y artritis bilateral de interfalángicas proximales (IFP) y distales (IFD), con una dificultad progresiva para la flexoextensión digital. Un mes después del inicio de los síntomas, la paciente apreció la aparición de 5 nódulos pequeños, no dolorosos y duros, localizados en la superficie de extensión de los dedos tercero y cuarto derechos. En este período no aparecieron fiebre u otras manifestaciones sistémicas. Diez años

Correspondencia: Dr. M. Cantalejo.
Sección de Reumatología.
Hospital Universitario de Getafe.
Carretera Madrid-Toledo, Km 12,500.
28905 Getafe. Madrid. España.
Correo electrónico: Mjami@telefonica.net

Manuscrito recibido el 14-4-2004 y aceptado el 05-7-2004.

TABLA 1. Características de los casos publicados de reumatismo fibroblástico

	Datos publicados en la bibliografía	Caso presentado	Frecuencia total estimada
Edad (años)	39,4	36	39,1
Mujer/varón	9/9	M	10/9
Manifestaciones cutáneas			
Nódulos	18/18	+	19/19 (100)
Lesiones densas eritematosas	6/18	-	6/19 (31,5)
Esclerodactilia	15/18	+	16/19 (84,2)
Endurecimiento de fascia palmar	9/18	+	10/19 (52,3)
Manifestaciones osteoarticulares			
Artralgia	17/18	+	18/19 (94,7)
Mialgia	3/18	+	4/19 (21)
Artritis	18/18	+	19/19 (100)
Deformidad articular	18/18	+	19/19 (100)
Osteopenia periarticular	8/15	+	9/16 (56,2)
Erosiones radiológicas	6/18	+	7/19 (31,5)
Estrechamiento del espacio articular	3/18	+	4/19 (15,7)
Otros hallazgos			
Fenómeno de Raynaud	7/18	+	8/19 (42,1)
Fiebre	8/18	-	8/18 (42,1)
Elevación de la VSG	7/18	-	7/19 (36,84)
Datos histológicos			
Infiltrado de mononucleares	5/15	+	6/16 (37,5)
Proliferación de fibroblastos	18/18	+	19/19 (100)
Miofibroblastos	7/15	+	8/16 (50)
Ensanchamiento de fibras colágenas	18/18	+	19/19 (100)
Disminución de fibras elásticas	9/15	+	10/16 (62,5)

VSG: velocidad de sedimentación globular. (Modificada de Fam et al¹.)

antes de la primera consulta, la paciente había sido estudiada en la Unidad de Hepatología y siendo diagnosticada de esteatosis microlobulillar con mínimo infiltrado inflamatorio con predominio de polimorfonucleares en espacios porta y ausencia de necrosis hepatocítica. No había historia de obesidad, toma de fármacos, exposición a tóxicos o enfermedad metabólica.

La exploración física reveló: esclerodactilia sin calcinosis; dolor e inflamación en articulaciones metacarpofalángicas (MCF) segunda, tercera y cuarta izquierdas y segunda y tercera derechas, en IFP segunda y tercera derechas e izquierdas y en IFD segunda, cuarta y quinta izquierdas. Se observaban 5 nódulos cutáneos, de consistencia dura, no dolorosos, hipocrómicos, de 4-5 mm de diámetro, localizados en la superficie de extensión de los dedos derechos tercero y cuarto.

Las pruebas complementarias iniciales destacaban: hemograma y velocidad de sedimentación globular (VSG) con valores normales; bioquímica sanguínea con valores normales, salvo un leve incremento de transaminasas: SGOT, 74 U/l (1-30), SGPT, 63 U/l (1-30); proteína C reactiva (PCR), normal; factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA), anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), anticardiolipina (ACA), anti-LKM, antimúsculo liso y antimitocondriales, negativos. Las Serologías para los virus de las hepatitis B y C, de Epstein-Barr (EB), paracitomegalovirus (CMV) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), negativas. Los valores de complemento fueron normales.

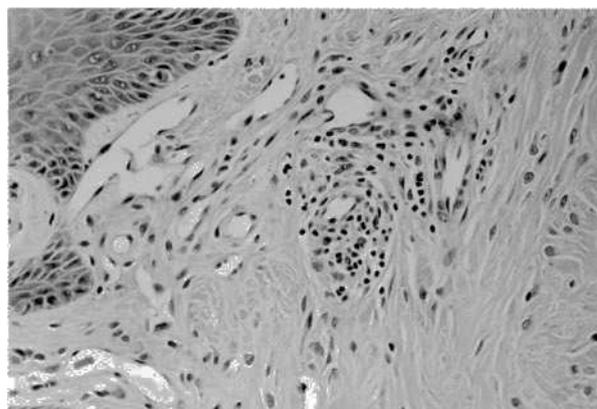


Figura 1. Biopsia de nódulo cutáneo. Ensanchamiento dérmico con numerosos fibroblastos y miofibroblastos. Moderado incremento del estroma colágeno. Infiltrados inflamatorios de macrófagos y linfocitos en dermis papilar.

La radiología convencional de tórax fue normal; las radiologías anteroposterior de manos, mostró un aumento de partes blandas y osteopenia yuxtaarticular en IFP e IFD.

Se efectuó una biopsia de un nódulo cutáneo, que objetivó: expansión de dermis papilar con numerosos fibroblastos y miofibroblastos, incremento moderado de la estroma de colágeno, pérdida de fibras elásticas en el área de aumento de los fibroblastos e infiltrados inflamatorios de macrófagos y linfocitos en la dermis papilar (fig. 1).



Figura 2. Radiografía antero-posterior de mano izquierda. Estrechamiento del espacio articular en interfalángicas distales de 5.º dedo, erosiones en IFDs de 3.º y 5.º dedos. Aumento de partes blandas, juxtaarticular a interfalángicas proximales a 3.º y 4.º dedos

Se inició tratamiento con aceclofenaco (200 mg/día). Cuatro meses después de la primera consulta, las lesiones cutáneas habían desaparecido. Sin embargo, los síntomas articulares habían empeorado. En ese momento, se realizó un segundo estudio radiológico de manos, que detectó: estrechamiento de espacios articulares en quinta IFD y cambios erosivos en IFD e IFP de mano izquierda (fig. 2). En ese momento, se inició un tratamiento con prednisona (15 mg/día) en pauta descendente (10 mg/día alternando con 7,5), y se suspendió el aceclofenaco.

Ocho meses después de la primera consulta, la paciente no reconocía mejoría alguna de la clínica articular, y se mantenía la actividad inflamatoria en las articulaciones descritas con anterioridad. No había recidiva de las lesiones cutáneas. Dado la agresividad de las manifestaciones articulares, se decidió iniciar tratamiento en primer momento con sulfasalacina (SSZ) (1 g/día). La paciente presentó intolerancia gastrointestinal con las primeras dosis de SSZ, motivo por el que se retiró. Con posterioridad, se instauró tratamiento con metotrexato (7,5 mg/semana) y ácido fólico (5 mg/semana). En el control analítico efectuado 4 semanas después, se observó un aumento significativo de transaminasas (sGOT, 110 U/l; sGPT, 130 U/l). Ante la progresión

de las manifestaciones articulares y del daño estructural se decidió comenzar un tratamiento combinado con ciclofosfamida (100 mg/día) y prednisona (10 mg/día).

Un año después de la primera consulta (abril de 2001), el dolor y la inflamación articular habían desaparecido, pero la paciente mantenía la dificultad para la movilización digital. El régimen de ciclofosfamida se redujo a 50 mg/día. Al mes y medio de esta consulta, la paciente acudía de urgencia por una recidiva de las manifestaciones inflamatorias. La dosis diaria de ciclofosfamida se aumentó de nuevo a 100 mg/día.

En visitas posteriores, no se ha observado actividad inflamatoria. Sin embargo, se ha mantenido sin cambios la pérdida de la función articular. Dieciocho meses después (septiembre de 2001) de la primera visita, y dada la ausencia de actividad inflamatoria, se decidió suspender el tratamiento con ciclofosfamida, y la terapia se mantuvo con prednisona a dosis de 15 mg/día en pauta descendente hasta 7,5 mg/día. Treinta meses después de la primera consulta, la paciente presentaba estabilidad clínica, sin signos de artritis.

Discusión

El caso descrito presenta algunos datos clínicos singulares: poliartritis simétrica, erosiva, con una rápida destrucción articular y pérdida permanente de movimientos. FR y ANA negativos, esclerodactilia y presencia de nódulos cutáneos en la superficie dorsal de 2 dedos de la mano izquierda, con un curso intermitente y sin relación con la progresión del daño articular. En nuestra opinión, 2 entidades se pueden considerar en el diagnóstico del caso: el RF y la reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM) (tabla 2). En el caso del RF la experiencia clínica es escasa. Algún autor sugiere que la proliferación fibroblástica dérmica en el RF sería la expresión de una activación de células histiocitarias pluripotenciales, en este sentido es una variante de la RHM³. Sin embargo, esta teoría no se ha aceptado posteriormente, y se considera al RF una entidad clínica individualizada⁴.

Las manifestaciones reumatológicas presentes en este caso pueden sugerir ambas entidades. La artritis del RF es agresiva, predominantemente distal, afecta a las manos y los pies, provoca pérdida de función articular y su resultado final es *main an griffe*⁴. En el caso de la RHM, la artritis es igualmente destructiva con predilección por las IFD de manos⁵. Otras articulaciones que pueden estar afectadas en ambas entidades son: hombros, muñecas, rodillas, caderas y codos. En el caso del RF se ha efectuado un número limitado de biopsias sinoviales; en éstas se han descrito: infiltración de células mononucleares, proliferación fibroblástica y fibrosis sinovial¹.

Los nódulos cutáneos son la manifestación característica del RF. La descripción macroscópica de és-

TABLA 2. Características de la reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM) y comparación con los datos clínicos, analíticos y radiológicos del caso presentado

	Datos publicados en la bibliografía	Caso presentado
Edad de aparición	5. ^a -6. ^a décadas	4. ^a década
Sexo	3 mujeres/1 varón	Mujer
Alteraciones cutáneas		
Pápulas color rosado en cara, orejas, antebrazos y manos	Frecuente	Lesiones hipocrómicas en manos
Afectación de mucosas	Frecuente	No
Confluencia de lesiones	Muy frecuente	No
Células gigantes características	Muy frecuente	No
Acúmulos de lípidos en histiocitos	Frecuente	
Mantoux positivo	50% de los casos	?
Poliartritis		
Simétrica y progresiva	Muy frecuente	Sí
Factor reumatoide negativo	Siempre	Sí
Rápida reabsorción de hueso subcondral	Frecuente	Erosiones en IFD e IFP
Artritis mutilante (<i>opera glass</i>)	Frecuente (30-50% en la primera década)	Afectación de IFD e IFP (<i>main an griffe</i>)
Líquido sinovial	Inflamatorio con predominio de polinucleares	?
Cambios radiológicos		
Osteopenia yuxtaarticular	Muy frecuente	Sí, en manos
Destrucción ósea	30-50%	Erosiones yuxtaarticulares en segunda y tercera falanges de la mano derecha

IFD: interfalángicas distales; IFP: interfalángicas proximales.

tos, en los casos previamente publicados, es similar al presentado. De manera característica, los nódulos se resuelven espontáneamente después de varios meses, sin presentar recidiva⁶. Se localizan en la superficie de extensión de manos, y con menos frecuencia en los pies^{6,7}. Sin embargo, se han descrito en la vecindad de otras articulaciones, e incluso en otras regiones anatómicas como el cuello o la pared torácica. La afectación de las mucosas no se ha observado en el RF. Macroscópicamente, los nódulos son hipocrómicos, duros, no dolorosos, con un diámetro de entre 5 y 20 mm. La descripción histológica ha sido efectuada por Fam et al¹, y revela 2 fases: la primera, fase inflamatoria, con infiltrados de linfocitos y macrófagos, proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, y desorganización del estroma colágeno, que se agrupa en fascículos entrelazados; la segunda, fase crónica, en donde se observa una fibrosis densa y una mínima proliferación celular. En las lesiones dérmicas del RF, no se ha observado la presencia de células multinucleadas gigantes, ni la aparición de infiltrados intracelulares de lípidos.

Distintas manifestaciones sistémicas aparecen como síntomas en los pacientes afectados por RF: fiebre, mialgias y astenia. Sin embargo, a diferencia de la RHM, en el RF no se ha descrito ninguna asociación con afectación de órganos internos o con el desarrollo de tumores^{5,8}. En el caso presentado, la paciente fue diagnosticada 10 años antes de la esteatosis hepática y del infiltrado inflamatorio en los espacios porta sin necrosis hepatocítica. Sin embargo, durante la evolución de la enfermedad articu-

lar, no aparecieron datos clinicoanalíticos sugerentes de afectación hepática sobreañadida; la paciente mantuvo los valores de transaminasas estables respecto de los que presentaba de base, excepto en el período de 4 semanas que estuvo en tratamiento con metotrexato. En este sentido, no parece haber asociación entre la artritis y la hepatopatía, descrita como antecedente personal.

Se han utilizado distintos fármacos en el tratamiento del RF y de la RHM^{9,10}. En el caso que presentamos, los antiinflamatorios no esteroideos tuvieron una respuesta sintomática inicial satisfactoria. Sin embargo, estos fármacos no consiguieron controlar la progresión radiológica articular. No se utilizaron los corticoides a altas dosis¹ debido a la esteatosis hepática de base. Por tanto, no podemos determinar el papel que hubieran tenido en esta paciente. La colchicina y la D-penicilamina no han demostrado utilidad en los casos publicados^{11,12}. No hay suficiente experiencia en cuanto a la terapia inmunosupresora en el RF. Algún autor encuentra beneficio terapéutico con dosis bajas de metotrexato¹³. No obstante, este dato no ha sido confirmado con posterioridad. La paciente presentada desarrolló una rápida toxicidad a metotrexato, por lo que no se puede determinar su papel como tratamiento de fondo en este caso.

No se ha publicado ningún caso de RF tratado con azatioprina ni con ciclofosfamida. En esta paciente se decidió pautar ciclofosfamida por 2 razones: primera, por la rápida progresión del daño articular; segunda, por la experiencia y las recomendaciones de Liang¹⁴ et al en el tratamiento de la RHM.

En conclusión, se ha presentado un caso clínico de aparición excepcional, no descrito en la bibliografía española, que cursa con las características clínicas e histológicas descritas en los casos de RF publicados previamente. La paciente presentó una respuesta adecuada al tratamiento combinado con ciclofosfamida y prednisona, no descrito con anterioridad. Debido a la excepcionalidad de esta entidad, el tratamiento ideal no puede basarse en el desarrollo de ensayos clínicos. En este sentido, las experiencias de casos aislados pueden aportar algún beneficio en casos futuros de RF.

Bibliografía

1. Fam AG, Hanna W, Mark V, Assaad D. Fibroblastic rheumatism: clinical and histologic evolution of cutaneous manifestations. *J Rheumatol* 1998;25:2261-6.
2. Chaouat Y, Aron-Brunetiere R, Faures B, Binet O, Ginet C, Aubart G. Une nouvelle entité: le rhumatisme fibroblastique. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1980;47:345-51.
3. Burgdorf WHC, Zelger B. Miscellaneous histiocytic disorders unit 20-17. En: Dermis DJ, editor. *Clinical dermatology*. Vol 4. 24th ed. Philadelphia: Pippincott-Raven Publishers, 1996; p. 1-16.
4. Romas E, Finlay M, Wooddruff T. The arthropathy of fibroblastic rheumatism: a review of 17 cases. *Arthritis Rheum* 1997;40:183-7.
5. Rapini RP. Multicentric reticulohistiocytosis. *Cin Dermatol* 1993;11:273-9.
6. Matthew H, Dhillon I, Headington JT. Fibroblastic rheumatism 1995;131:710-2.
7. Masson C, De Band M, Reroux-Goumy L. Fibroblastic rheumatism: a review of 17 cases. *Arthritis Rheum* 1997;40(Suppl):S101.
8. Nunnink JC, Krusinski PA, Yates JW. Multicentric reticulohistiocytosis and cancer: a case report and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1985;13:273-9.
9. Ginsburg WW, O'Duffy JD, Morris JL. Multicentric reticulohistiocytosis: response to alkylating agents in six patients. *Ann Intern Med* 1989;111:384-8.
10. Gourmelen O, Le Löt X, Fortier-Beaulieu M, Thomine E, Ledan G, Lauret P, et al. Methotrexate treatment of multicentric reticulohistiocytosis. *J Rheumatol* 1991;18:627-8.
11. Crouzet J, Amouroux J, Duterque M, Hamagrand N, Bera-neck L, Guillien P. Rhumatisme fibroblastique: un cas avec etude de l'histologie synoviale. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1982;49:469-72.
12. Schiavon F, Punzi L, Fabiano F, Ruffati A, Di Maggio C, Todesco S. Su un caso di reumatismo fibroblastico (abstract). V Congresso Latino de Reumatologia. Firenze: Reumatismo, 1982; p. 226.
13. Vittecoq O, Mejjad O, Da Silva F, Joly P, Thomine E, Lauret P, et al. Preliminary experience with low dose methotrexate in fibroblastic rheumatism. *Arthritis Rheum* 1996;39:2070-3.
14. Liang GC, Granston AS. Complete remission of multicentric reticulohistiocytosis with combination therapy of steroid, cyclophosphamide, and low-dose pulse methotrexate. *Arthritis Rheum* 1996;39:171-4.