

Reticulohistiocitosis multicéntrica de inicio súbito por quemadura solar

Pablo A. Rosa Virgili¹ y Marcelo Monteros Alvi²

RESUMEN

Las reticulohistiocitosis son un grupo de enfermedades muy poco frecuentes que se caracterizan por la acumulación de histiocitos en piel y articulaciones principalmente. Se suelen asociar a condiciones y patologías muy variadas, predominantemente neoplasias. Presentamos un caso de inicio súbito luego de quemadura solar.

Palabras clave: reticulohistiocitosis multicéntrica, fenómeno de Koebner por radiación UV, quemadura solar

ABSTRACT

Multicentric reticulohistiocytosis, sudden onset after sunburn

Reticulohistiocytosis is a group of diseases characterized by the accumulation of cells of histiocytic lineage primarily in the skin and joints. They have been associated with many conditions and diseases, mainly malignant neoplasms. A case of multicentric reticulohistiocytosis of sudden onset after sunburn is reported.

Key words: multicentric reticulohistiocytosis, UV radiation induced Koebner phenomenon, sunburn

► INTRODUCCIÓN

Las **reticulohistiocitosis** son trastornos muy poco habituales ocasionados por proliferación de histiocitos no Langerhans en piel y articulaciones, cuya etiología es desconocida y su patogenia compleja^{1,2}, que suelen afectar a mujeres en la quinta década de vida en relación 3:1 respecto a varones^{3,4}. Se asocian a condiciones y patologías muy variadas, predominantemente neoplasias. Suele comenzar en articulaciones de manera insidiosa. Presentamos un caso de inicio súbito en piel de cara vinculado a una quemadura solar.

► CASO CLÍNICO

Mujer de 46 años consulta por pápulas y nódulos eritematosos, que aparecen después de una quemadura solar en

cara y parte alta de tórax (Figs. 1 y 2), y fiebre que llegó a 39,5 °C. Al tiempo le aparecieron también nódulos de rápido crecimiento en manos, acompañados de artralgias y edema periarticular (Figs. 3 y 4). Las mucosas permanecieron respetadas y no se encontraron adenopatías ni hepatoesplenomegalia.

El **laboratorio** evidenció leucocitosis en 11500 a predominio neutrofilico, VSG de 90mm/1°h, proteína "C" reactiva 9,6 mg/dl; FAN 1/320 (moteado fino), y Anti-Ro positivo.

La serología para enfermedades específicas resultó no reactiva (VDRL, Huddleson, Chagas) al igual que las virales (HIV 1 y 2, hepatitis B y C). Función hepática, renal y tiroidea, dentro de parámetros normales.

Se practicó una **biopsia** de pápula de 3mm en parte foto-expuesta de tercio superior de tórax y otra de un nódulo de 23mm en pulgar de mano derecha. En ambas se encontró epidermis respetada, mientras que la dermis

¹ Especialista en Dermatología, Sanatorio "El Carmen". Av. Belgrano 875, Salta, Argentina

² Especialista en Anatomía Patológica. "LABCO" Servicio de Patología, Av. Belgrano 1155, Salta, Argentina

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Correo electrónico: pablorosa@uolsinectis.com.ar

estaba ocupada por un denso infiltrado compuesto por histiocitos mononucleares y células gigantes multinucleadas con un citoplasma finamente granular que recordaba a la imagen en “vidrio esmerilado”, característico de reticulohistiocitosis/reticulohistiocitomas, y eran positivas para el ácido periódico de Schiff (Figs. 5 y 6). Los marcadores CD-68 resultaron positivos y los S-100 negativos (Fig. 7).

Completado así el cuadro diagnóstico se realizó, en búsqueda de neoplasia y compromiso sistémico, una anamnesis exhaustiva, examen físico completo, tomografía computada tóraco-abdominal, RMN de cerebro, frotis de sangre periférica y proteinograma electroforético, sin que se apreciara alteración patológica alguna. En interconsulta, su ginecólogo y un gastroenterólogo tampoco detectaron evidencias de neoplasia.

El **tratamiento** de inicio fue meprednisona 60mg/día vía oral por 21 días, con descenso escalonado y lento hasta llegar a 8mg/día de mantenimiento, metotrexato 25mg semanales, que se redujo a 10mg una vez que dejaron de aparecer nuevas lesiones y se estabilizó el cuadro articular, sumando hidroxicloroquina 200mg/día y protector solar factor 50+. En el seguimiento realizado durante 5 años llamó la atención la aparición súbita de fiebre superior a 39 °C en los meses de junio y diciembre de todos los años desde el inicio de la enfermedad, coincidiendo con fuertes artralgias y mialgias, leucocitosis y VSG de hasta 90mm en la 1ª hora, sin otro dato de laboratorio alterado. Requirió sumar al tratamiento naproxeno 550mg/12 hs, dexametasona 8mg/día, y dipirona para controlar la sintomatología y lograr que cada episodio remitiera, llegando a durar hasta 14 días cada uno, tras los cuales se desarrollaron nuevos nódulos en sitios corporales previamente indemnes como cuero cabelludo, pabellón auricular y cuello.

► DISCUSIÓN

Reticulohistiocitosis, reticulohistiocitoma o granuloma reticulohistiocitario son términos que definen este trastorno incluido dentro de las histiocitosis de clase II o histiocitosis de células no Langerhans^{3,5}. El espectro clínico abarca desde pacientes levemente afectados por lesiones solitarias hasta otros con afectación cutánea múltiple, artropatía (dermato-artritis lipode) e incluso llegando al compromiso sistémico. La etiología es desconocida y la patogenia compleja, con reportes de asociaciones muy variables a las que ahora agregamos la quemadura solar dada la paciente que tratamos.

En 1982, Goette *et al*^{6,7} diferenciaron tres patrones clínicos: reticulohistiocitoma cutáneo solitario, nódulo único que se localiza en cabeza o cuello; reticulohistiocitosis multicéntrica, que cursa con lesiones múltiples, se acompañan de artritis con síntomas sistémicos y ocasionalmente de otras manifestaciones internas; y por último, la reticulohistiocitosis cutánea difusa, erupción puramente cutánea, que se puede considerar como un estadio inicial de reticulohistiocitosis multicéntrica, en la cual el compromiso articular o sistémico todavía no se ha desarrollado y quizá nunca se manifieste.

Los **hallazgos histológicos, histoquímicos y ultraestructurales** característicos son idénticos en todas las formas clínicas⁶⁻⁸. En el examen histológico se observa un denso infiltrado dérmico circunscrito compuesto por histiocitos y células gigantes multinucleadas, con citoplasma eosinófilo (PAS positivo), discretamente granular con apariencia en “vidrio esmerilado” cuando se tiñe con hematoxilina-eosina. La positividad para CD68 y ausencia de inmunomarcación con S-100 los caracterizan como his-



Fig. 1: Región malar: paciente a los pocos días de la quemadura solar. Pápulas y nódulos francamente eritematosos en región malar, todavía con eritema de base.



Fig. 2: Eritema persistente post quemadura en “V del escote” ya con pápulas incipientes conformando una placa bien delimitada en “empedrado” (Flechas Negras). Nótese un nódulo desarrollándose en pulgar izquierdo (Flecha Amarilla).



Fig. 3: Ambas manos, palmas. Nótase el tamaño de los nódulos.



Fig. 4: Nódulos en ambas manos, leve edema periarticular sin eritema.

tiocitos no Langerhans. Pueden verse escasos linfocitos, algunas células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos dispersos. Los cambios epidérmicos son poco llamativos, tan sólo ocasional adelgazamiento secundario. En el estudio ultraestructural no se objetivan cuerpos de Birbeck.

La **forma clínica** más común es la reticulohistiocitosis multicéntrica que se caracteriza por presentar en la piel pápulas y nódulos múltiples, indurados, distribuidos principalmente en cara y extremidades, de pocos milímetros hasta algunos centímetros de diámetro, de color amarillento o marrón-rojizo hasta eritemato-violáceos, sobre todo en áreas corporales sometidas a traumatismos como cara extensora de articulaciones. Tienden a confluir formando placas que adoptan una morfología particular en “empedrado” donde muy probablemente intervenga el fenóme-

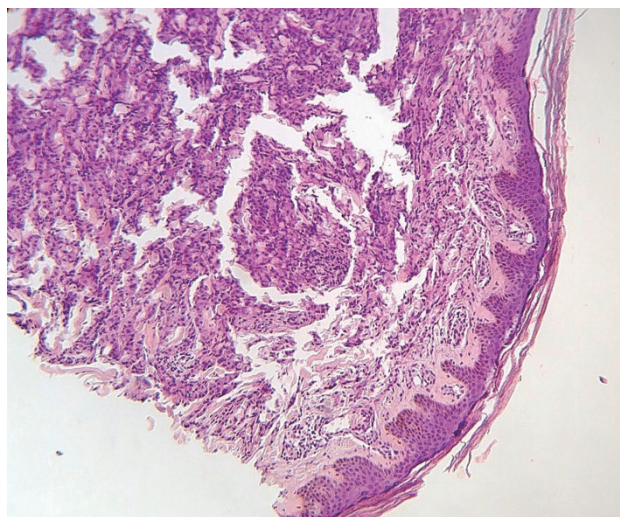


Fig. 5: Epidermis sin alteraciones. En dermis proliferación de células histiocitoides con patrón difuso a pseudo-nodular (hematoxilina y eosina 10x).

no de Koebner en su patogenia^{4,9,10}. Son asintomáticas, aunque algunos pacientes refieran prurito¹¹. Las características pápulas peri-ungulares en “arrecife de coral”¹² o “collar de perlas”, que algunos autores consideran incluso patognomónicas, no llegaron a desarrollarse en nuestra paciente.

Las **manifestaciones articulares** son forma de presentación en más del 60 % de los casos¹³ y se acompañan de mialgias, fiebre, anorexia y astenia. Muchos de los pacientes sufren poliartritis simétrica erosiva, grave, afectando fundamentalmente articulaciones de manos (característicamente interfalángicas distales), rodillas, muñecas, hombros y codos que termina originando deformidad residual. Puede afectar mucosas (20%)^{4,14-17} y órganos internos (hasta 5%) como pulmón, estómago, músculos, o endocardio¹⁸.

El **diagnóstico diferencial** principal es con artritis reumatoide, con la que habitualmente se confunde y aún se trata como tal durante periodos prolongados hasta que se desarrollan las lesiones cutáneas y se cuenta con estudio histopatológico. La fotosensibilidad imita aquella de la dermatomiositis: “V” del escote y signo del “chal”^{14,19}. La artritis psoriásica, gota y otras formas de artropatías autoinmunes, reactivas e infecciosas se deben descartar. Es una de las patologías en la que la progresión de lesiones en cara puede dar lugar a “facies leonina”²⁰ y la enfermedad de Hansen debe considerarse. Las lesiones cutáneas se pueden confundir con xantomas, xantogranulomas, tofos gotosos, nódulos reumatoides y, eventualmente, linfomas.

Se debe tener presente la asociación de reticulohistiocitosis multicéntrica con otras entidades o condiciones (Tabla I), principalmente neoplasias, estimada en al menos un tercio de los casos^{7,20-22} precediendo a su desarrollo durante meses.

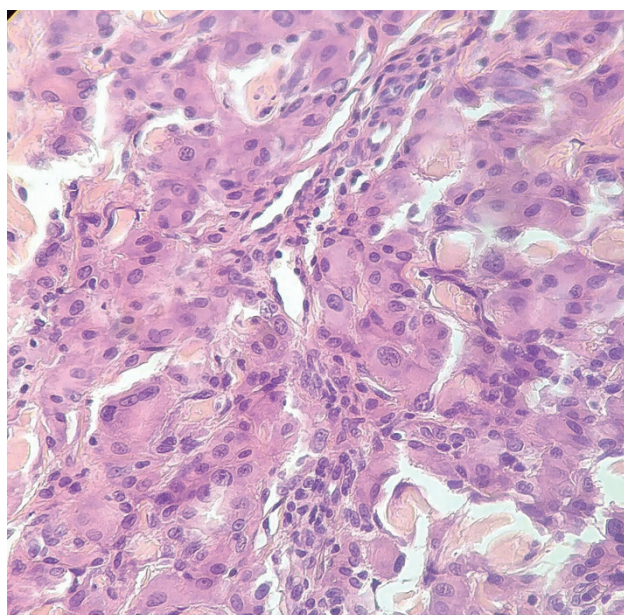


Fig. 6: En dermis, células histiocitoides/epitelioides de núcleos vesiculosos y citoplasma amplio finamente granular (hematoxilina y eosina 40x).

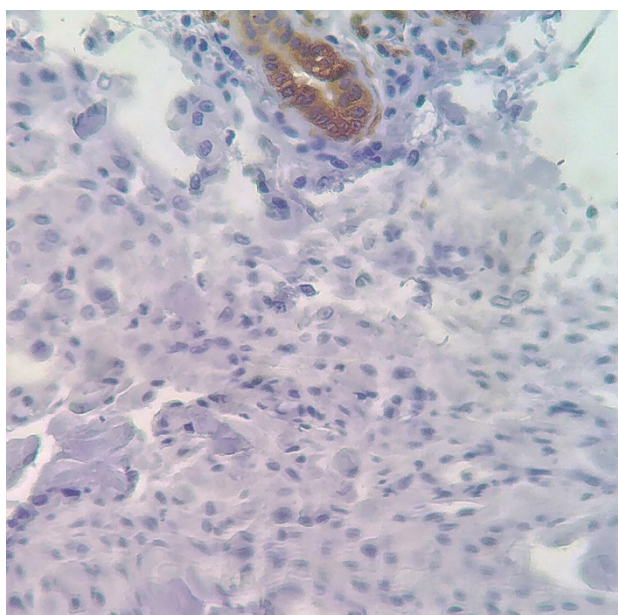


Fig. 7: Inmunomarcación con proteína S-100 negativa en células histiocitoides. Auto-Testigo positivo en anexo glandular (40x).

Las hiperlipidemias fueron encontradas en otro 30% de los pacientes, inclusive en la descripción original de Weber y Freudenthal^{1,23}.

También se asoció con enfermedades infecciosas específicas, en particular tuberculosis y contactos de pacientes tuberculosos, fenómeno análogo al que se observa en la sarcoidosis, considerándose también una de las posibles formas de reacción del organismo en respuesta al bacilo de Koch^{24,25}.

Se describió en embarazadas²⁶ y en pacientes con trastornos autoinmunes, desconociéndose la relación exacta o los mecanismos patogénicos involucrados.

La actitud médica se orienta a evitar secuelas tanto estéticas como articulares y a descartar una neoplasia.

El **tratamiento** consiste básicamente en el uso de inmunosupresores sistémicos con marcado efecto antiinflamatorio y antiproliferativo, en general combinados: corticoides (prednisona/metilprednisona), metotrexato, hidroxycloquina y ciclofosfamida. Los anticuerpos monoclonales Anti TNF^{26,27} son de utilidad en pacientes refractarios a combinación de metilprednisona, metotrexato o ciclofosfamida, para evitar casos de afectación articular mutilante²⁸, existiendo reportes de tratamientos exitosos con etanercept e infliximab, incluso adalimumab, anakinra y tocilizumab^{17,29-31}, lo que ilustra cuán compleja es la patogenia.

El alendronato y ácido zoledrónico son útiles, en especial acompañados de inmunosupresores, y los bifosfonatos tendrían actividad directa en el histiocito⁹, tal es así que se plantea la naturaleza osteoclástica de la enfermedad^{15,21}.

Los antiinflamatorios no esteroides se reservan para aliviar síntomas, la cirugía para lesiones desfigurantes, y

por supuesto para una eventual neoplasia sólida si se encontrara asociada.

La hidroxycloquina actúa como modulador de la inflamación y atenuante de la fotosensibilidad de la reticulohistiocitosis, cualidad y patrón que comparte con la dermatomiositis, así como asociarse a neoplasias¹⁴. La radiación UV induce el fenómeno de Koebner aumentando la aparición de lesiones, pudiendo incluso alterar el curso de la enfermedad, como se demostró en una paciente en la que se reprodujo la erupción con radiación UVB bajo condiciones controladas en laboratorio^{4,13,19}. La radiación UVA facilitaría el reclutamiento de macrófagos¹⁰, por lo que se indican protectores solares de amplio espectro en forma reglada.

El láser CO₂ ablativo es opción efectiva para el tratamiento estético de lesiones en cara, sin que se produzca fenómeno de Koebner²².

La evolución es característicamente variable y con “brotes en oleadas”, acompañadas de fiebre, mialgias y artralgias, consecuencia de la liberación masiva de citoquinas inflamatorias como IL1-beta, IL-6, IL-10, IL-12 y TNF-alfa^{32,33}, fenómeno que pudimos observar llamativamente cada 6 meses. Patrones de estacionalidad se describen también en otras entidades inmunomediadas tales como esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, erupción lumínica, entre otras, siendo varios los mecanismos propuestos, principalmente inmunológicos y hormonales, pero también ambientales y climáticos³⁴.

La resolución espontánea del cuadro es común, en promedio a 8 años desde el inicio de la sintomatología.

Tabla I. Condiciones asociadas a reticulohistiocitosis multicéntrica.

NEOPLASIAS

COLAGENOPATÍAS/AUTOINMUNIDAD

TUBERCULOSIS Y OTRAS INFECCIONES

HIPERLIPIDEMIAS/DIABETES/TIROIDITIS

EMBARAZO

¿QUEMADURA SOLAR?

► CONCLUSIÓN

La reticulohistiocitosis multicéntrica es extremadamente infrecuente existiendo unos 300 casos descriptos hasta 2016 en la literatura mundial³⁵. Paradójicamente, se asocia a condiciones muy variadas a las que ahora agregamos la quemadura solar.

Agradecimiento: al Dr. Vicente Juárez, especialista en reumatología por su invaluable opinión profesional.

► BIBLIOGRAFÍA

- Weber, F.P.; Freudenthal, W.: Nodular non-diabetic cutaneous xanthomatosis with hypercholesterolaemia and atypical histological features. **Proc R Soc Med** 1937; 30: 522-526.
- Portugal, H.; Miliano, F.F.: Histiocytomatosis gigantocitaria generalizada. **Rev Argent Dermatofiliol** 1944; 28:121-144.
- Zelger, B.W.; Sidoroff, A.; Orchard, G.; Cerio, R.: Non-Langerhans cell histiocytoses. A new unifying concept. **Am J Dermatopathol** 1996; 18: 490-504.
- Goldsmith, S.; Katz, S.; Gilchrist, B.; Paller, A.; Leffell, D.; Wolff, K. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General 9ª edición, Editorial Panamericana, 2014, págs.: 1795-1808.
- Goltz, R.W.; Laymon, C.W.: Multicentric reticulohistiocytosis of the skin and synovial: reticulohistiocytoma or ganglioneuroma. **AMA Arch Derm Syphilol** 1954; 69: 717-731.
- Luz, F.B.; Gaspar, N.K.; Gaspar, A.P.; Carneiro, S.; Ramos-e-Silva, M.: Multicentric reticulohistiocytosis: a proliferation of macrophages with tropism for skin and joints, part I. **Skinmed** 2007; 6: 172-178.
- Goette, D.K.; Odom, R.B.; Fitzwater, J.E. Jr.: Diffuse cutaneous reticulohistiocytosis. **Arch Dermatol** 1982; 118: 173-176.
- Tariq, S.; Hugenberg, S.T.; Hirano-Ali, S.A.; Tariq, H.: Multicentric reticulohistiocytosis (MRH): case report with review of literature between 1991 and 2014 with in depth analysis of various treatment regimens and outcomes. **Springerplus** 2016; 5: 180.
- Luz, F.B.; Gaspar, N.K.; Gaspar, A.P.; Carneiro, S.; Ramos-e-Silva, M.: Multicentric reticulohistiocytosis: a proliferation of macrophages with tropism for skin and joints, part II. **Skinmed** 2007; 6: 227-233.
- Aldridge, R.D.; Main, R.A.; Daly, B.M.: The Koebner's response in multicentric reticulohistiocytosis. **Cutis** 1984; 34: 78-80.
- Goto, H.; Inaba, M.; Kobayashi, K.; Imanishi, Y.; Kumeda, Y.; Inui, K.; Okada, F.; Nishizawa, Y.: Successful treatment of multicentric reticulohistiocytosis with alendronate: Evidence for a direct effect of bisphosphonate on histiocytes. **Arthritis Rheum** 2003; 48: 3538-3541.
- Mestroni, M.C.; Krpan, S.; Marini, M.A.; Allevato, M.A.: Reticulohistiocytosis multicéntrica. **Arch Argent Dermatol** 2012; 62: 171-178.
- Taniguchi, T.; Asano, Y.; Okada, A.; Sugaya, M.; Sato, S.: Ultraviolet light-induced Koebner phenomenon contributes to the development of skin eruptions in multicentric reticulohistiocytosis. **Acta Derm Venereol** 2011; 91: 160-163.
- Fett, N.; Liu, R.H.: Multicentric reticulohistiocytosis with dermatomyositis-like features: a more common disease presentation than previously thought. **Dermatology** 2001; 222: 102-108.
- Adamopoulos, I.E.; Wordsworth, P.B.; Edwards, J.R.; Ferguson, D.J.; Athanasou, N.A.: Osteoclast differentiation and bone resorption in multicentric reticulohistiocytosis. **Hum Pathol** 2006; 37: 1176-1185.
- Furey, N.; Di Mauro, J.; Eng, A.; Shaw, J.: Multicentric reticulohistiocytosis with salivary gland involvement and pericardial effusion. **J Am Acad Dermatol** 1983; 8: 679-685.
- Pacheco-Tena, C.; Reyes-Cordero, G.; Ochoa-Albíztegui, R.; Ríos-Barrera, V.; González-Chávez, S.A.: Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with tocilizumab. **J Clin Rheumatol** 2013; 19: 272-276.
- Webb-Detiege, T.; Sassen, H.; Kaur, P.: Infiltration of histiocytes and multinucleated giant cells in the myocardium of a patient with multicentric reticulohistiocytosis. **J Clin Rheumatol** 2009; 15: 25-26.
- Serra-Guillén, C.; Sanmartín, O.; Botella-Estrada, R.; Nagore, E.; Requena, C.; Valcuende, F.; Guillén, C.: Erupción fotodistribuida como forma de presentación de reticulohistiocitosis multicéntrica. **Actas Dermosifiliogr** 2004; 95: 38-40.
- Lu, Y.Y.; Lu, C.C.; Wu, C.H.: Leonine facies in the cutaneous form of multicentric reticulohistiocytosis. **Intern Med** 2012; 51: 2069-2070.
- Mavragani, C.P.; Batziou, K.; Aroni, K.; Pikazis, D.; Manoussakis, M.N.: Alleviation of polyarticular syndrome in multicentric reticulohistiocytosis with intravenous zoledronate. **Ann Rheum Dis** 2005; 64: 1521-1522.
- Mahajan, R.S.; Shah, A.C.; Nagar, A.; Freny, B.E.: Treatment of facial lesions of multicentric reticulohistiocytosis by carbon dioxide laser. **J Cutan Aesthet Surg** 2013; 6: 161-163.
- Campbell, D.A.; Edwards, N.L.: Multicentric reticulohistiocytosis: systemic macrophage disorder. **Baillieres Clin Rheumatol** 1991; 5: 301-319.
- Gold, K.D.; Sharp, J.T.; Estrada, R.G.; Duffy, J.; Person, D.A.: Relationship between multicentric reticulohistiocytosis and tuberculosis. **JAMA** 1977; 237: 2213-2214.
- Agrawal, R.; Kee, A.R.; Ang, L.; Tun Hang, Y.; Gupta, V.; Kon, O.M.; Mitchell, D.; Zierhut, M.; Pavesio, C.: Tuberculosis or sarcoidosis: Opposite ends of the same disease spectrum? **Tuberculosis (Edinb)** 2016; 98: 21-26.
- Conaghan, P.; Miller, M.; Dowling, J.P.; Cowen, P.; Littlejohn, G.: A unique presentation of multicentric reticulohistiocytosis in pregnancy. **Arthritis Rheum** 1993; 36: 269-272.
- Sellam, J.; Deslandre, C.J.; Dubreuil, F.; Arfi, S.; Kahan, A.: Refractory multicentric reticulohistiocytosis treated by infliximab: two cases. **Clin Exp Rheumatol** 2005; 23: 97-99.
- Aouba, A.; Leclerc-Mercier, S.; Fraïtag, S.; Martin-Silva, N.; Bienvenu, B.; Georgin-Lavialle, S.: Assessment and effective targeting of Interleukin-1 in multicentric reticulohistiocytosis. **Joint Bone Spine** 2015; 82: 280-283.
- Lee, M.W.; Lee, E.Y.; Jeong, Y.I.; Choi, J.H.; Moon, K.C.; Koh, J.K.: Successful treatment of multicentric reticulohistiocytosis with a combination of infliximab, prednisolone and methotrexate. **Acta Derm Venereol** 2004; 84: 478-479.
- Lovelace, K.; Loyd, A.; Adelson, D.; Crowson, N.; Taylor, J.R.; Cornelison, R.: Etanercept and the treatment of multicentric reticulohistiocytosis. **Arch Dermatol** 2005; 141: 1167-1168.
- Zhao, H.; Wu, C.; Wu, M.; Zhou, Y.; Zhu, H.; Li, Y.; You, Y.; Luo, H.; Wang, L.; Zuo, X.: Tumor necrosis factor antagonists in the treatment of multicentric reticulohistiocytosis: Current clinical evidence. **Mol Med Rep** 2016; 14: 209-217.
- Bennáassar, A.; Mas, A.; Guillaert, A.; Julià, M.; Mascaró-Galy, J.M.; Herrero, C.: Multicentric reticulohistiocytosis with elevated cytokine serum levels. **J Dermatol** 2011; 38: 905-910.
- Ehrlich, G.E.; Young, I.; Nosheny, S.Z.; Katz, W.A.: Multicentric reticulohistiocytosis (lipoid dermatoarthritis): a multisystem disorder. **Am J Med** 1972; 52: 830-840.
- Curtis, A.M.; Bellet, M.M.; Sassone-Corsi, P.; O'Neill, L.A.: Circadian clock proteins and immunity. **Immunity** 2014; 40: 178-186.
- Selmi, C.; Greenspan, A.; Huntley, A.; Gershwin, M.E.: Multicentric reticulohistiocytosis: a critical review. **Curr Rheumatol Rep** 2015; 17: 511.