

Remissão de retículo-histiocitose multicêntrica com terapia combinada com infliximabe*

*Remission of multicentric reticulohistiocytosis with combined therapy with infliximab**

Sílvia Arroyo Rstom¹

Juliana Britta Maitto³

Carlos D'App Santos Machado Filho⁵

Bruna Fernandes Padilha de Menezes²

Rafael Alberto Aragon Cabrera⁴

Resumo: A retículo-histiocitose multicêntrica é doença sistêmica rara e de etiologia desconhecida. Caracteriza-se por poliartrite simétrica, que pode evoluir para artrite mutilante, e por lesões papulonodulares na pele e nas mucosas. O diagnóstico definitivo é histopatológico. Em aproximadamente um terço dos casos de retículo-histiocitose multicêntrica em adultos, observa-se associação com malignidade. Ainda não foi estabelecida uma terapia-padrão. Descreve-se o caso de mulher de 46 anos com quadro clínico característico de retículo-histiocitose multicêntrica. Realizou-se tratamento inovador à base de infliximabe, obtendo-se ótimos resultados.

Palavras-chave: Fatores imunológicos; Histiocitose; Retículo

Abstract: *Multicentric reticulohistiocytosis is an extremely rare systemic disorder of unknown etiology. It is characterized by a severe symmetric polyarthritits which can progress to a mutilant arthritits and papulonodular skin and mucosal lesions. The diagnostic of multicentric reticulo histiocytosis is histopathologic. Approximately one-third of the adults patients have association with malignancies. There is no uniform treatment regimen for multicentric reticulohistiocytosis. We present a case of a 46-year woman with a classical clinical picture of multicentric reticulohistiocytosis. The patient received treatment with biological immunomodulators with marked results.*

Keywords: Histiocytosis; Immunologic factors; Reticulum

INTRODUÇÃO

A retículo-histiocitose multicêntrica (RHM) é doença granulomatosa sistêmica rara, de etiologia desconhecida e com aspectos histopatológicos característicos. Pode acometer pele, mucosa, sinóvia, ossos e órgãos internos. Os aspectos clínicos mais proeminentes são lesões papulonodulares e artrite destrutiva. A RHM é, para alguns autores, processo paraneoplásico em quantidade considerável de pacientes acometidos.

RELATO DO CASO

Mulher de 46 anos foi encaminhada ao Ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina, tendo dois anos de história de pápulas eritemato-acastanhadas na face e nos braços, artralgia, febre e emagrecimento de 20kg. Há 10 anos apresentava dores articulares e fraqueza muscular debilitante, sendo tratada como artrite reumatóide.

Recebido em 14.12.2006.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 24.10.2008.

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP) – Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Acadêmicas da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP) - Brasil.

² Acadêmicas da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP) - Brasil.

³ Orientadora e residente do terceiro ano da disciplina de dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP) – Brasil.

⁴ Médico assistente da disciplina de dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP) – Brasil.

⁵ Regente da disciplina de dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP) – Brasil.

Ao exame clínico, observou-se placa eritemato-infiltrada, bem delimitada no tórax e pápulas isoladas, algumas confluentes, acastanhadas nos pavilhões auditivos externos e nas regiões extensoras dos membros superiores (Figura 1) e mãos (Figura 2). Ao redor das unhas, as pápulas se dispunham em forma de “contas de coral” (Figura 2). A paciente apresentava lesões vermiculares nas narinas (Figura 3), bem como dor e edema em grandes e pequenas articulações de mãos e pés. Não havia lesões comprometendo mucosas.

Foi realizada biópsia no antebraço direito. O exame histopatológico revelou proliferação de macrófagos com citoplasma xantomizado, tendo de permeio grande número de células gigantes multinucleadas com citoplasma fosco, concluindo como granuloma retículo-histiocítico (Figuras 4 e 5).

Na investigação laboratorial: Leucograma: leucócitos: 13.200/mm³ (4.000-10.000); neutrófilos 68% (51%-66%); segmentados 66% (50%-62%) com raros neutrófilos com granulações tóxicas finas. Eritrograma: Hb: 11,6g/dl (11,8-16); Ht: 35,8ml (35-47). Hemossedimentação (VHS) 30mm/1h (até 15). Glicemia 80mg/dl (70-100). Fator reumatóide: 61,3UI/ml (inferior a 14). FAN: reagente 1/40 pontilhado (até 1/80). Lipidograma sem alterações.

Nas radiografias de mãos, punhos, joelhos e tornozelos, as superfícies articulares apresentavam-se íntegras com espaços conservados, as estruturas ósseas de morfologia e inter-relações preservadas, e havia apenas calcificações insercionais de tendões. O estudo por ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada revelou sinais de envolvimento de partes moles e espessamento de alguns ligamentos, sem alterações ósseas e articulares. À ultra-sonografia, foi identificada tenossinovite difusa acometendo todos os ten-



FIGURA 1: Presença de placas papulosas nos membros superiores

dões das mãos, dos pés e dos punhos.

A paciente foi submetida a outros exames de triagem para neoplasia. A ressonância magnética do encéfalo mostrou microadenoma na adeno-hipófise, para o qual está em tratamento clínico.

A terapêutica proposta foi uso de infliximabe (3mg/kg intravenoso seguidos de doses adicionais de mesma quantidade na segunda e sexta semanas posteriores à primeira infusão); metotrexato 40mg/sem; prednisona (início com 40mg/d e diminuição gradual de 10mg/sem) e difostato de cloroquina 250mg/d. Obteve-se melhora expressiva dos sinais e sintomas após o terceiro mês de tratamento.

DISCUSSÃO

A RHM é doença rara e foi descrita pela primeira vez por Weber e Freudental em 1937.¹ Portugal e colaboradores,² no Brasil, em 1949, provaram a natureza histiocitária dessa desordem.

A RHM apresenta etiologia desconhecida e pertence ao grupo de histiocitose de classe II não-Langerhans.³ Como em todas as histiocitoses, há ativação descontrolada de macrófagos e liberação de citocinas e outros produtos que promovem proliferação macrófágica e fagocitose. Também verifica-se aumento de IL-12, IL-1b, IL-6 e TNF alfa.⁴ Desde o primeiro relato, aproximadamente 200 casos foram publicados.⁵ Há predomínio de mulheres (60% a 75%),⁶ e as primeiras manifestações ocorrem por volta dos 50 anos de idade.

A apresentação clínica da RHM é normalmente insidiosa. Evolutivamente caracteriza-se por poliartrite destrutiva simétrica e por lesões papulonodulares na pele e nas mucosas. O quadro articular é a primeira manifestação em percentual que varia de 40% a 66,7%⁵ dos casos. Na maioria desses pacientes, as lesões cutâ-



FIGURA 2: Presença de pápulas eritematosas confluentes em mão e sinal de coral de contas ao redor das unhas, sinal patognomônico da reticulo-histiocitose multicêntrica

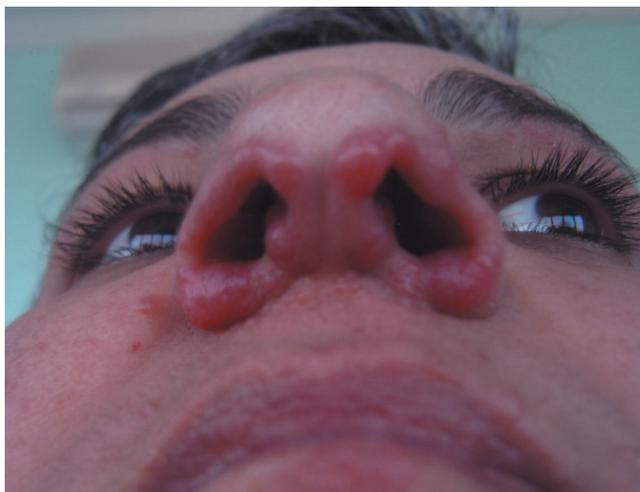


FIGURA 3: Presença de lesões vermiformes ao redor das narinas, sinal patognomônico da retículo-histiocitose multicêntrica

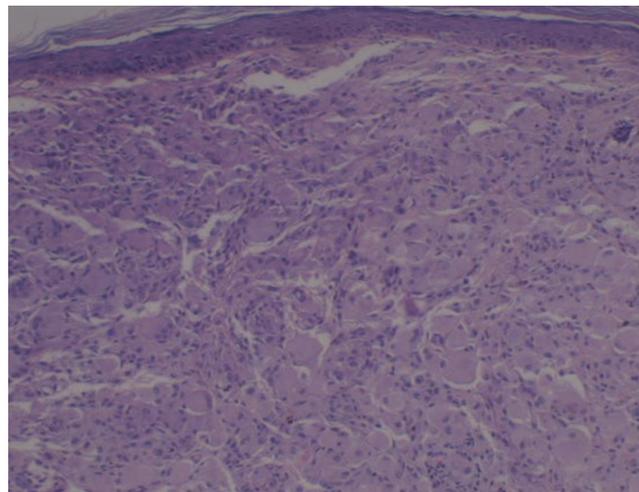


FIGURA 4: Proliferação de histiócitos na derme (HE 40x)

neas aparecem após, em média, três anos. As pápulas apresentam-se como primeiro sintoma em 20% dos casos.⁶ Cerca de um terço dos doentes apresentam sintomas constitucionais como febre, perda de peso, fraqueza e fadiga.⁷

As lesões cutâneas podem ser de cor rosa, marrom ou acinzentada. Aparecem tipicamente como lesões discretas, firmes, arredondadas, variando de pápulas de poucos milímetros a nódulos de dois centímetros de diâmetro. Os locais mais afetados são as mãos e a face. A distribuição facial tende a incluir orelhas, nariz e couro cabeludo. Nas mãos, o dorso e as laterais dos dedos são as regiões mais acometidas. Pequenas tumefações ao redor das unhas são achados clínicos típicos (27% dos pacientes) chamadas de coral

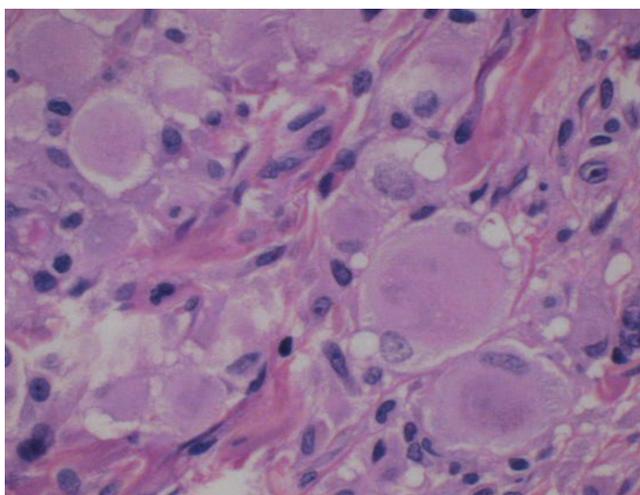


FIGURA 5: Presença de macrófagos xantomizados e grande número de células gigantes multinucleadas com citoplasma em “vidro fosco” (HE 40x)

de contas (*coral beads*).³ Além do coral de contas há outros dois sinais patognomônicos: xantasma palpebral (17%) e lesões vermiformes ao redor das narinas (15%).³ As lesões cutâneas frequentemente se resolvem antes do quadro articular e podem deixar sequelas permanentes.⁸ Nos casos mais graves, a desfiguração da face é conhecida como “face leonina”. As lesões de mucosa podem afetar de 34% a 50% dos pacientes e atingem principalmente língua, lábios, gengivas e septo nasal.⁹

Constituem diagnósticos diferenciais: sarcoidose, hanseníase virchowiana, granuloma anular, xantoma, xantogranuloma, fibroxantoma, linfoma, lipoido-proteinose e doença de Faber.³

As manifestações articulares caracterizam-se por poliartrite progressiva, difusa e simétrica. Os locais mais afetados são: mãos, joelhos, punhos, ombros, cotovelos, tornozelos, quadril, pés, pescoço e coluna.¹⁰

Esse quadro pode evoluir para grave destruição da articulação, conhecida como artrite mutilante. Essas deformidades são menos frequentes atualmente do que no passado, graças ao diagnóstico precoce e às intervenções mais agressivas. Se houver envolvimento interfalangiano pode ocorrer encurtamento e telescopagem dos dedos. A artrite da RHM é mais agressiva do que as reumatóide e psoriática. O quadro articular deve ser diferenciado de outras poliartrites erosivas, como a gota, artrite psoriática, artrite reumatóide e osteoartrite erosiva. O aparecimento de tenossinovite difusa sem artrite deformante, como apresentado pela paciente, ainda não foi descrito na literatura, conferindo aspecto inusitado ao caso.

Existem alguns estudos que relatam o envolvimento de outros órgãos, mas é incomum.¹⁰ Há descrições da presença de nódulos nos brônquios e derrame pleural, além de acometimento do miocárdio e do

pericárdio, que podem resultar em falência cardíaca. Alguns doentes também apresentam fraturas espontâneas devido à reabsorção induzida pela secreção de citocinas.¹¹

A RHM geralmente é considerada doença primária, mas pode estar associada a doenças auto-imunes.⁴ Há associação também com hiperlipidemia e com PPD positivo.⁴

Há associação da doença com algumas neoplasias em mais de 25% dos casos na literatura, sendo que 50% delas foram primeiramente diagnosticadas após o aparecimento da RHM.¹² A malignidade é a causa mais comum de morte nos pacientes, sendo questionada por alguns autores como síndrome paraneoplásica.¹² As neoplasias associadas são: carcinomas de mama, estômago, cérvix, pleura, pulmão, ovário, cólon, pâncreas e laringe, bem como o mesotelioma, melanoma maligno, sarcoma, linfoma e leucemia.⁸ Não há relato de associação com adenoma hipofisário, que foi diagnosticado na paciente aqui apresentada.

Não há exames laboratoriais específicos para diagnosticar a RHM. Raramente podem ser observados leucocitose, eosinofilia, hipergamaglobulinemia, hipo ou hipercolesterolemia e presença de fator reumatóide e anticorpo antinuclear – diferente da paciente citada, que apresentava fator reumatóide positivo e FAN dentro do valor de referência.

O diagnóstico definitivo da RHM dá-se através de exames histopatológicos das lesões cutâneas e do tecido sinovial. As lesões papulonodulares são bem circunscritas e não encapsuladas, podendo ocupar toda ou parte da derme. O infiltrado típico é composto de histiócitos e células gigantes multinucleadas, com citoplasma volumoso, eosinofílico, granular, tendo aparência de vidro fosco.

A microscopia eletrônica revela a presença de grânulos lipídicos e muitos lisossomos.

Estudos imuno-histoquímicos revelaram a presença de componentes mucopolissacarídeos no material depositado nas células. Gorman e colaboradores, em revisão de 22 casos de RHM, observaram CD68 presentes em todos os casos pesquisados; S-100 negativo em dois e positivo em outros dois casos; e CD1a negativo nos dois casos testados.

A cintilografia GA-67 pode ser valiosa para detec-

tar e avaliar a extensão do envolvimento da RHM, principalmente em casos de comprometimento de tecidos moles como de músculos superficiais e profundos.¹³

Ainda não existe consenso quanto ao tratamento mais efetivo para a RHM. Um grande número de agentes terapêuticos tem sido empregado, incluindo agentes não esteroidais, corticosteróides, hidroxiclo-roquina, metotrexato e agentes alcalinizantes, como ciclofosfamida e clorambucil, com obtenção de resultados variáveis.

Em pacientes com quadros leves de RHM, o uso de agentes não esteroidais pode ser primeiramente recomendado para alívio sintomático. Em sintomatologias mais graves, indica-se a combinação de medicamentos, como a prednisona, ciclofosfamida e/ou metotrexate. Há relatos também da eficácia da ciclosporina A.¹⁴

Regimes de tratamento dependentes exclusivamente de agentes alquilantes podem ser de alta toxicidade se usados em regime diário.

A terapêutica proposta no caso relatado foi associada ao infliximabe. Esse medicamento é anticorpo monoclonal quimérico que se liga de modo específico e seletivo ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e tem sido empregado como tratamento de doenças de origem inflamatórias e auto-imunes de difícil controle com uso das medicações convencionais, tendo seu efeito máximo no prazo de nove meses a um ano. Foi aprovado primeiramente pela *Food and Drugs Administration* (FDA) em 1998 para o tratamento da doença de Crohn grave e em 1999 para o controle de alguns casos de artrite reumatóide.¹⁵ Desde então, muitos pacientes têm-se beneficiado com o uso de inibidores de TNF, que têm potencial para melhorar a evolução e o prognóstico de algumas doenças, além da qualidade de vida. Atualmente, o infliximabe é medicamento promissor no tratamento de circunstâncias inflamatórias dermatológicas, principalmente em doenças com quadros exuberantes, sistêmicos e sem resposta a outros tratamentos, como no caso descrito. Há relatos também da eficácia do etanercept,¹⁶ outro agente anti-TNF.

Com base na literatura, a paciente foi tratada com a associação de várias drogas e infliximabe, com melhora do quadro e remissão das agudizações. □

REFERÊNCIAS

1. Weber FP, Freudenthal W. Nodular non-diabetic cutaneous xanthomatosis with hypercholesterolemia and atypical histological features. *Proc R Soc Med.* 1937;30:522-6.
2. Portugal H, Fialho F, Milano A. Generalized giant-cell histiocytomatosis. *Rev Argent Dermatol.* 1944;28:121-44.
3. Luz FB, Gaspar TAP, Kalil-Gaspar N, Ramos-e-Silva M. Multicentric reticulohistiocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:524-31.
4. Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis. A review of 33 patients. *Medicine (Baltimore).* 1969;48:287-305.
5. Luz FB. Reticulo-histiocitose multicêntrica: revisão da bibliografia, estudo clínico, histopatológico e imunohistoquímico de quatro casos [tese]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense, 1999. p524-531.
6. Lambert CM, Nuki G. Multicentric reticulohistiocytosis with arthritis and cardiac infiltration: regression following treatment for underlying malignancy. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:815-7.
7. Snow JL, Muller SA. Malignancy-associated multicentric reticulohistiocytosis: a clinical, histological and immunophenotypic study. *Br J Dermatol.* 1995;133: 71-6.
8. 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;39:171-4.
9. Liu YH, Fang K. Multicentric reticulohistiocytosis with generalized systemic involvement. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:373-6.
10. Nakamura H, Yoshino S, Shiga H, Tanaka H, Kutsumatu S. A case of spontaneous femoral neck fracture associated with multicentric reticulohistiocytosis: oversecretion of interleukin-1beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha by affected synovial cells. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2266-70.
11. Morris-Jones R, Walker M, Hardman C. British Association of Dermatologists. Multicentric reticulohistiocytosis associated with Sjögren's syndrome. *Br J Dermatol.* 2000;143:645-90.
12. Suga K, Ogasawara N, Motoyama K, Hara A, Natsunaga N, Muto T. Ga-67 Scintilographic Findings in a case of Multicentric reticulohistiocytosis. *Clin Nucl Med.* 2002;27:144-146.
13. Saito K, Fugii K, Awazu Y, Nakayamada S, Fugii Y, Ota T, et al. A case of Systemic lupus erythematosus complicated with multicentric reticulohistiocytosis (MRH): successful treatment of MRH and lupus nephritis with cyclosporin A. *Lupus.* 2001;10:129-132.
14. Scheinfeld N. Off-label uses and side effects of infliximab. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:273-84.
15. Kovach BT, Calamia KT, Walsh JS, Ginsburg WW. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with etanercept. *Arch Dermatol.* 2004;140:919-921.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Silvia Arroyo Rstom

Rua Rafael Correia Sampaio, 301 apartamento 82

09541 250 - São Caetano do Sul - SP

Tel.:/Fax: 011 42291925

E-mail: silviaarstom@gmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Rstom SA, Menezes BFP, Maitto JB, Cabrera RAA, Filho CDASM. Remissão de retículo-histiocitose multicêntrica com terapia combinada com infliximabe. *An Bras Dermatol.* 2008;83(6):539-43.