

Actualizaciones

Nodulosis reumatoidea

Un subtipo de artritis reumatoidea

Fernando Chalem, Eduardo Egea, Antonio Iglesias

INTRODUCCION

La ocurrencia de nódulos subcutáneos en las enfermedades reumáticas es frecuente, y en ocasiones puede crear confusión en el diagnóstico de alguna de estas entidades. Los nódulos subcutáneos suelen ocurrir en otras entidades, especialmente en enfermedades del colágeno, metabólicas, por almacenamiento, por defectos enzimáticos, infecciosas, inducidas por químicos y en ocasiones es difícil establecer la causa desencadenante.

Las lesiones nodulares subcutáneas suelen asociarse con enfermedades sistémicas, y por sus características, localización e histopatología, puede lograrse el diagnóstico de una enfermedad particular (1, 2). Durante algunos años, a los nódulos subcutáneos se les han aplicado epónimos tales como: nódulos de Kussmaul (3), Osler (4), Janeway (5), Jaccoud (6), Fereol (7), Froriep (8), Coates, Thomas (9), etc. En determinadas ocasiones es necesario practicar coloraciones especiales para detectar depósitos de mucina, glicógeno, colesterol, estrías de colesterol, amiloide y de esta manera lograr el diagnóstico correcto.

Desde la descripción clásica del primer caso por Fowler en 1884 (10) del nódulo reumatoideo en un paciente con síntomas reumáticos, han aparecido en la literatura médica una serie de informes de nódulos en pacientes desde los 15 días de nacidos hasta los 70 años (11, 12). Durante varios años de observación, los nódulos reumatoideos se han estudiado en varios niños sin evidencia de

enfermedad reumática; dichos nódulos tienen un curso benigno y la artritis no se establece (11, 13, 14), pero en algunos casos se ha descrito la aparición tardía de fiebre reumática (14,15), granuloma anular (14, 15) y casos aislados de artritis reumatoidea (16, 17). Los nódulos reumatoideos se han informado en adultos asintomáticos, como también en adultos con reumatismo palindrómico. Desde que Ginsberg y col (18) introdujeron el concepto de nodulosis reumatoidea en 1975, cada vez se informan más casos bien documentados de esta entidad y desde 1981 se han propuesto algunos criterios diagnósticos para estomatología (19-21). Desde la primera descripción de dos casos en Colombia (22), no hemos visto ningún informe en la literatura médica hispanoamericana y en esta actualización revisamos la literatura e informamos seis casos, tratando de establecer el comportamiento clínico de esta entidad.

HISTORIA

Como en muchas de las descripciones médicas de tipo histórico, algunos autores que tuvieron el honor y la habilidad de estudiar en ese momento los nódulos subcutáneos, han pasado inadvertidos por muchas generaciones médicas, por lo que queremos resaltar las descripciones de los nódulos subcutáneos realizadas por De Sauvages en 1763 (23), Chomel en 1813 (24), Froriep en 1843 (8) Jaccoud en 1870 (6); ellos tienen el crédito de las primeras descripciones de los nódulos subcutáneos asociados a enfermedades sistémicas y a algunas enfermedades reumáticas.

A principios del siglo XIX uno de los problemas para el médico era la confusión reinante entre el reumatismo agudo y el crónico; William Heberden en 1802 (25) pudo distinguir bien el reumatismo agudo en la fiebre reumática y el reumatismo

Dr. Fernando Chalem: Profesor Asociado, Unidad de Reumatología, Decano Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá; Dr. Eduardo Egea Bermejo: Profesor de Inmunología e Inmunogenética. Universidad del Norte. Barranquilla; Dr. Antonio Iglesias Gamarra: Profesor Asistente. Unidad de Reumatología, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios, Santafé de Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Chalem.

crónico, entre las cuales agrupó a la artritis reumatoidea, la gota y la osteoartritis. Tres años después John Haygarth (26) discriminaba el reumatismo en cuatro enfermedades: la fiebre reumática o el reumatismo agudo, la gota y la artritis reumatoidea o reumatismo crónico y la cuarta entidad, la de "los nódulos articulares". De los 34 pacientes estudiados por Haygarth (26), 33 eran mujeres la mayoría de 30 años de edad que tenían nódulos. En este trabajo Haygarth pudo reconocer los nódulos de la fiebre reumática, sin embargo no los menciona en su trabajo clásico titulado "Nodosity of the Joints".

El 3 de abril de 1812 William C. Wells (27) en una conferencia magistral titulada "On Rheumatism of the heart" registró por primera vez la presencia de nódulos en un paciente que padecía de fiebre reumática. Posteriormente en 1875 M. Meynet (28) de Lyon informó un caso de nódulos subcutáneos múltiples en un adolescente de 14 años de edad; llama la atención de esta descripción, que las lesiones nodulares simulaban exostosis; algunos autores opinan que este paciente tenía fiebre reumática, pero no existe descripción de otros signos mayores característicos de esta entidad. En la literatura francesa reciben el nombre de nódulos de Meynet; este podría ser el primer caso de nodulosis reumatoidea. Sir Thomas Barlow y Francis Warner (29) en el Congreso Internacional de Londres en 1881 publicaron el primer estudio clínico comprensivo de estas lesiones, basados en la observación de 27 individuos jóvenes con nódulos subcutáneos. Dyce Duckworth en 1884 planteó la posibilidad de que la artritis reumatoidea, la gota y la fiebre reumática fuesen entidades diferentes y observó la ocurrencia de nódulos en la piel, fascia, periostio y corazón de pacientes tanto con artritis reumatoidea como con fiebre reumática (30).

Previamente en 1847, Robert Adams (31) había descrito el caso de una paciente de 80 años con artritis reumática crónica, a quien le notó una tumefacción a nivel del codo; posiblemente esta sea la primera ilustración de un nódulo reumatoideo, pero el mismo Adams no hace referencia al nódulo reumatoideo como tal (32). Si-

multáneamente con la descripción de Duckworth (30), J. Kingston Fowler en 1884 (10) en la Sociedad Clínica de Londres describió el primer caso de nódulos subcutáneos en un paciente de 35 años, sin síntomas de artritis, y planteó la posibilidad de que la presencia de los nódulos en los sitios de presión, podía obedecer a una causa irritativa. Un año antes, en marzo de 1883; Payne (33) en la Sociedad de Patólogos de Londres, había descrito los nódulos subcutáneos pero asociados a artritis reumatoidea crónica.

La mayoría de las descripciones de nódulos subcutáneos asociados a artritis reumatoidea y a fiebre reumática en los últimos 20 años del siglo XIX fueron de tipo clínico, y un pediatra germano; J.H. Rehn, en 1885 (34) introdujo el término de "reumatismo nodoso", que los ingleses denominaron reumatismo nodular. Anteriormente este término se utilizó como sinónimo de la poliartritis deformante (6, 8). Tres años después de la descripción del caso de Fowler, Middleton en 1887 ilustró el primer caso de nodulosis reumatoidea (35). Coates y Coombs en 1926 (36) en un pequeño artículo, describen la apariencia histológica de un nódulo en un paciente con artritis reumatoidea, y son los primeros en describir los tres componentes histológicos del nódulo, es decir: una zona central de tejido necrótico de aspecto fibrinoide, una zona intermedia compuesta de fibroblastos y células endoteliales y una zona externa de tejido fibroso y capilares sanguíneos. Ese mismo año. Crouzon y Bertrand (37) en Francia describieron en dos nódulos la presencia de un área coleoesteatomatosa y fibrinoide. Siete años después Dawson (38) describió las diferencias clínicas entre los nódulos subcutáneos de la fiebre reumática y los de la artritis reumatoidea. Harry Keil en 1936 (5) en un extenso artículo revisó los nódulos subcutáneos de las enfermedades reumáticas, especialmente de la artritis reumatoidea y la fiebre reumática y las enfermedades que pueden simularlas.

Collins en 1937 (39) analiza las características histopatológicas de los nódulos en la fiebre reumática y la artritis reumatoidea. En las décadas del 30 y 40 con la implementación de las técnicas

histoquímicas y de algunas coloraciones especiales como PAS, Sudan IV, Sudan negro, análisis de glicógeno, de mucina, hierro, se detectan depósitos de lípidos en los nódulos, y en algunos artículos de la época hubo confusión diagnóstica en varias enfermedades asociadas con los nódulos subcutáneos (40); de esta manera Weber y Freudenthal en 1937 (41); Weber en 1944 (42); Fletcher en 1945 (43), Horwitz en 1949 (44) y Nixon y Durham en 1959 (45), notaron la presencia de lípidos y colesterol en los nódulos subcutáneos de la artritis reumatoidea, por lo que Fletcher en 1945 utiliza el término de nódulos necrobióticos (43), por el depósito lipídico a nivel de los mismos; este depósito lipídico en los nódulos subcutáneos hizo que se confundiera el diagnóstico de la reticulohistiocitosis multicéntrica con la artritis reumatoidea nodular (41-46).

Con el descubrimiento del factor reumatoideo, por Waaler (47) y Rose (48) en la década del 40, Ziegler (49) fue el primero en asociar la ocurrencia de nódulos subcutáneos de tipo reumatoideo en ausencia de factor reumatoideo en el caso de una niña de siete años en 1941.

Mesara y cols (13) en 1966, después de revisar las publicaciones pediátricas de Beatty (11), Altman y Caffrey (50), y Draheim y cols (15), describieron 12 niños con nódulos reumatoideos asintomáticos, que fueron seguidos hasta por 14 años, e introdujo el término de nódulos pseudorreumatoideos. En 1975, Simons y Schaller (14) después de estudiar 15 niños y observarlos durante 12 años, denominaron la entidad como nódulos reumatoideos benignos.

Por el contrario, en los adultos las publicaciones han sido escasas; Ginsberg y cols en 1975 (18) observaron la presencia de múltiples nódulos en un hombre de 48 años con reumatismo palindrómico, múltiples imágenes quísticas y cuya característica era igual al nódulo reumatoideo; este tipo de presentación clínica difiere de las variantes de la enfermedad reumatoidea del adulto, y la denominaron nodulosis reumatoidea, que es el término empleado actualmente para describir esta variante de la artritis reumatoidea.

Tabla 1. Clasificación de las entidades clínicas asociadas con nódulos reumatoideos.

ADULTOS	
Grupo I:	asociada con artritis reumatoidea. Subgrupo A: factor reumatoideo positivo. Subgrupo B: factor reumatoideo negativo.
Grupo II:	asociada con manifestaciones reumatoideas. Subgrupo A: con síntomas músculo-esqueléticos (nodulosis reumatoidea). Subgrupo B: enfermedad pulmonar reumatoidea en ausencia de síntomas musculoesqueléticos.
Grupo III:	no asociada a síntomas reumatoideos. Subgrupo A: nódulos subcutáneos. Subgrupo B: nódulos pulmonares. Subgrupo C: nódulos cardíacos.
NIÑOS	
Grupo IV:	asociada con artritis reumatoidea juvenil. Subgrupo A: factor reumatoideo positivo. Subgrupo B: factor reumatoideo negativo.
Grupo V:	no asociada a síntomas reumatoideos (nódulos reumatoideos benignos del niño).

La serie de informes realizados en varios países del mundo, a excepción de los países de habla hispana, hacen pensar que la nodulosis reumatoidea podría ser una curiosidad semiológica, o una entidad patológica.

Kaye y cols en 1984 (51) realizaron una revisión de los nódulos subcutáneos en artritis reumatoidea tanto en adultos como en niños, y separaron la nodulosis reumatoidea del adulto de la del niño (Tabla 1).

Debido a la importancia que ha tenido la entidad para una serie de investigadores clínicos, especialmente reumatólogos, Wisnieski y Askari en 1981 (19), Dreyfus y Daupleix en 1981 (12), Morales-Piga y cols en 1986 (20) revisaron la literatura, y elaboraron una serie de características para incluir los pacientes con nodulosis reumatoidea como son las siguientes:

1. Nódulos reumatoideos subcutáneos múltiples identificados histológicamente.
2. Síntomas articulares recurrentes generalmente clasificados como reumatismo palindrómico.

3. Ausencia o mínimo compromiso articular establecido por clínica o radiología.
4. Ninguna manifestación sistémica de artritis reumatoidea.
5. Factor reumatoideo sérico positivo.
6. Lesiones quísticas subcondrales en los huesos de la mano y de los pies.

Couret y cols (21) en 1988 después de revisar 26 casos publicados en la literatura sugieren que los primeros cuatro de los criterios anteriores se requieren para diagnosticar un caso de nodulosis reumatoidea.

PRESENTACION DE CASOS

Durante el período de 1979 a 1987 estudiamos seis pacientes con nódulos subcutáneos únicos o múltiples en el Hospital San Juan de Dios (HSJD) de Bogotá (dos casos), y en la Clínica de Fracturas de Barranquilla (cuatro casos). Los seis pacientes fueron remitidos con diagnóstico de lipomatosis, nódulo subcutáneo en estudio, artritis reumatoidea, fiebre reumática, granuloma anular, gota, artritis reumatoidea juvenil y xantomatosis tuberosa.

Se estudiaron seis pacientes, un niño y cinco adultos, dos del sexo femenino y cuatro del sexo masculino, todos de raza mestiza. Todos los pacientes reunían los criterios clínicos observados a través del tiempo por Mesara (13), Beatty (11), Simons y Schaller (14) para nodulosis reumatoidea en niños, y los de Wisnieski y Askari (19): Morales-Piga y cols (20), Dreyfus y Daupleix (12), y resumidos por Couret y cols (21), para la nodulosis reumatoidea del adulto. A todos los pacientes les fueron practicados estudios paraclínicos que incluyeron: citología hemática con sedimentación globular, parcial de orina, electroforesis de proteínas, colesterol y triglicéridos en tres casos y factor reumatoideo por la técnica de látex a cinco pacientes. A todos se les practicó biopsia escisión de los nódulos subcutáneos (mano derecha, dedo pulgar de mano derecha, olécranon derecho, olécranon izquierdo y dedo índice de mano derecha). A los nódulos se les practicó coloración de hematoxilina eosina y ácido periódico de Schiff y coloración para fibrina en dos casos. A todos los pacientes se

les practicaron estudios radiográficos de manos, pies (dos casos) y tórax (cuatro casos). Ningún paciente evidenció datos clínicos de enfermedad sistémica durante el tiempo de su seguimiento.

Se revisaron todos los artículos disponibles en la literatura médica y se recopiló la siguiente información: autor y año de la publicación, número de casos informados, edad y sexo de los pacientes, duración de la enfermedad (años con los nódulos), localización de los nódulos, asociación con poliartritis asintomática o asociación de manifestaciones músculo-esqueléticas leves, factor reumatoideo positivo o negativo, y asociación con otras enfermedades.

Caso 1

Niño de nueve años de edad, procedente de Bogotá, quien desarrolló nódulos no dolorosos localizados a nivel de la tabaquera anatómica de la mano derecha, y en la superficie maloeolar y dorso de los pies de un año de evolución. Los exámenes paraclínicos que incluyen: citología hemática con sedimentación globular, anties-treptolisinas - O, proteína C reactiva, factor reumatoideo y Rx de manos y pies fueron normales. Se le practicó biopsia y escisión de un nódulo de la mano derecha, en el cual se encontró necrosis fibrinoide central rodeada de histiocitos en empalizada, fibroblastos y linfocitos característicos de un nódulo reumatoideo (Figura 1).



Figura 1. Nódulo reumatoideo: necrosis fibrinoide central rodeada de histiocitos en empalizada, fibroblastos y linfocitos. H.E. 20X (Caso 1)



Figura 2. Nódulos subcutáneos en la cara interna de los dos primeros dedos de la mano (caso 2).

ra 1). La epidermis y la dermis no se encontraban comprometidas. El paciente no presentó por síntomas articulares, ni síntomas sugestivos de carditis reumática.

Caso 2

Paciente de sexo femenino de 70 años de edad, natural y procedente de Barranquilla, consultó en 1980 por múltiples nódulos subcutáneos, indolores, cuyo diámetro oscilaba entre 0.5 y 2 cm, localizados en la palma de las manos, en la cara interna de los dos primeros dedos de la mano izquierda y en el dorso de ambos pies (Figura 2). Los primeros nódulos subcutáneos según refería la paciente tenían una evolución de 15 años y se asociaban usualmente a artralgiás a nivel de IFP, IFD, muñecas y metatarsófalangicas de varias semanas de duración. No presentó sinovitis en ninguna articulación. Manifestó que en los últimos años notó incremento gradual de los nódulos tanto en los dedos de las manos como en los del pie. En una radiografía de manos tomada en 1977 (Figura 3) se aprecian las tumefacciones nodulares de los tejidos blandos. No se aprecian imágenes de tipo quístico subcondral, ni cambios compatibles con artritis reumatoidea. La biopsia tomada de un nódulo localizado en el pulgar derecho fue informado como nódulo reumatoideo. El diagnóstico inicial fue el de lipomatosis múltiple bilateral. Se le prescribieron antiinflamatorios no esteroideos (AINE), con mejoría de las artralgiás. Todos los exámenes



Figura 3. Radiografía de manos: tumefacciones nodulares de los tejidos blandos (caso 2).

paraclínicos fueron normales, excepto el factor reumatoideo por la técnica de látex que resultó positivo 1:640. La paciente fue valorada nuevamente en 1984 y 1986 en la Clínica de Fracturas de Barranquilla, con una evolución de los nódulos de 21 años; la paciente continúa asintomática, pero no se ha observado regresión de los nódulos.

Caso 3

Paciente de sexo masculino de 47 años de edad, natural de Plato (Magdalena) y procedente de Barranquilla. Consultó a la Clínica de Fracturas en mayo de 1985 por múltiples nódulos subcutáneos distribuidos en forma universal en el cuerpo, cuyo diámetro oscilaba entre 0.4 y 3.5 cm. El paciente notó el primer nódulo a nivel del codo derecho en 1975; tres meses después empezó a presentar episodios de sinovitis en MCF, IFP, codos y rodillas, con duración de cinco a siete días. No manifestó rigidez matinal ni limitación funcional. Recibió antiinflamatorios no esteroideos con mejoría de los episodios de sinovitis. Un año después, en 1976, empezó a notar incremento en el número de nódulos subcutáneos de manos, codos, rodillas, región prepatelar, hombros, tobillos, dorso del pie, antebrazos, muslos, piernas, cuero cabelludo, apófisis espinosas, párpados y trocánter mayor (Figuras 4, 5 y 6). Los episodios de sinovitis a nivel de articulaciones MCF, IFP, codos, hombros, caderas y tobillos se presentaban cada dos o tres meses con una duración de tres a cuatro días.

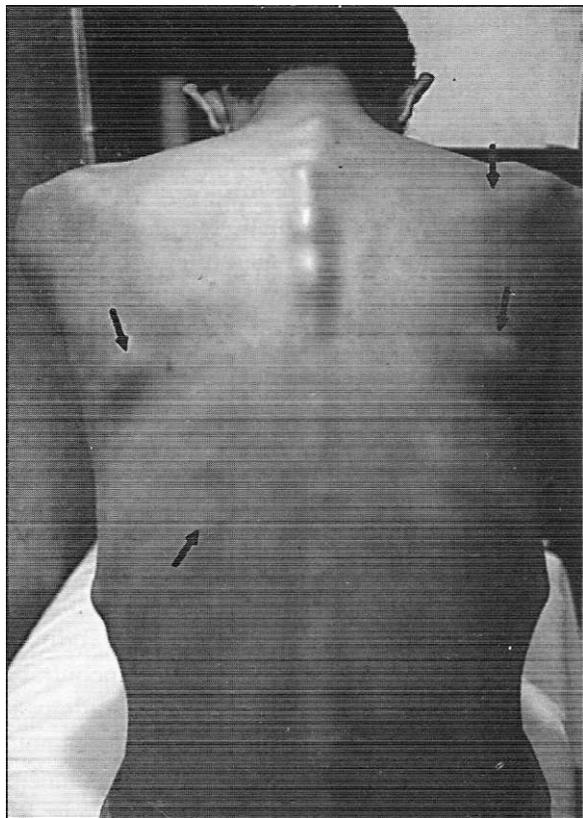


Figura 4. Múltiples nódulos subcutáneos en la región dorsal (caso 3).

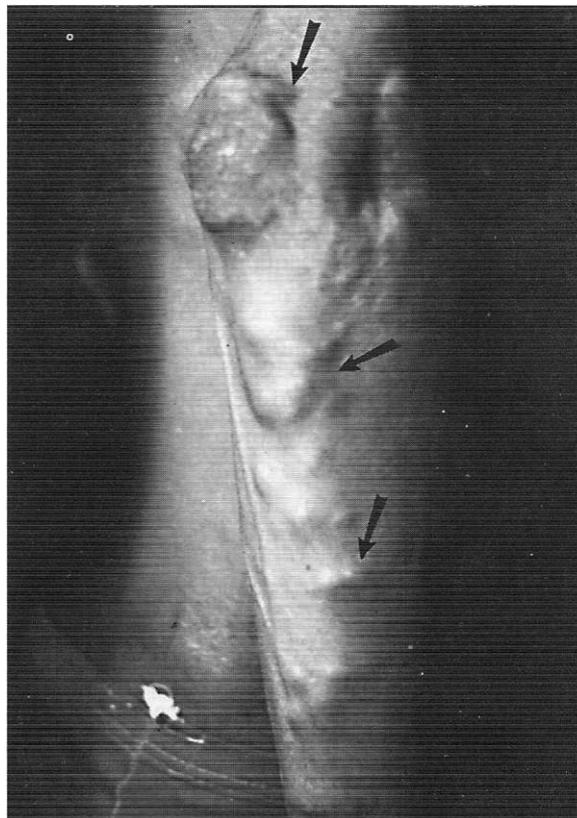


Figura 6. Múltiples nódulos en el codo y superficie extensora del antebrazo (caso 3).



Figura 5. Nódulos subcutáneos en la región frontal (caso 3).



Figura 7. Nódulos subcutáneos sobre los tendones extensores de los dedos de las manos (caso 4).

El paciente no refiere historia de hiperlipoproteinemia, gota, psoriasis, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, etc.

Las radiografías de manos, rodillas y tórax fueron normales. Los estudios incluyeron: citología

hemática, PCR, ASTOS, uricemia, colesterol, triglicéridos, electroforesis de proteínas, VDRL que fueron normales, sedimentación globular de 36 mm y factor reumatoideo positivo 1:640. Se le

practicó biopsia escisión de uno de los nódulos localizados a nivel del olécranon derecho que reveló zonas típicas de necrosis fibrinoide, rodeada por histiocitos en empalizada, compatible con el diagnóstico de nódulo reumatoideo. La mayoría de los nódulos subcutáneos se distribuyeron en la superficie de extensión de las articulaciones IFP, MCF, muñecas, tabaquera anatómica y en las superficies de extensión de los antebrazos y cara anterolateral de los muslos. No encontramos deformación de las articulaciones, ni alteraciones de la sensibilidad o debilidad funcional de los muslos. Al paciente se le continuó observando cada tres meses por un período de un año, con mejoría de los episodios de sinovitis. Recibió tratamiento a base de AINE y cloroquina.

Caso 4

Paciente de sexo masculino de 55 años de edad, natural de Fundación (Magdalena) y procedente de Barranquilla; consultó a la Clínica de Fracturas en septiembre de 1985 por nódulos subcutáneos de 0.5 a 4 cm, localizados en las palmas de las manos y en los codos especialmente, de ocho años de evolución. El paciente no manifestaba artralgias ni artritis, no refería otro tipo de sintomatología o deformación. Se le practicaron radiografías de manos, electrocardiograma, citología hemática con sedimentación globular, electroforesis de proteínas, colesterol, uricemia y anticuerpos antinucleares que fueron normales; el factor reumatoideo fue positivo 1:320. En 1983 presentó incremento



Figura 8. Nódulos subcutáneos sobre las articulaciones y tendones de la mano (caso 5).

del número de nódulos, especialmente a nivel de la cara dorsal del codo izquierdo, a nivel palmar de las articulaciones metacarpofalángicas derechas y sobre los tendones extensores de los dedos (Figura 7). La biopsia escisión del nódulo del olécranon izquierdo reveló una apariencia histológica de nódulo reumatoideo. Fue examinado cada tres meses hasta marzo de 1987, sin observarse recidiva del nódulo, ni aumento del número de los mismos, continuando asintomático.

Caso 5

Paciente de sexo masculino de 45 años de edad, zapatero, natural de Ibagué, procedente de Bogotá, raza mestiza, consultó al Hospital San Juan de Dios de Bogotá, por un cuadro de 11 años de evolución que se inició con artralgias y luego artritis simétrica en manos (pequeñas articulaciones) y muñecas, comprometiendo codos y rodillas, recibió tratamiento homeopático y se encontraba asintomático desde hacia siete años. Simultáneamente con el cuadro de poliartritis simétrica notó la aparición de nódulos asintomáticos subcutáneos sobre las articulaciones y los tendones (Figura 8), e incluso orejas, de tamaño entre 0.5 y 3 cm.

Al examen físico se encontraron sibilancias en ambas bases pulmonares, y un S2 reforzado. Además múltiples nódulos subcutáneos, blandos, indoloros, algunos eritematosos, localizados sobre los tendones y cápsulas articulares de manos, codos, rodillas, tendón de aquiles y palmas de las manos. Además de pequeños nódulos a nivel del

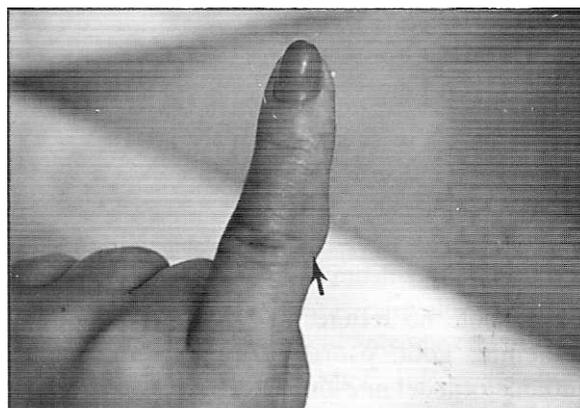


Figura 9. Nódulos subcutáneos a nivel de la cara medial de la 2o. IFP de la mano derecha (caso 6).

pabellón articular. Los diagnósticos iniciales fueron: xantomatosis tuberosa, gota tofácea y polinodulosis reumatoidea. Se practicó biopsia de un nódulo, la cual fue informada como granuloma en empalizada con necrosis fibrinoide central compatible con nódulo reumatoideo; se solicitaron exámenes paraclínicos y valoración por oftalmología; el paciente no regresó a la consulta.

Caso 6

Paciente de sexo femenino de 24 años de edad, natural de Bucaramanga y procedente de Barranquilla. Consultó a la Clínica de Fracturas en 1985 por caída del cabello, edema palpebral y una tumefacción a nivel de la cara medial de la articulación interfalángica proximal del dedo índice de la mano derecha (Figura 9), no doloroso pero fija de más o menos un año de evolución. No refería artralgias, artritis ni ninguna otra sintomatología. Se le practicaron los siguientes estudios de laboratorio: citología hemática, sedimentación globular, proteína C reactiva los cuales fueron normales; el factor reumatoideo y los anticuerpos artinucleares fueron negativos. En la radiografía de la mano derecha se apreció la tumefacción yuxtaarticular a nivel de la articulación IFP. La biopsia escisión del nódulo informó características compatibles con nódulo reumatoideo. Se le observó a los 6, 12 y 18 meses, sin presentar recidiva del nódulo, ni aparición de nuevas lesiones.

COMENTARIOS

Se estudiaron seis pacientes, cuyas edades oscilaron entre nueve y 70 años con un promedio de 45.7; dos pacientes del sexo femenino y cuatro del sexo masculino, un niño y cinco adultos. Los nódulos aparecieron inicialmente en el niño a los ocho años, y en los adultos temen una evolución de 11 años en tres casos (casos 3, 4 y 5), de 21 años en el caso 2 y un año en el caso 6. Tres casos cursaron en forma asintomática y los otros tres con episodios de sinovitis de tipo recidivante, que mejoraban con los antiinflamatorios no esteroideos, pero no los catalogamos como reumatismo palindrómico.

No hubo asociación con ninguna otra enfermedad; un caso se pudo observar durante nueve años

y uno de los pacientes, el caso 5 nunca volvió a la consulta del HSJD. Los sitios predominantes donde se localizaron los nódulos subcutáneos fueron: los dedos de las manos y muñecas en cinco casos, dorso de los pies en tres, rodillas en un caso, codos dos casos, y en el caso 3 los nódulos se distribuyeron en forma universal. El tamaño osciló entre 0.4 y 4 cm, de consistencia blanda y no fijos a los tejidos. Los nódulos fueron múltiples en cinco pacientes y únicos en el caso 6. Las radiografías de manos, pies y rodillas fueron normales en todos los casos, no observamos imágenes pseudoquisticas a nivel de las manos descritas por algunos investigadores. El factor reumatoideo resultó positivo en tres casos con títulos de 1:320 en un caso y dos de 1:640. Las seis biopsias de los nódulos reunían las características histológicas de los nódulos reumatoideos de acuerdo con las descripciones de Coates y Coombs (36) Crouzon y Bertrand (37), Dawson (38), Collins (39) y Sokoloff y cols. (52).

En el anexo 1 se encuentra la lista de los artículos publicados hasta la fecha de nodulosis reumatoidea, tanto en niños como en adultos.

Se revisaron 46 artículos, de los cuales 29 informaban casos de nodulosis reumatoidea en el adulto (10, 12, 18-21, 28, 35, 51, 53-69, 71-73) y 18 artículos los casos de nodulosis reumatoidea en niños (11, 13-17, 49, 50, 64, 70, 74-81); Williams y cols (64) describen casos tanto de niños como de adultos.

Incluyendo los cinco casos nuestros de nodulosis reumatoidea, en el adulto se han informado un total de 52 pacientes, de los cuales 33 son del sexo masculino y 19 del sexo femenino; 27 de estos pacientes son seropositivos; 16 cursaron en forma asintomática y 18 presentaron episodios de sinovitis recurrente o reumatismo palindrómico; 18 presentaron episodios de artralgias en manos, codos, rodillas, caderas y articulaciones metacarpofalángicas. Las artralgias o artritis fueron episódicas, con duración de tres a siete días y estos episodios eran recurrentes, repitiéndose con un intervalo de uno a tres meses. En sólo 17 casos de nódulos reumatoideos se han informado lesiones quísticas subcondrales en los pequeños hue-

tos de las manos, especialmente a nivel de las articulaciones IFP. MCF y carpo (12, 18-21, 54-56, 65, 68, 69, 71). En los niños no se ha observado esta lesión radiológica.

Se han descrito 158 casos de nodulosis reumatoidea en niños, 56 de sexo femenino y 48 de sexo masculino. Los otros 54 casos descritos por Draheim y cols en niños (15), corresponden a un resumen y nunca fueron publicados in extenso. Los pacientes cursaron en forma asintomática; en algunos casos hubo recurrencia de los nódulos y en otros remisión espontánea. Sólo tres niños, un caso descrito por Burry y cols (80) y dos descritos por Rush y cols (70) cursaron con episodios de sinovitis recurrente. Un solo niño evolucionó a artritis reumatoidea; un caso evolucionó a fiebre reumática y algunos niños de los descritos por Draheim y cols tuvieron granuloma anular; el antecedente de trauma a nivel del sitio de aparición de los nódulos, se informó en menos de 10% de los casos. Existen informes aislados de nodulosis reumatoidea de tipo localizado a nivel pulmonar (57, 61-63) o a nivel palpebral (77). El diagnóstico diferencial de los nódulos se puede apreciar en el anexo 2(1,4-6,40, 42, 46, 82, 84-101).

Las manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoidea incluyen los nódulos subcutáneos; usualmente ocurren en pacientes con compromiso sistémico o enfermedad avanzada y con títulos altos de factor reumatoideo (82-84). Cerca de 20% de los pacientes adultos con artritis reumatoidea desarrollan nódulos subcutáneos, 11% de los pacientes tienen los nódulos durante el comienzo de la enfermedad; 24% de los pacientes con nódulos subcutáneos son del sexo masculino y 11% del sexo femenino (51, 82-84). Mongan y cols encuentran nódulos subcutáneos en 10 de 11 pacientes con artritis reumatoidea seropositiva y vasculitis necrosante (102), mientras que la incidencia de los nódulos subcutáneos en artritis reumatoidea seropositiva sin vasculitis varía entre 41 y 44% y en artritis reumatoidea seronegativa entre 5 y 7% (84, 102). En la artritis reumatoidea juvenil, la incidencia de nódulos subcutáneos se aprecia sólo en 6% de los casos (90). En Colombia uno de nosotros

(102) encontró nódulos reumatoideos en 16% de 200 casos de artritis reumatoidea atendidos en la Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología.

En contraste hemos observado seis pacientes que tienen múltiples nódulos subcutáneos, cuyo patrón de comportamiento clínico, serológico, radiológico y la respuesta al tratamiento difiere completamente de los casos de artritis reumatoidea seropositiva, creemos por lo tanto que es una entidad nosológica diferente, con una patogénesis diferente y posiblemente con una susceptibilidad genética diferente.

La nodulosis reumatoidea en nuestros seis pacientes se caracterizó por nódulos subcutáneos con mínimo compromiso articular, factor reumatoideo positivo en tres casos, nódulos histológicamente compatibles con el nódulo de la artritis reumatoidea, ausencia de lesiones quísticas subcondrales en las radiografías de manos, y predominio del sexo masculino. No encontramos compromiso sistémico ni limitación funcional articular.

Con la ayuda de la biología molecular, la inmunogenética de la artritis reumatoidea se conoce cada vez mejor, y se ha observado que el HLA-DR4 y el DR1 se encuentran en 91% de los pacientes (104). No hay informes de HLA en pacientes con nodulosis reumatoidea sin artritis, sólo se han tipificado algunos casos aislados. Panayi y cols (105) han informado la asociación de HLA-DRw3 en pacientes con AR seropositiva que tienen títulos de 1:1280 y nódulos subcutáneos, a diferencia de los pacientes HLA-DRw2 que tienen una baja incidencia de nódulos reumatoideos y bajos títulos de factor reumatoideo; al parecer estos datos reflejan la asociación entre el factor reumatoideo y los nódulos subcutáneos, más que la predisposición genética para la formación de nódulos. Los estudios aislados de HLA en individuos con nodulosis reumatoidea seronegativa no son contundentes para explicar mejor la genética de esta entidad nosológica, por lo tanto se requiere un estudio de familias de estos pacientes para lograr comprender la patogénesis de esta enfermedad y por ende la susceptibilidad genética para la expresión de nodulosis.

Desde el punto de vista clínico, el curso de la nodulosis reumatoidea es completamente diferente a la artritis reumatoidea seropositiva o seronegativa, y en el niño es diferente a las diversas variantes de artritis reumatoidea juvenil (ARJ). La nodulosis reumatoidea siempre tiene un curso benigno, mientras que la artritis reumatoidea o la ARJ usualmente son progresivas, con destrucción articular, y frecuentemente asociadas a manifestaciones sistémicas. Los casos de nodulosis que se han iniciado como tal y han evolucionado a artritis reumatoidea son

excepcionales (70, 80); la asociación de nodulosis con otra enfermedad es bastante rara y posiblemente debida al azar. Se ha descrito asociada a la enfermedad de Buerger (55), derrame pleural (61), fibrosis pulmonar (62), enfermedad de Rendu- Osler-Weber (68) y gota (71). A diferencia de las variantes de la artritis reumatoidea del adulto: seropositiva, seronegativa y de inicio tardío, que afectan en forma más frecuente a la mujer y en la etapa reproductiva, la nodulosis reumatoidea es más frecuente en el varón, por encima de la cuarta década de la vida (18, 21, 51, 53, 54, 58, 61, 62, 66, 69, 71). Desde el punto de vista radiológico las lesiones quísticas subcondrales son bastante características de esta entidad y generalmente no se asocian con disminución de la interlínea articular, ni lesiones destructivas como se aprecia en la artritis reumatoidea del adulto y del niño (12, 18, 21, 54, 56, 65, 69, 71). Estas características radiológicas permiten diferenciarla de otras lesiones nodulares subcutáneas, como ocurre en las hiperlipoproteinemias tipo II y III (1, 92,93). En cuanto a la localización de los nódulos, a veces es característico observarlos en sitios no usuales de la artritis reumatoidea seropositiva (82-84); en los niños, los nódulos se observan con frecuencia en las regiones pretibiales, dorso del pie, tabaquera anatómica y el cuero cabelludo (14). El diagnóstico diferencial en el adulto debe hacerse con las entidades mencionadas en la Anexo 2; en el niño deben descartarse además de dichas entidades una neurofibromatosis, neuroblastoma, linfagioma, ganglión, fascitis, tumores óseos, etc. (11,14).

Respecto al tratamiento, debido a que la enfermedad tiene un curso benigno, la mayoría de las manifestaciones clínicas mejoran con el empleo de los antiinflamatorios no esteroideos, pero la utilización de agentes que inducen remisión, como cloroquina, sales de oro o d-penicilamina, mejoran los episodios de sinovitis; sin embargo, no se ha logrado valorar la reducción del tamaño de los nódulos (18, 21) a pesar de que existen varios informes de remisión (11, 14, 19, 58).

Finalmente pensamos que existen tres formas de nodulosis reumatoidea: la del adulto, la del niño y la tercera forma, que puede afectar a niños y adultos, y que consiste en la presencia de nódulos reumatoideos en piel, pero pueden observarse en párpados, pulmón o pleura, sin artritis y asociado o no a factor reumatoideo.

Creemos que esta podría ser una forma frustrada de la artritis reumatoidea y el papel del factor reumatoideo asociado a nódulos reumatoideos que han sido preconizado desde Mongan y Atwater (84) en 1968 como de mal pronóstico en la artritis reumatoidea seropositiva, contrasta con el carácter benigno de la enfermedad. La otra diferencia de esta variante con la forma clásica de la enfermedad es la predilección por el sexo masculino. En los casos en que se presenten problemas de tipo estético o cuando los nódulos son grandes recomendamos la extirpación quirúrgica.

ABSTRACT

Occurrence of subcutaneous nodules in rheumatic diseases is frequent, and occasionally may be source of diagnostic confusion. These nodules are also seen in other entities such as collagen vascular diseases, metabolic and storage diseases, infections, induced by chemicals, and sometimes of unknown etiology. Subcutaneous nodules are usually associated to systemic diseases and given its characteristics, location, and histopathology it is possible to make a specific diagnosis. This review discusses in a minute fashion the history, histopathology, and diagnosis of subcutaneous nodules. In addition several clinical cases are reported and discussed.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los doctores Gloria Garavito de Egea, Marcela Salazar, Juan José Yunis y Scarlet Lechin de Báez su colaboración por la ayuda prestada al estudio histórico de la nodulosis reumatoidea. A los doctores Mario Peña, Humberto Lizarazo, Pedro Farias, Alvaro Sánchez, Joaquín Brieva y Federico Rondón por permitirnos analizar el caso 5. Finalmente a María Helena Gómez por su ayuda en la transcripción mecanográfica.

REFERENCIAS

1. **Moore P, Wilkers RF.** The subcutaneous nodule: Its significance in the diagnosis of rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 1977; **17**: 63-79.
2. **Benedek TG.** Subcutaneous nodules and the differentiation of rheumatoid arthritis from rheumatic fever. *Semin Arthritis Rheum* 1984; **13**: 305-321.
3. **Kussmaul A, Maier K.** Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche arterienkrankung (periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med* 1866; **1**: 484-517.
4. **Oster W.** Chronic infectious endocarditis. *Quart J Med* 1908-9; **2**: 219-226.
5. **Keil H.** The rheumatic subcutaneous nodules and simulating lesions. *Medicine* 1936; 261-380.
6. Jaccoud S. Traité de pathologie interne, 1870. A. Delahaye, Paris.
7. **Fereol M.** Cited in full by J.A Davaine: Contribution a l'étude du rhumatisme, 1879, J.B Baillieri et Fils, Paris.
8. **Froriep R.** Die rheumatische schwiele 1843, Weimar.
9. **Coates V, Thomas RE.** Rheumatic infection in childhood. *Lancet*; **2**: 326-329.
10. **Fowler JK.** Subcutaneous nodules occurring in an adult not the subject of rheumatism. Proceedings of the clinical society of London, January II, 1884; **1**:107.
11. **Beatty EC Jr.** Rheumatic-like nodules occurring in nonrheumatic children. *Arch Pathol* 1959; **68**: 154-159.
12. **Dreyfus P, Daupleix D.** La nodulite rhumatoïde. A propos d'un cas. Revue de la littérature. *Rev Rhum* 1981; **48**: 441-446.
13. **Mesara BW, Brody GL, Oberman HA.** "Pseudorheumatoid" subcutaneous nodules. *Am J Clin Pathol* 1966; **45**: 684-691.
14. **Simons FER, Schaller JG.** Benign rheumatoid nodules. *Pediatrics* 1975; **56**: 29-33.
15. **Draheim JH, Johnson LC, Helwig EB.** A clinicopathologic analysis of "rheumatoid" nodules occurring in 54 children. *Am J Pathol* 1959; **35** (abstract): 678.
16. **Carpenter G.** Multiple subcutaneous nodules in an infant apparently free from rheumatism. *Rep Soc Study Dis Child* 1900-1; **1**: 26.
17. **Carpenter G.** Subcutaneous fibrous nodules in a nonrheumatic infant. *Rep Soc Study Dis Child* 1908; **8**:290
18. **Ginsberg MH, Genant HK, Yu TF, McCarty DJ.** Rheumatoid nodulosis. An unusual variant of rheumatoid disease. *Arthritis Rheum* 1975; **18**: 49-58.
19. **Wisniewski JJ, Askari AD.** Rheumatoid nodulosis: a relatively benign rheumatoid variant. *Arch Intern Med* 1981; **141**: 615- 619.
20. **Morales-Piga A, Elena-Ibáñez A, Zea-Mendoza AC, Rocamora-Ripoll A, Beltrán-Gutiérrez J.** Rheumatoid nodulosis: report of a case with evidence of intraosseous rheumatoid granuloma. *Arthritis Rheum* 1986; **29**: 1278-1283.
21. **Couret M, Combe B, Chuong VT, Leroux JL, Blotman F, Sany J.** Rheumatoid nodulosis: report of two new cases and discussion of diagnostic criteria. *J Rheumatol* 1988; **15**: 1427-1430.
22. **Iglesias-Gamarra A, Chalem F, Sierra L.** Nodulosis Reumatoidea. Presentación de casos. Memorias del VI Congreso Colombiano de Medicina Interna, Bogotá, Colombia 1980.
23. **De Sauvages de la Croix FB.** Nosologie méthodique dans les maladies sont rangées par classes, suivant le systeme de Sydenham et l'ordre des botanistes. 1771, Hérisant, Paris. Translation from the latin edition, 1763.
24. **Chomel AF.** Essai sur le Rhumatisme, 1813, Didot, Paris.
25. **Heberden W.** Commentaries on the history and cure of diseases. London: T Payne 1802. Reprint New York: Hafner, 1962: 397^402, 148-9.
26. **Haygarth J.** A clinical history of-diseases. A clinical history of the acute rheumatism. A clinical history of the nodosity the joints. London: Gadell and Davies 1805; 158-60, 151-2.
27. **Wells WC.** On rheumatism of the heart. *Transact Soc Improv Med & Chirug Knowl* 1812; **3**: 373-424.
28. **Meynet M.** Rhumatisme articulaire.subaigu avec productions de tumeurs multiples dans les tissus fibreux périarticulaires et sur le périoste d'un grand nombres d'os. *Lyon Med* 1875; **20**: 495-499.
29. **Barlow T, Warner F.** On subcutaneous nodules connected with fibrous structure, occurring in children the subjects of rheumatism and chorea. *Transact Internat Med Cong, London* 1881 : JW Kolchman, 1881 ; **4**:116-128.
30. **Duckworth D.** On the nosological relations of chronic rheumatic (rheumatoid) arthritis. *Br Med J* 1884; **2**: 263- 270.
31. **Adams R.** In: Tood RB: The cyclopaedia of anatomy and physiology, Vol 3. London: Longman, Brown et al. 1847; 79.
32. Adams R. A treatise on rheumatic gout, or chronic arthritis of all the joints. 2nd ed. London: John Churchill & sons, 1873: 441-443.
33. **Payne T:** Proceedings of the Pathological Society of London. March 20, 1883. *Br Med J* 1883; **1**: 622.
34. **Rehn H.** Demostration eines knaben mit rheumatismus nodosus. Verhandl & Cong in Med Wiesbaden JF Bergmann 1885; 296-298.
35. **Middleton GS.** A case of subcutaneous nodules in the hands of a rheumatic patient. *Am J Med Sci* 1887; **94**: 433-436.
36. **Coates V, Coombs CF.** Observations on the rheumatic nodule. *Arch Dis Child* 1926; **1**: 183-193.
37. **Crouzon V, Bertrand I.** Examen histologique de deuxcas de nodosités paraarticulaires. Au cours du rhumatisme chronique. *Bullomem Soc med hop Paris* 1926; **1**: 1401-1407.
38. **Dawson MH.** A comparative study of subcutaneous nodules in rheumatic fever and rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 1933; **57**: 845-854.
39. **Collins DH.** The subcutaneous nodule of rheumatoid arthritis. *J Pathol* 1937; **45**: 97-115.
40. **Wood MG, Beerman H.** Necrobiosis lipoidica, granuloma annulare and rheumatoid nodule. *J Invest Dermatol* 1960; **34**: 139-146.
41. **Weber FP, Freudenthal W:** Nodular non-diabetic cutaneous xanthomatosis with hypercolesterolaemia and atypical histological features. *Proc Roy Soc Med* 1937; **30**: 522-526.
42. **Weber FP.** The nodules and lymph-gland enlargement in rheumatoid arthritis. Also a syndrome of rheumatoid arthritis combined with multiple xanthomatous connective tissue infiltrations. *Ann Rheum Dis* 1944; **4**: 3-10.
43. **Fletcher E.** Necrobiotic nodules of rheumatoid arthritis type with lipid deposition. *Ann Rheum Dis* 1945; **5**: 88-95.
44. **Horwitz M.** The subcutaneous nodules of chronic rheumatoid arthritis. *Clinical Proceedings (Cape town)* 1949; **6**: 219- 223.
45. **Nixon RK Jr, Durham RH.** Lipoid nodules in chronic rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1959; **2**: 27-33.
46. **Goltz RW, Laymon CW.** Multicentric reticulohistiocytosis of the skin and synovia. *Arch Dermat & Syph* 1954; **69**:717-731.
47. **Waalder E.** On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940; **17**: 172-188.
48. **Rose HM, Ragan C, Perarce E et al.** Differential agglutination of normal and sensitized erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1948; **68**: 1-6.
49. **Ziegler E.** Rheumatismus nodosus als einzige manifestation der rheumatischen krankheit. *Arch Kinderh* 1941; **122**: 1-6.
50. **Altman RS, Caffrey PR.** Isolated subcutaneous rheumatic nodules. *Pediatrics* 1964; **34**: 869-872.
51. **Kaye BR, Kaye RL, Bobrove A.** Rheumatic nodules: Review of the spectrum of associated conditions and proposal of a new clasification,

- with a report of four seronegative cases. *Am J Med* 1984; **76**: 279-92.
52. Sokoloff L, McCluskey RT, Bunim JJ. Vascularity of the early subcutaneous nodule of rheumatoid arthritis. *Arch Pathol Lab Med* 1953; **55**: 475-495.
 53. Mitchell JK. Fibrous nodules in rheumatism. University Medical Magazine (Philadelphia) 1888; **1**: 161-162.
 54. Bywaters EGL. A variant of rheumatoid arthritis characterized by recurrent digital pad nodules and palmar fasciitis, closely resembling palindromic rheumatism. *Ann Rheum Dis* 1949; **8**: 1-30.
 55. Lowney ED, Simons HM. "Rheumatoid" nodules of the skin. Their significance as an isolated finding. *Arch Dermatol* 1963; **88**: 853-858.
 56. Watt TL, Baumann RR. Pseudoxanthomatous rheumatoid nodules. *Arch Derm* 1967; **95**: 156-160.
 57. Ganda OP, Caplan HL. Rheumatic disease without joint involvement. *JAMA* 1974; **228**: 338-339.
 58. Askari A, Moskowitz RW, Goldberg WM. Subcutaneous rheumatoid nodules and serum rheumatoid factor without arthritis. *JAMA* 1974; **229**: 319-320.
 59. Akers WA, Miller DA. Rheumatoid nodules in adult without rheumatoid arthritis. *Arch Derm* 1966; **93**: 428-431.
 60. Sturgill BC, Allan JH. Rheumatoid-like nodules presenting, as "pump bumps" in a patient without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1970; **13**: 175-180.
 61. Feagler JR, Sorenson GD, Rosenfeld MG, Osterland CK. Rheumatoid pleural effusions. *Arch Pathol* 1971; **92**: 257-265.
 62. Frayha R, Ayyash R, Gehshan A. Rheumatoid disease without arthritis. *Johns Hopkins Med J* 1976; **139** (suppl): 69-72.
 63. Burke GW, Carrington CB, Grimman R. Pulmonary nodules and rheumatoid factor in the absence of arthritis. *Chest* 1977; **72**: 538-540.
 64. Williams HJ, Biddulph EC, Coleman SS, Ward JR. Isolated subcutaneous nodules (pseudorheumatoid). *J Bone Joint Surg* 1977; **59A**: 73-76.
 65. Brower AC, NaPombejara C, Stechschulte DJ, Mantz T, Ketchum L. Rheumatoid nodulosis: another cause of juxtaarticular nodules. *Radiology* 1977; **125**: 669-670.
 66. Belin DC, Abeles M, Weinstein A. Rheumatoid markers in the absence of arthritis. *J Rheumatol* 1979; **6**: 293-299.
 67. Brown MH, Hadler NM, Sans WN, Wilson J, Snyderman R. Rheumatoid nodulosis. Sporadic and familial diseases. *J Rheumatol* 1979; **6**: 286-292.
 68. Snow C, Goldmann J A, Casey HL, Karcioğlu AZ, Heath P, Spira TJ. Rheumatoid nodulosis; a continuum of extra-articular rheumatoid disease. *South Med J* 1979; **72**: 1572-1578.
 69. Fleischer A, McGrath MH. Rheumatoid nodulosis of the hand. *J Hand Surg* 1984; **9A**: 404-411.
 70. Rush PJ, Bernstein BH, Smith CHR, Shore A. Chronic arthritis following benign rheumatoid nodules of childhood. *Arthritis Rheum* 1985; **28**: 1175-1178.
 71. Strader KW, Agudelo CA. Coexistence of rheumatoid nodulosis and gout. *J Rheumatol* 1986; **13**: 818-820.
 72. Herzer P, Scholz S, Füehl HS, Schattenkirchner M. Rheumatoid nodules without rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1982; **2**: 183-187.
 73. Penec Y, Cledes J, Youinou P, Hervé JP. Nodulite rhumatoïde: curiosité sémiologique ou entité pathologique? *Sem Hôp Paris* 1985; **61**: 3087-3088.
 74. Burrington JD. "Pseudorheumatoid" nodules in children: report of 10 cases. *Pediatrics* 1970; **45**: 473-478.
 75. Berardinelli JL, Hyman CJ, Campbell EE, Fireman P. Presence of rheumatoid factor in ten children with isolated rheumatoid-like nodules. *J Pediatr* 1972; **81**: 751-757.
 76. Caughey DE, Calabro JJ, Cracchiolo A, Goldberg LS, Pearson CM. Benign rheumatoid (pseudorheumatoid) nodules in children. *Arthritis Rheum* 1969; **12** (abstract): 285.
 77. Rao NA, Font RL. Pseudorheumatoid nodules of the ocular adnexa. *Am J Ophthalmol* 1975; **79**: 471-478.
 78. Taranta A. Occurrence of rheumatoid-like subcutaneous nodules without evidence of joint or heart disease. Report of a case. *N Engl J Med* 1962; **266**: 13-16.
 79. Pournaras J, Gibson AAM. "Pseudorheumatoid" nodules in children. *J Bone Joint Surg* 1971; **53B**: 724-728.
 80. Burry HC, Caughey DE, Palmer DG. Benign rheumatoid nodules. *Aust NZ J Med* 1979; **9**: 697-701.
 81. Miller EH. Isolated, subcutaneous, rheumatic-like nodules. *JAMA* 1971; **215**: 1151-1152.
 82. Ball J. Sheep cell agglutination test for rheumatoid arthritis: a clinicopathological study. *Ann Rheum Dis* 1952; **11**: 97-111.
 83. Kellgren JG., Ball J. Clinical significance of the rheumatoid arthritis prognostic indices. *JAMA* 1962; **181**: 663-667.
 84. Mongan ES, Atwater EC. A comparison of patients with seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. *Med Clin North Am* 1968; **52**: 533-538.
 85. United Kingdom and United States joint report. The treatment of acute rheumatic fever in children; a cooperative clinical trial of ACTH, cortisone, and aspirin. *Circulation* 1955; **2**: 343-356.
 86. Still GE. Common disorders and diseases of childhood. 5th ed. Oxford Univ Press, 1927:563.
 87. Dubois EL, Friou GJ, Chandor S. Rheumatoid nodules and rheumatoid granulomas in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1972; **220**: 515-518.
 88. Hahn BH, Yardley JH, Stevens MD. Rheumatoid nodules in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1970; **72**: 49-58.
 89. Gray AMH. Generalized scleroderma with subcutaneous nodules. *Proc R Soc Med* 1922-1923; **16**: 107-108.
 90. Ansell BM, Bywaters EGL. Rheumatoid arthritis. *Pediatr Clin North Am* 1963; **10**: 921-929.
 91. Duckworth D. A treatise on gout. 1890, C Griffin & Co.
 92. Hamilton WC, Ramsay PL, Hanson SM, Schiff DC. Osseous xanthoma and multiple hand tumors as a complication of hyperlipidemia. *J Bone Joint Surg* 1975; **57A**: 551-553.
 93. Molholland RS, Freiberg A. Normolipidemic xanthomata of the hand extensor tendons. *J Rheumatol* 1986; **16**: 242-244.
 94. Greene ML, Glueck CHJ, Fujimoto WY, Seegmiller JE. Benign symmetric lipomatosis (Launois-Bensaude adenolipomatosis) with gout and hyperlipoproteinemia. *Am J Med* 1970; **48**: 239-246.
 95. Enzi G, Angelini G, Negrin P, Armani M, Pierobon S, Fedele D. Sensory, motor, and autonomic neuropathy in patients with multiple symmetric lipomatosis. *Medicine* 1986; **64**: 388-393.
 96. Bierman SM, Edington T, Newcomer VD, Pearson CM. Farber's disease: a disorder of mucopolysaccharide metabolism with articular, respiratory and neurological manifestations. *Arthritis Rheum* 1966; **9**: 620-628.
 97. Gordon DA, Pruzanski W, Ogrizlo MA et al. Amyloid arthritis simulating rheumatic disease in five patients with multiple myeloma. *Am J Med* 1973; **55**: 142-149.
 98. Dowling GB, Wilson Jones E. Atypical (annular) necrobiosis lipoidica of the face and scalp. *Dermatologica* 1967; **135**: 11-26.
 99. Mehregan AH, Altman J. Miescher's granuloma of the face. *Arch Dermatol* 1973; **107**: 62-64.
 100. Muhlbauer JE. Granuloma annular. *J Am Academy Dermatol* 1980; **3**: 217-229.
 101. Fox H. Subcutaneous fibroid syphilomas of elbows and knees- a rare manifestation of syphilis. *Arch Dermatol Syph* 1922; **5**: 198-204.
 102. Mongan ES, Cass RM, Jacox RF, Vaughan JH. A study of the relation of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to each other and to necrotizing vasculitis. *Am J Med* 1969; **47**: 23-35.
 103. Chalem F. Artritis reumatoidea. En: Chalem F, Escandón J, Campos J, Esguerra R, eds. Medicina Interna. 2a. ed. Santafé de Bogotá: Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología-Doyma, 1992: 1211-1220.
 104. Nepom GT, Byers P, Seyfried C, Healey LA, Wilske KR, Stage D, Nepom BS. HLA genes associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; **32**: 15-21.
 105. Panayi GS, Wooley P, Batchelor JR. Genetic basis of rheumatoid disease: HLA antigens, disease manifestations and toxic reaction to drug. *Br Med J*. 1978; **2**: 1326-1328.

Anexo 1. Revisión de los casos informados de nodulosis reumatoidea.

Autor-año Publicación	No. Casos	Sexo- Edad	Duración años	Localización de los nódulos	Asociada a poliartritis	Manifesta- ciones músculo- esqueléticas	FR	Asociación otras enferme- dades	Comentarios
Meynet (1875) (28)	1	M/14	-	Manos	No	Leves	-	-	-
Fowler (1884) (10)	1	M/35	3	Manos	No	No	-	-	-
Middleton (1887) (35)	1	F/39	20	Manos	Brotos agudos a los 13 y 36 años	-	-	-	-
Mitchell (1888) (53)	1	M/42	-	Manos, rodillas brazos, piernas	No	Leves	-	-	-
Carpenter (1900-1908) (16, 17)	2	M/17	2	Manos, rodillas, pies, occipucio, cuero cabelludo	Sí	-	NPS	-	Bx: tejido fibronodular Evolucionó a AR
		M/30	-	Occipucio, escápulo izq.	No	No	-	-	-
Ziegler et al (1941) (49)	1	F/7	-	Codos, rodilla iz- quierda	No	No	NPS	-	Regresión espontánea Re- currencia a los 11-13 años
Bywaters (1949) (54)	1	M/51	-	Manos, antebrazos	Sí R.M	-	-	-	-
Beatty (1959) (11)	9	6F. 3M. 11 días- 9 años 7<5 años	-	Dedos de las manos, codos, tobillos, pies, antebrazo, tendón periostio, fascias, cuero cabelludo	No	No	NPS	-	Dos: nódulos múltiples; dos: desarrollaron nuevos nódulos
Draheim et al (1959) (15)	54	Mayor incidencia 3-6 años	-	-	No	No	NPS	Un caso pro- gresó a F. reu- mática 25% de ellos tenían lesiones se- mejantes a granuloma anular.	25% de los pacientes con antecedentes alérgicos
Taranta (1962) (78)	1	F/6	-	Cuero cabelludo, región lumbar	No	No	(-)	-	-
Lowney y Simons (1963) (55)	2	M/38	10	Manos, rodillas, pies	Sí, R.M.	-	1:5120	-	Enfermedad de Buerger
		M/35	15	Manos, antebrazos	Sí.R.M.	-	1:80	-	-
Altman y Caffrey (1964) (50)	2	M/2	-	Dedos de las manos	No	No	(-)	No evolucionaron a AR	-
		F/2	-	Manos	No	No	(-)	-	-

(Continuación...) Anexo 1. Revisión de los casos informados de nodulosis reumatoidea.

Autor-año Publicación	No. Casos	Sexo- Edad	Duración años	Localización de los nódulos	Asociada a poliartritis	Manifesta- ciones músculo- esqueléticas	FR	Asociación otras enferme- dades	Comentarios
Mesara et al (1966) (13)	12	8F.4M 2-8	-	Manos, rodillas, codos, talón, glúteo, cuero cabelludo, tobillos, occipucio	No	No	(-)	-	Recurrencia de algunos nódulos después de 12 años de observación
Aker y Miller (1966) (59)	1	M/29	-	Manos, pies	No	No	(-)	-	-
Watt y Bauman (1967) (56)	2	M/32	21	Manos, pies, codos, rodillas, tobillos	Brotos recur- rentes	-	1:320	-	-
		M/40	8	Manos, codos	Poliartritis migratoria de manos y grandes arti- culaciones. R.M.	-	1:80	-	-
Caughey et al (1969) (76)	4	M/1-8	-	Manos	No	No	(-)	-	Dos: remisión espontánea Dos: persistieron en 15 años de observación
Burrington (1970) (74)	10 ^a	5F. 5M 9 días-7 años	-	Tibia, occipucio, dorso de los pies Cuero cabelludo	No	No	(-)	-	No recurrencia, observa- ción de 6m-19 años
Sturgill y Allan (1970) (60)	1	F/17	-	Talón	No	No	(-)	-	-
Feagler eta al (1971) (61)	1	M/55	-	Antebrazos	No	No	(+)	-	Derrame pleural. Nódulos reumatoideos en pleura
Pournaras y Gibson (1971) (79)	8	5F.3M 2-11 años	-	Dorso de los pies, sien, occipucio, ro- dillas, cara anterior de la tibia	No	No	(-)	Un niño desa- rrolló eritema nudoso tres años después	Recurrencia en uatro casos. Ant. de trauma: un caso se- guimiento 2-11 años
Miller (1971) (81)	5	M <8 años	-	Manos, pies rodillas región pretibial	No	No	-	-	Dos: nódulos mult. Dos: presentaron nuevos nódulos
Berardinelli et al (1972) (75)	10	<15 años	-	-	No	No	Títulos entre: 1:16- 1:28	-	Seguimiento de 2 a 6 años
Ganda y Caplan (1974) (57)	1	M/59	5	Manos, coños, ro- dillas,	No	No	1:5120	-	Escleritis nodular Derrame pleural
Askari et al (1974) (58)	1	M/51	5	Manos, codos, pies, rodillas, columna, caderas	No	Polialtral- gias	1:1280	-	-

(Continuación...) **Anexo 1.** Revisión de los casos informados de nodulosis reumatoidea.

Autor-año Publicación	No. Casos	Sexo- Edad	Duración años	Localización de los nódulos	Asociada a poliartritis	Manifesta- ciones músculo- esqueléticas	FR	Asociación otras enferme- dades	Comentarios
Rao y Font (1975) (77)	21	12F. 9M 6 niños 3F. 3M	-	Párpado superior, canto externo	No	No	7 casos (-)	-	Seguimiento de 15 casos por 2-9 años
Simons y Schaller (1975) (14)	15	8F. 9M 6 niños 3F. 3M	-	Area pretibial (7), dorso del pie (5), Cuero cabelludo (2); manos, pies, columna cervico- dorsal	No	No	(-)	Dos: casos te- nían granulo- ma anular	Cinco: nódulo único Diez: múltiples Seguimiento durante 1-12 años
Ginsberg et al (1975) (18)	1	M/40	8	Manos, codos, pies	Episodios palindrómicos en hom- bros, rodi- llas, pies 24- 48 h de du- ración. R.M.	-	1:2560	-	-
Frayha et al (1976) (63)	1	M/42	-	Manos, olécranon	No	No	(+)	-	Fibrosis pulmonar difusa
Burke et al (1977) (63)	1	F/39	-	Nódulo único en brazo	No	No	(+)	-	Nódulos reumatoideos en pulmon
Williams et al (1977) (64)	3	F/17 F/26 M/26	6 18 6M	Antebrazo, pies, hombros, Hombros	No No No	No No No	(-) (-) (-)	- - -	- - -
Williams et al (1977) (64)	7	4F. 3M 3-6 años	-	Pretibial, dedos, cuero cabelludo	No	No	(-)	-	-
Brower et al (1977) (65)	1	M/46	5	Manos, muñecas	No	Polialtral- gias inter- mitentes en manos y muñecas	1:2560	-	-
Belin et al (1979) (66)	1	M/45	-	Nódulo único en antebrazo	No	No	(+)	-	-
Brown et al (1979) (67)	1	M/30	15	Manos, codos, pies	No	Leves	(-)	-	-
Snow et al (1979) (68)	1	M/36	14	Manos, codos, ro- dillas	Poliartritis migratoria de grandes y pequeñas ar- ticulaciones	No	1:5120	Enf. de Osler- weber-Rendu	Episodios de infecciones a repetición
Bury et al (1979) (80)	9	7F. 2M 1-16	-	Manos, codos, pies, rodillas, tobillos	Un niño: episodio de sinovitis	-	(-)	-	Seguimiento de 1-19 años Seis: recurrencia Dos: regresión espontánea

(Continuación...) Anexo 1. Revisión de los casos informados de nodulosis reumatoidea.

Autor-año Publicación	No. Casos	Sexo-Edad	Duración años	Localización de los nódulos	Asociada a poliartritis	Manifestaciones músculo-esqueléticas	FR	Asociación otras enfermedades	Comentarios
Wisniesky y Askari (1981) (19)	4	M/33	25	Manos, codos, pies	-	Artralgias de manos y pies	1:1280	-	-
		M/44	5	Manos, codos, pies	Sinovitis leve en manos, codos	-	1:5120	-	-
		M/50	14	Manos, codos	Sinovitis en manos. R.M.	-	1:1280	-	-
		M/32	25	Manos, codos, pies	Sinovitis en manos, codos, tobillos	-	1:1280	-	-
Dreyfus y Daupleix (1981) (12)	1	F/60	10	Manos	No	Artralgias intermitentes de manos, codos, rodillas, pies	Látex 1:20 WR>164	-	18 nódulos
Herzer et al (1982) (72)	4	F/24	2	Dorso del pie	No	-	(+)	-	A1, A2, B8, Bw62, Bw6, DR3, DR4
		F/37	21	Tibia, talones, dorso del pie	No	Artralgias en manos	(-)	-	Aw24, Aw33, B14, B27, Bw41, Bw6, DR1
		F/24	8	Tibia, talones, dorso del pie	No	-	(-)	-	A1, A29, B8, Bw6, Bw4, Bw6, Dr7/DR7
		F/32	8	Manos	No	-	(-)	-	A2, B7, B8, Bw6, DR2/DR3
Kaye et al (1984) (51)	1	M/52	-	Antebrazo	Sinovitis en codos, dolor en caderas y rodillas	-	(-)	-	-
Flesisher y McGrath (1984) (70)	1	F/56	16	Manos	No	Episodios de dolor en hombros y rodillas	1:8000	-	FR por 25 años Resección Qx de los nódulos No recidiva 3
Rush et al (1985) (73)	2	F/17	15	Tendón patelar, rodilla izquierda	Sinovitis	-	(-)	-	-
		F/14	12	Cara anterior de la tibia	Sinovitis en rodillas izq.	-	(-)	-	-
Pennec et al (1985) (73)	1	M/34	5	Manos, codos, pies	No	Artralgias en manos, codos, pies.	(-)	-	-

(Continuación...) **Anexo 1.** Revisión de los casos informados de nodulosis reumatoidea.

Autor-año Publicación	No. Casos	Sexo- Edad	Duración años	Localización de los nódulos	Asociada a poliartritis	Manifesta- ciones músculo- esqueléticas	FR	Asociación otras enferme- dades	Comentarios
Morales-Piga (1986) (20)	1	M/35	12	Manos, codos, pies, tobillos	Episodio de sinovitis en manos y ro- dillas de 4-5 d. de dura- ción	-	1:640	-	-
Strader y Agudelo (1986) (71)	1	M/35	12	Manos, codos, pies, tobillos	Sinovitis en manos, co- dos rodillas y tobillos de 48-72 h.	-	-	-	Asociación con gota
Couret et al (1988) (21)	2	M/34	3	Manos, codos, pies, rodillas,	No	Reumatismo palindrómico	(+)	-	-
		M/42	8	Manos, pies, rodi- llas, hombros		Reumatismo palindrómico	(++)	-	A29, A9, Bw49, Y1, Z1, Z2, DR4/DR5
Nuestros casos	6	M/9	1	Manos, pies	No	No	(-)	-	-
		F/70	21	Manos, pies	No	Artralgias de manos y pies	1:640	-	21 años con la nodulosis
		M/47	11	Nódulos localiza- dos en forma uni- versal	Episodio de sinovitis	-	1:640	-	Esta forma está descrita en la literatura
		M/55	11	Manos, codos	No	No	1:320	-	-
		M/45	11	Manos, codos ro- dillas, tendón de Aquiles	Poliartritis simétrica	-	NPS	-	Asintomática desde 7 años antes de su ingreso
		F/24	1	Dedo índice	No	No	(-)	-	-

Anexo 2. Diagnóstico diferencial de los nódulos subcutáneos.

Enfermedad	Incid.	Localización	Duración	Pronóstico	Profundidad	Patología	No. Nódulos	Referencia comentarios
E. TEJIDO CONECTIVO								
Artritis reumatoidea	20-25%	Codos, manos, rodillas, occipucio, apófisis espinosas de la columna	Variable meses - 15 años	Malo en AR seropositiva Bueno en nodulosis reumatoidea	Subcutáneo Periostio Fascia	Necrosis en empalizada Necrosis fibrinoide	1-múltiples	Ref. 82, 84
Artritis reumatoidea juvenil	6%	Manos, codos, cuero cabelludo, rodillas	Variable		Subcutáneo	Necrosis en empalizada Necrosis fibrinoide	1-múltiples	Ref. 90
Enf. de Still del niño y del adulto		Manos, codos, rodillas	Variable	Variable	Subcutáneo	Necrosis en empalizada Necrosis fibrinoide	Múltiples	Ref. 86
Lupus eritematosos sistémico	5-7%	Pequeñas articulaciones de las manos	Variable		Subcutáneo	Necrosis en empalizada Necrosis fibrinoide	1-múltiples	Ref. 87, 88
Escleroderma		Tronco, extremidades, cara	Variable		Subcutáneo	Fibrosis tisular Inflamación crónica	1-múltiples	Ref. 89
Fiebre reumática	10-25%	Codos, manos, rodillas, occipucio, apófisis espinosas de la columna.	<1 semana algunos efímeros	Malo, asociado a carditis y corea	Subcutáneo Periostio Fascia	Necrobiosis Necrosis en empalizada Necrosis fibrinoide	Múltiples en algunos casos > 100	Ref. 1, 85
Artropatía de Jaccoud	21%	Manos	Variable	Bueno	Subcutáneo			Ref. 6
VASCULITIS								
Paniculitis nodular		Extremidades, tronco	De acuerdo a la etiología	De acuerdo a la etiología Pancreatitis o neoplasia	Dermis Tejido celular Subcutáneo	Necrosis en empalizada Necrosis fibrinoide	Múltiples	Ref. 1, 5
Eritema elevatum diutinum		Manos, codos, rodillas, tobillos	De acuerdo a la etiología	Bueno	Dermis Subcutáneo	Vasculitis Leucocito-clástica	Múltiples	Raro en nuestro medio
Eritema nodoso		Cara ant. miembros inferiores, superficie extensora miembros superiores	Variable Variable Variable	De acuerdo a la etiología Bueno	Subcutáneo	Tejido inflamatorio crónico-histiocítico y algunos OMB en el tejido septal. Necrosis fibrinoide	Múltiples	Ref. 1, 5

Anexo 2. Diagnóstico diferencial de los nódulos subcutáneos.

Enfermedad	Incid.	Localización	Duración	Pronóstico	Profundidad	Patología	No. Nódulos	Referencia comentarios
Enfermedad de Weber-Christian		Tronco especialmente pared abdominal, muslos y brazos	No se resuelve espontáneamente		Subcutáneo	Infiltración mixta (linfocitos, monocitos, PMN) Vasculitis en 50% de los casos	Múltiples	Ref. 1
Vasculitis nodular a. PAN estrictamente cutánea		Miembros inferiores	Variable		Subcutáneo	Vasculitis de arterias musculares de mediano calibre	Múltiples	Ref. 1
b. Eritema indurado de Bazin		Miembros inferiores		Bueno	Subcutáneo	Inflamación crónica Panaculitis células gigantes	Múltiples	Ref. 1
METABÓLICAS								
Gota tofácea crónica	21%	Yuxtaarticular, pies, manos, codos, rodillas, orejas, fasci, periostio	Variable		Dermis	Inflamación crónica	1-Múltiples	Descritos en el S. de Lesh-Nyhan. Ref. 1, 5, 91
Hiperlipoproteinemia tipo II y III		Talón, manos, codos, superficie extensora de las rodillas, glúteos	Variable	Regular de acuerdo a la cardiopatía coronaria	Dermis Subcutáneo			Ref. 1, 92, 93
Necrobiosis lipóidica diabética		Piernas, pies	No se resuelve espontáneamente		Dermis profunda	Necrobiosis	1-Múltiples	Ref. 1, 5, 40, 42
Nódulos cálcicos y osificados		Extremidades, tronco	Variable	De acuerdo a la etiología	Dermis Subcutáneo	Granuloma inflamatorio o no	1-Múltiples	Puede asociarse a hipervitaminosis D iatrogénica
S. de Lausnois-Bensaude Lipomatosis simétrica benigna	1:2500 en Italia	Tronco, cuello, manos, pies, mediastino, nervios, miembros	Variable	Variable	Dermis Mediastino		Múltiples	Puede asociarse a gota, diabetes, hiperlipoproteinemia, Tipo IV. Ref. 94, 95

Anexo 2. Diagnóstico diferencial de los nódulos subcutáneos.

Enfermedad	Incid.	Localización	Duración	Pronóstico	Profundidad	Patología	No. Nódulos	Referencia comentarios
ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO								
Reticulohistiocitosis multicéntrica	F3:MI	Manos, cara, codos, oreja, cuero cabelludo, muslos, tendones extensores	Variable		Dermis Subcutáneo	Proliferación histiocitaria Células gigantes multinucleadas	Múltiples	Ref. 46
Enf. de Farber	Niños	Manos		Malo	Dermis Subcutáneo	Proliferación granulomatosa de histiocitos		Ref. 1, 96
Amiloidosis adquirida asociada a mieloma múltiple		Manos, muñecas, olecranon, unidos a los tendones	Variable	Malo		Material amorfo, rojo congo (+), permanganato de potasio (+)	1-Múltiples	Simula artritis reumatoidea del adulto. Ref. 1, 97
INFECCIONES								
Sífilis terciaria		Superficie extensora del codo, tibia, sacro, olecranon, caderas, tobillos, hombros	De acuerdo al tratamiento hasta 35 a.		Dermis	Nódulos de Jeanselme. Granulomatosis Acúmulo de células epitelioideas, linfocitos, células plasmáticas células gigantes de Langhans		Aparecen entre 30-50 años. Descritos en la entidad: artrolúes. Ref. 1, 101
Endocarditis bacteriana sub-aguda	10% N. de Osler	Yema dedos de manos y pies, nariz, talón, orejas, cara lat. de los dedos, eminencia tenar e hipotenar	24-48H			Perivasculitis Inflamación endotelial	5>	Ref. 1, 4
Leprosia a. Vasculitis nodular que simula eritema nudoso		Tronco, cara Miembros	De acuerdo al tratamiento	Variable	Dermis Subcutáneo	Infiltración perivascular con leucocitos PMN	Múltiples	Ref. 1 Ref. 98,99
b. Artropatía por lepra		Manos, codos rodillas	De acuerdo al tratamiento					

Anexo 2. Diagnóstico diferencial de los nódulos subcutáneos.

Enfermedad	Incid.	Localización	Duración	Pronóstico	Profundidad	Patología	No. Nódulos	Referencia comentarios
IDIOPÁTICAS								
Necrobiosis lipofídica no diabética disciforme de Miescher	0.4%	Piernas, pies, frente, cara	No resuelve en forma	Bueno	Dermis Reticular	Necrobiosis Lesiones granulomatosis Células gigantes	1-múltiples	Ref. 98, 99
Granuloma anular	0.1-0.4%	Codos, manos cuero cabelludo	Años	Bueno	Superficial	Necrobiosis 1-40 en empalizada aislados Necrosis fibrinoide	1-40	15% de los pacientes tienen una forma generalizada. Ref. 100
QUIMICOS								
Berilio, zirconio, sílice		Sitio de la exposición	Años		Variable	Necrobiosis Necrosis fibrinoide		Ref. 1