



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Reumatismo fibroblástico

Alejandro Muñoz Jiménez, Eduardo Rejón Gieb y José Luis Marengo de la Fuente

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de octubre de 2011

Aceptado el 2 de noviembre de 2011

Palabras clave:

Reumatismo fibroblástico

Nódulos cutáneos

Proliferación fibroblástica

R E S U M E N

El reumatismo fibroblástico (RF) es una enfermedad de aparición excepcional y de causa desconocida, caracterizada por la asociación de una poliartritis agresiva, esclerodactilia y la presencia de nódulos cutáneos. La artritis se caracteriza por ser rápidamente progresiva, dando lugar a la pérdida de la función articular con contractura flexora de los dedos. Las lesiones cutáneas se caracterizan por unos hallazgos histológicos característicos, por lo que su diagnóstico es fundamentalmente anatomopatológico. La biopsia de los nódulos y de la piel engrosada demuestra un incremento del espesor de las fibras colágenas y aumento de fibroblastos. Su diagnóstico diferencial incluye enfermedades como la artritis reumatoide, la esclerodermia nodular, la reticulohistiocitosis multicéntrica y otras tantas. Su tratamiento no está aún consolidado, aunque la mayoría de los casos han sido tratados con prednisona y metotrexato, con buenos resultados. Su pronóstico es generalmente bueno, sin repercusiones funcionales, sobre todo si el diagnóstico y el tratamiento se realizan de forma precoz.

© 2011 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Fibroblastic rheumatism

A B S T R A C T

Fibroblastic rheumatism is a rare disease of unknown cause and is characterized by the association of aggressive polyarthritis, sclerodactyly and the presence of cutaneous nodules. The arthritis is rapidly progressive, leading to loss of joint function with flexion contractures of the fingers. The cutaneous lesions are characterized by singular histological findings and consequently their diagnosis is mainly histopathological. Biopsy of a nodule or thickened skin typically reveals increased thickness of collagen fibers and fibroblastic proliferation. The differential diagnosis includes diseases such as rheumatoid arthritis, nodular scleroderma, and multicentric reticulohistiocytosis, among others. Treatment has not yet been consolidated, although most cases have been treated with prednisone and methotrexate with good results. The prognosis is generally good, without functional repercussions, especially if early diagnosis and treatment are provided.

© 2011 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Fibroblastic rheumatism

Cutaneous nodules

Fibroblastic proliferation

Introducción

El reumatismo fibroblástico (RF) se manifiesta principalmente por la asociación de poliartritis erosiva —de rápida progresión— y nódulos cutáneos no dolorosos de consistencia firme, con una histología característica (incremento del espesor de las fibras colágenas y aumento de fibroblastos)¹. El diagnóstico es eminentemente clínico, aunque su confirmación viene de la mano del estudio anatomopatológico². Se han utilizado varios fármacos para su tratamiento, y los más empleados han sido la prednisona y el metotrexato³⁻⁷. La irreversibilidad de los daños articulares ocasionados y su rápida progresión hacen necesario un diagnóstico precoz de esta entidad y optimizar el tratamiento utilizado.

Etiología y patogenia

El RF es una enfermedad de aparición excepcional y de causa desconocida. Desde su descubrimiento en la literatura francesa por parte de Chaouat et al. en 1980⁸, las referencias sobre esta enfermedad han sido muy escasas, de tal modo que su diagnóstico y tratamiento se basan en las experiencias de determinados autores, basada en casos aislados y no en una adecuada evidencia científica. Zelger y Burdorf⁹ propusieron que podría estar relacionada con la histiocitosis de células no-Langerhans, y otros autores la relacionaron con la reticulohistiocitosis multicéntrica¹⁰⁻¹⁵. Histológicamente se ha relacionado con el xantogranuloma o la histiocitosis nodular progresiva^{3,12,13}.

Aunque, como hemos comentado, su patogenia es aún desconocida, en biopsias sinoviales se ha observado que la proliferación de fibroblastos y miofibroblastos juega un papel muy importante en el desarrollo de la fibrosis en piel y sinovial^{1,16,17}. De este modo, se ha observado que los miofibroblastos están implicados en otras entidades de características fibróticas, tales como la fibrosis pulmonar y la fibrosis renal en la nefropatía IgA¹⁸. La presencia de macrófagos y linfocitos en la fase inflamatoria inicial sugiere que citoquinas fibrogénicas, tal como el factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β), puedan estar implicadas en la proliferación fibroblástica y en la diferenciación miofibroblástica^{1,16,18} y promover la fagocitosis de colágeno por parte de los miofibroblastos^{18,19}.

Epidemiología

No hay diferencias en cuanto a su distribución por sexo y el rango de edad es muy variable (8-68 años), con una media en torno a los 34 años. Es más frecuente en adultos, y los casos pediátricos son muy escasos^{20,21}. De los 26 casos publicados en la literatura médica internacional, solo 5 casos han afectado a niños^{3,22-24}. Su distribución es mundial, aunque la raza caucásica es la más frecuentemente afectada²⁰; en solo un caso la procedencia era china⁷. No se han descrito casos asociados a antecedentes familiares, con lo que no existen datos contundentes para pensar en una posible herencia genética²⁵.

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por: a) la asociación de poliartritis erosiva rápidamente progresiva, con daño y pérdida de la función articular, que conlleva la aparición de contractura de la musculatura flexora de los dedos (denominada por los autores franceses como *main an griffe*⁸); la artropatía erosiva severa ha sido descrita en varias ocasiones, pero es menos común²⁶; b) nódulos cutáneos duros, lisos, no dolorosos y de curso intermitente, y c) esclerodactilia (figs. 1 y 2).

Los nódulos cutáneos se presentan normalmente en la cara dorsal de las manos, sobre todo a nivel de las metacarpofalanges y de las interfalanges proximales, muñecas, codos y rodillas, pero también han sido descritos en la nariz³, en las orejas^{8,27}, en los hombros⁷, en la espalda¹⁷ y en el cuello^{17,28}. Su tamaño oscila entre 2 y 20 mm, su aspecto es rojizo y brillante, no son dolorosos, son móviles y de consistencia dura, y no dejan lesiones residuales tras su desaparición, que suele ocurrir entre los 6 y los 24 meses, en algunas ocasiones de forma espontánea^{2,21}.

El fenómeno de Raynaud y la esclerodactilia pueden estar presentes en una proporción estimada del 35 y del 76%,



Figura 1. Visión lateral de nódulos brillantes y eritematosos a nivel de las interfalanges proximales y las interfalanges distales de los dedos segundo y tercero de la mano derecha.



Figura 2. Visión dorsal de nódulos brillantes y eritematosos a nivel de las interfalanges proximales y las interfalanges distales de los dedos segundo y tercero de la mano derecha.

respectivamente². Por otro lado, en algunos casos se ha informado de frialdad digital de manos¹⁶ y rigidez matutina de hasta más de una hora^{29,30}. La afectación de grandes articulaciones es poco frecuente, aunque puede ocurrir⁴.

La fiebre suele acompañar a la sintomatología en el 40% de los casos^{8,31,32}, y las manifestaciones sistémicas son muy poco comunes (tabla 1)¹⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en el estudio anatomopatológico, con una histología y una inmunohistoquímica características que sugieren que el RF podría estar incluido en las denominadas fibromatosis^{7,20}. Se trata de un trastorno limitado a la dermis y al tejido celular subcutáneo, de tal modo que la epidermis, la aponeurosis y las estructuras musculares quedan exentas²⁰. El examen histopatológico revela proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, infiltrado mononuclear, incremento del estroma del colágeno, ensanchamiento marcado de la dermis y pérdida de fibras elásticas^{2-4,24,29,33}. Estas fibras elásticas pueden estar presentes, y entonces aparecen comprimidas en una disposición en paralelo, similar a los cambios descritos para los queloides y la esclerodermia³⁴⁻³⁶. Alrededor de los vasos superficiales

Tabla 1

Características de los casos publicados de reumatismo fibroblástico

	Datos publicados
Edad (años)	39,4
Mujer/Varón	9/9
Manifestaciones cutáneas	
Nódulos	18/18
Lesiones densas eritematosas	6/18
Esclerodactilia	15/18
Endurecimiento de fascia palmar	9/18
Manifestaciones osteoarticulares	
Artralgia	17/18
Mialgia	3/18
Artritis	18/18
Deformidad articular	18/18
Osteopenia periarticular	8/15
Erosiones radiológicas	6/18
Estrechamiento del espacio articular	3/18
Otros hallazgos	
Fenómeno de Raynaud	7/18
Fiebre	8/18
Elevación de VSG	7/18
Datos histológicos	
Infiltrado de mononucleares	5/15
Proliferación de fibroblastos	18/18
Miofibroblastos	7/15
Ensanchamiento de fibras colágenas	18/18
Disminución de fibras elásticas	9/15

VSG: velocidad de sedimentación global.
De Fam et al.¹

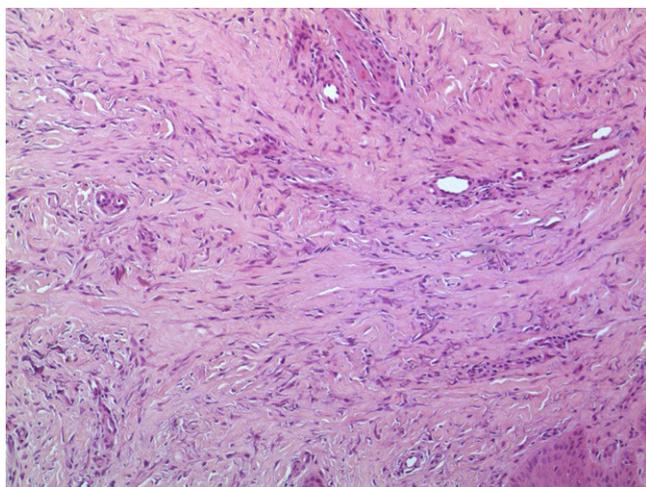


Figura 3. Proliferación de fascículos colágenos a nivel de dermis con patrón irregular.

adyacentes al plexo capilar aparecen un número escaso de linfocitos^{20,21}. En unos pocos casos se han estudiado biopsias sinoviales, observándose hiperplasia y proliferación de fibroblastos, tejido de granulación vascular y fibrosis, con sinoviocitos normales^{22,27,37}.

En la **figura 3** se observa la proliferación de fascículos colágenos a nivel de la dermis con patrón irregular, leve infiltrado inflamatorio crónico perivasculares, fragmentación y disminución de la cantidad de fibras elásticas, con presencia de abundantes células de citoplasma eosinófilo angulado y núcleos ovoideos de aspecto miofibrilar. En la tinción con tricrómico se identifica aumento del colágeno, lo que confirma su naturaleza fibroblástica (**fig. 4**). La tinción con solución de Van Gieson confirma la disminución de fibras elásticas (**fig. 5**). Inmunohistoquímicamente, estas células proliferantes son positivas para desmina, actina de músculo liso y anticuerpo monoclonal HHF-35, y negativas para CD1a, CD 34, CD 68, factor XIIIa y proteína S-100 (**fig. 6**)^{20,38}.

La evolución de estas lesiones discurre en dos fases: *a*) fase aguda con infiltración de macrófagos y linfocitos, abundante proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, engrosamiento y desorganización de fibras colágenas y pérdida de fibras elásticas, y *b*) fase crónica con escaso infiltrado de células mononucleares, proliferación más moderada de fibroblastos y miofibroblastos, engrosamiento de las fibras colágenas e intensa fibrosis dérmica^{1,4,17}.

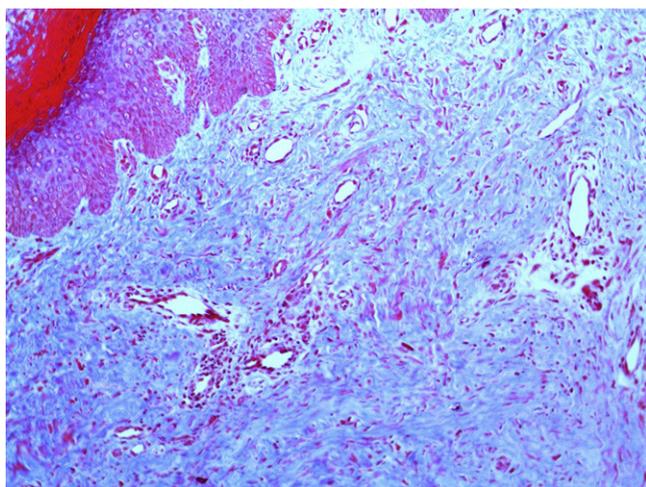


Figura 4. Tinción con tricrómico. Se identifica un aumento del colágeno, lo que confirma su naturaleza fibroblástica.

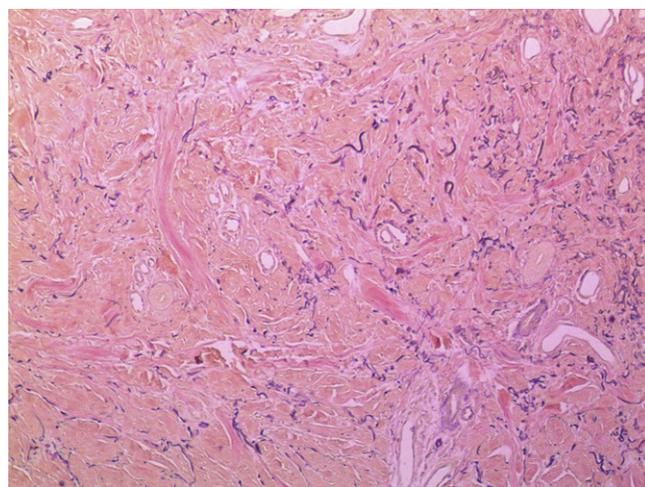


Figura 5. La tinción con solución de Van Gieson confirma la disminución de fibras elásticas.

El diagnóstico se basa, por tanto, en la sospecha clínica y la confirmación anatomopatológica. Esto es así porque los controles analíticos no ayudan al diagnóstico, y las pruebas de imágenes —como la radiografía simple, la resonancia magnética nuclear (RMN) o la ecografía— suelen ser normales o bien muestran erosiones en la superficie articular, dependiendo de la evolución del cuadro.

Las erosiones detectadas por radiología simple aparecen en casos avanzados y localizadas en pequeñas articulaciones de manos y pies (metacarpofalángicas, metatarsofalángicas e interfalángicas), acompañándose de osteopenia periarticular y estrechamiento del espacio articular^{2,29,30,33}. Existen casos de erosiones en huesos del carpo —como el trapecio— y acroosteólisis de falanges distales²⁹. No obstante, las publicaciones no ofrecen demasiada información en cuanto a estas lesiones, y sobre todo en cuanto a los cambios radiológicos evolutivos (**tabla 2**)²⁹.

Solo la RMN ayudaría a detectar erosiones óseas de forma temprana, junto con cambios incipientes de tejido blando, además de ayudar a monitorizar la actividad de la enfermedad y su progresión⁴. De todos modos, el uso y la experiencia de la RMN aplicada a esta rara entidad son muy reducidos, y no parece que su aplicación se vaya a extender^{3,4}. De hecho, bajo ninguna de estas técnicas se ha señalado alguna característica propia que la

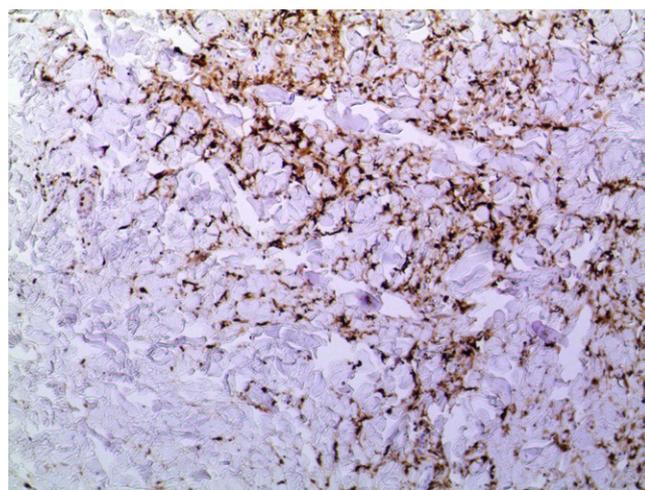


Figura 6. Células proliferantes positivas para desmina, actina de músculo liso y anticuerpo monoclonal HHF-35, y negativas para CD1a, CD 34, CD 68, Factor XIIIa y proteína S-100.

Tabla 2
Principales patrones radiológicos observados en función de tiempo evolutivo en 20 pacientes con reumatismo fibroblástico

Patrones radiológicos	Meses		
	< 4	≥ 4 y < 12	≥ 12
Normal	10/15	1/5	1/13
Anormal	5/15	4/5	12/13
Aumento de partes blandas	3	0	0
Desmineralización	2	2	2
Erosión con espacio articular normal	0	1	4
Erosión con disminución del espacio articular	0	1	6
Sin información sobre patrón radiológico	7	17	9

De Rety et al.²⁹.

diferencie del resto de artropatías inflamatorias, tales como la artritis reumatoide.

Para el estudio de estos pacientes se han utilizado técnicas como la capilaroscopia, el test de función pulmonar, la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax o la ecocardiografía transtorácica (ETT)³⁰. Los resultados en ningún caso han sido concluyentes²⁰.

En cuanto a los datos analíticos, los estudios bioquímicos, los datos de función hepática, renal y tiroidea, el hemograma, los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG] y proteína C reactiva [PCR]), el análisis de orina, la serología general, el estudio de autoinmunidad (factor reumatoide [FR], anticuerpos antipéptido citrulinado [anti-CCP], anticuerpos antinucleares [ANA] y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos [ANCA]), el HLAB27 y las enzimas musculares son generalmente normales^{21,39}.

Tabla 3
Diagnóstico diferencial entre artropatías erosivas de manos, incluyendo reticulohistiocitosis multicéntrica

	IFP	Afectación simétrica	Erosiones	Osteoporosis	Espacio articular
Reticulohistiocitosis multicéntrica	Presente	+	Marginal	-	Ampliado
Artritis reumatoide	Ausente	+	Marginal	+	Disminuido
Artritis psoriásica	Presente	-	Marginal con formación ósea perióstica	-	Ampliado/Disminuido
Osteoartritis erosiva	Presente	±	Central	-	Disminuido
Artritis gotosa	Presente	±	Marginal	-	Preservado/Disminuido
Reumatismo fibroblástico	Presente	+	Marginal/Central	+	Disminuido

IFP: interfalángicas proximales.
De Trotta et al.¹⁰.

Tabla 4
Principales diferencias entre RHM, FJH, Torg/NAO y RF

	RHM	Torg/NAO	FHJ	RF
Media de años (comienzo de los síntomas)	40	3,4	5	36
Afectación cutánea				
Esclerodactilia	-	-	-	+/-
Radiología				
Osteólisis	-	+	+	+/-
Sinovitis	+	-	-	+
Biopsia				
Proliferación fibroblástica	-	+	+	+
Ensanchamiento de fibras colágenas	-	+	+	+
Inmunohistoquímica	CD68, FXIII+	Sin información	PAS+	Vimentina, α-SMA+
Mutación genética	Sin información	MMP-2	CMG-2	Sin información

RHM: reticulohistiocitosis multicéntrica; NAO: síndrome nodulosis, artropatía y osteolisis; FHJ: fibromatosis hialina juvenil; RF: reumatismo fibroblástico; α-SMA: smooth muscle actina; MMP-2: matrix metalloproteinase-2; CMG-2: capillary morphogenesis gene-2.
De Ji L. et al.²⁵.

Diagnóstico diferencial

Por su gran similitud, la reticulohistiocitosis multicéntrica resalta entre las candidatas a la hora de establecer el diagnóstico diferencial del RF, sumando otras enfermedades tales como: artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis erosiva, artritis gotosa, quiste mucinoso, dermatomiositis, enfermedad de Dupuytren, tumores/seudotumores, esclerodermia nodular, dermatofibromas, histiocitosis de células no-Langerhans, xantogranuloma, nódulo-artropatía-osteólisis (NAO), síndrome de Torg, histiocitosis nodular progresiva, mucinosis papular acral persistente, fibromatosis juvenil hialina, fibromatosis digital infantil y lipogranulomatosis de Farber^{20,37,40-42}. Todas ellas asocian nódulos cutáneos y manifestaciones articulares (tablas 3 y 4).

La reticulohistiocitosis multicéntrica, caracterizada por poliartrosis severa, rigidez de manos y nódulos cutáneos, se distingue del RF por la presencia de células histiocíticas (histiocitos mononucleares), células gigantes multinucleadas (con diámetro de 50-100 μm) con citoplasma eosinofílico y gránulos finos con apariencia de vidrio esmerilado, sin proliferación de fibroblastos y miofibroblastos^{10,11,43,44}. La artritis reumatoide presenta los llamados nódulos reumatoideos, aunque la clínica, la radiología y las características serológicas nos permiten distinguirla fácilmente del RF^{33,45}.

De igual modo ocurre con la dermatomiositis, que cursa con las denominadas pápulas o nódulos de Gottron que podrían confundirse con los nódulos del RF, aunque estos nódulos son más violáceos y suelen aparecer sobre prominencias óseas (nudillos, codos y rodillas). Su histología sería igualmente diferente, con mayor componente inflamatorio. La clínica de la dermatomiositis estaría más relacionada con un cuadro de debilidad muscular proximal en la cintura pelviana y escapular, y su asociación con otras manifestaciones clínicas, como el eritema periocular

en heliotropo, hace que sea una entidad relativamente fácil de distinguir⁴⁶.

La esclerodermia nodular es una forma particular y muy poco frecuente de esclerosis sistémica con múltiples nódulos queloideos. Ambas entidades se asocian a esclerodactilia y nódulos cutáneos, aunque nuevamente la histología ayuda a distinguirla, ya que en la esclerodermia nodular aparecen células queloideas sin proliferación fibroblástica e implican a glándulas exocrinas^{21,47}.

La mucinosis papular acral persistente no suele asociarse a afectación articular, y los fibroblastos suelen estar rodeados de abundante contenido mucinoso⁴⁰.

En niños, la fibromatosis juvenil hialina (OMIM 228600) es el principal diagnóstico sobre el que cabe enfrentar el RF⁴⁸. Se trata de una rara enfermedad de herencia autosómica recesiva debido a mutaciones en el gen-2 de la morfogénesis capilar (CMG2). Estos niños también presentan contractura de la musculatura flexora de los dedos, erosiones óseas y nódulos cutáneos que imitan al RF. Sin embargo, existen algunos datos clínicos que lo diferencian: comienzo preferible en la infancia (principalmente en torno a los 5 años de edad); las lesiones cutáneas suelen aparecer en el tronco; hipertrofia gingival, y ausencia de esclerodactilia. Además, los hallazgos histológicos revelan la asociación de proliferación de fibroblastos y miofibroblastos junto con un característico depósito de sustancia hialina PAS-positiva amorfa^{48,49}. La fibromatosis digital infantil es una enfermedad congénita o puede aparecer en niños antes de los 3 años de edad. Se caracteriza por múltiples nódulos que afectan a los dedos, aunque sin esclerodactilia ni compromiso articular. Su histología se caracteriza por una proliferación celular con infiltrado eosinofílico y cuerpos de inclusión paranuclear en el citoplasma⁵⁰.

Finalmente, otras dos raras entidades pueden asociarse a nódulos subcutáneos y deformidad articular. La lipogranulomatosis de Farber (OMIM 228000) es una rara enfermedad de herencia autosómica recesiva perteneciente a las enfermedades por depósito lisosomal, causada por la deficiencia en la enzima ceramidasa ácida, con la consiguiente acumulación de ceramidasa en varios tejidos^{51,52}. En el examen histológico los nódulos son muy diferentes respecto al RF, ya que contienen granulomas e inclusiones citoplasmáticas lipídicas dentro de macrófagos. El síndrome de Winchester (OMIM 277950) pertenece a los síndromes osteolíticos. Histológicamente los nódulos muestran proliferación difusa de fibroblastos en las capas más profundas de la dermis, con extensión hacia el tejido subcutáneo e infiltración linfocítica perivascular⁵³.

Pronóstico

Los nódulos del RF no suelen dejar lesiones residuales tras su desaparición, que suele ocurrir entre 6 y 24 meses, a veces incluso de forma espontánea²¹. Cuando las lesiones que ocasiona el RF son diagnosticadas y tratadas de forma precoz, el proceso suele resolverse en el plazo de 2 a 8 meses, sin repercusiones funcionales en la vida cotidiana y laboral^{4,54}.

Solo en los casos más evolucionados pueden originarse contractura de la musculatura flexora de los dedos (*main an griffe*⁸) y afectación articular rápidamente progresiva, con limitación y dolor a lo largo del balance articular.

Tratamiento

El tratamiento no está consensuado. Con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)^{23,55}, corticoides^{5,8,17,55}, metotrexato^{5,6}, hidroxiquina^{4,54}, leflunomida⁷, interferón alfa^{7,56}, ciclofosfamida, colchicina²⁷ y penicilamina¹⁶ se han obtenido resultados muy variados^{4,16,38}.

La combinación de corticoides y metotrexato es la que cuenta con mayor experiencia en la actualidad y la que mejores

resultados ha obtenido⁶. En general suele utilizarse la combinación de prednisona 20 mg/día y metotrexato 2,5 mg (10-15 mg semanales), siempre acompañado de ácido fólico^{20,38}. Algunos autores apuntan que los esteroides pueden estar implicados en la supresión de la proliferación de citoquinas fibróticas con la subsiguiente limitación en la activación de fibroblastos⁴. Así mismo, el metotrexato ha demostrado eficacia en la inhibición de la proliferación de fibroblastos en la sinovial¹⁷.

La hidroxiquina (200 mg/12 h) también ha sido frecuentemente utilizada en estos casos^{4,54}. Su uso se fundamenta en la intervención sobre los lisosomas, dado que se ha observado un aumento de la proliferación lisosomal en los casos de RF⁵⁴. Se conoce que estos agentes antimaláricos son bases débiles que aumentan el pH dentro de los lisosomas y afectan su actividad enzimática dependiente del equilibrio ácido-base citoplasmático. Además, estos fármacos son capaces de inhibir directamente la fosfolipasa lisosomal A y C^{57,58}.

En casos refractarios se ha realizado tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α), concretamente con infliximab en dosis de 3 mg/kg, en combinación con metotrexato, consiguiendo reducir los nódulos cutáneos con las tres primeras dosis (0, 2 y 6 semanas)²⁶. La molécula de TNF- α es una citoquina proinflamatoria liberada por macrófagos, monocitos y linfocitos T, así como células específicas como las células dendríticas y los queratinocitos. Es conocida su participación en la activación del endotelio vascular, en la regulación de la respuesta inmune y en el metabolismo del tejido conectivo, gracias a la modulación de la función fibroblástica⁵⁹; de ahí que su uso experimental en el RF se fundamente en esta última premisa. Así pues, el desarrollo de nuevos agentes biológicos aporta nuevas alternativas terapéuticas. En la experimentación animal, el interferón gamma (IFN- γ) inhibe la producción de IL-1 β -induced MMP en los fibroblastos de la sinovial y protege del daño articular en las artritis precoces⁶⁰. El antagonista TGF- β está implicado en la inhibición de la transformación de fibroblastos en miofibroblastos, utilizándose por ello en la reducción del depósito de matriz extracelular y las cicatrices⁶¹.

En no pocos casos al tratamiento médico se asoció tratamiento rehabilitador, con lo que mejoró la funcionalidad manual y desaparecieron casi por completo las dificultades ocasionadas de cara a la manipulación de objetos^{26,38}. El tratamiento quirúrgico solo se ha empleado para corregir las deformidades digitales refractarias al tratamiento médico/rehabilitador²⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fam AG, Hanna W, Mak V, Assaad D. Fibroblastic rheumatism: Clinical and histologic evolution of cutaneous manifestations. *J Rheumatol*. 1998;25:2261-6.
2. Pedersen JK, Poulsen T, Hørslev-Petersen K. Fibroblastic rheumatism: A Scandinavian case report. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64:156-7.
3. Lee JM, Sundel RP, Liang MG. Fibroblastic rheumatism: Case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2002;19:532-5.
4. du Toit R, Schneider JW, Whitelaw DA. Fibroblastic rheumatism. *JCR Journal of Clinical Rheumatology*. 2006;12:201-3.
5. Vittecoq O, Mejjad O, da Silva F, Joly P, Thomine ES, Lauret P, et al. Preliminary experience with low-dose methotrexate in fibroblastic rheumatism. *Arthritis Rheum*. 1996;39:2070-3.
6. Paupitz JA, de Carvalho JF. Good clinical response to methotrexate treatment in a patient with fibroblastic rheumatism. *Rheumatol Int*; 2010, 1-3.
7. Ji L, Geng Y, Hao Y, Zhang Z. Fibroblastic rheumatism: An addition to fibromatosis. *Joint Bone Spine*. 2011;78:519-21.
8. Chauat Y, Binet O, Faures-Quenet B, Aubart D, Crouzet J, Amouroux J, et al. Fibroblastic rheumatism. A clinical and histological entity. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1988;55:59-62.
9. Zelger B, Burgdorf W. Rheumatism: A variant of non-Langerhans cell histiocytoses? *Pediatr Dermatol*. 2003;20:282-3.
10. Trotta F, Castellino G, Lo Monaco A. Multicentric reticulohistiocytosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18:759-72.

11. Santilli D, Lo Monaco A, Cavazzini PL, Trotta F. Multicentric reticulohistiocytosis: A rare cause of erosive arthropathy of the distal interphalangeal finger joints. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:485-7.
12. Zelger B, Burgdorf W. Fibroblastic rheumatism: A variant of non-Langerhans cell histiocytoses? *Pediatr Dermatol.* 2003;20:461-2.
13. Zelger BW, Cerio R. Xanthogranuloma is the archetype of non-Langerhans cell histiocytoses. *Br J Dermatol.* 2001;145:369-71.
14. Zelger BW, Sidoroff A, Orchard G, Cerio R. Non-Langerhans cell histiocytoses. A new unifying concept. *Am J Dermatopathol.* 1996;18:490-504.
15. Helm TN, Helm KF. Histiocytes and fibroblastic rheumatism: Comment on the article by Romas et al. *Arthritis Rheum.* 1998;41:379.
16. Romas E, Finlay M, Woodruff T. The arthropathy of fibroblastic rheumatism. *Arthritis Rheum.* 1997;40:183-7.
17. Lacour JP, Maquart FX, Bellon G, Gillery P, Lepeytre P, Ziegler G, et al. Fibroblastic rheumatism: Clinical, histological, immunohistological, ultrastructural and biochemical study of a case. *Br J Dermatol.* 1993;128:194-202.
18. Gabbiani G. The biology of the myofibroblast. *Kidney Int.* 1992;41:530-2.
19. Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol.* 1993;122:103-11.
20. Kluger N, Dumas-Tesci A, Hamel D, Brousse N, Fraitag S. Fibroblastic rheumatism: Fibromatosis rather than non-Langerhans cell histiocytosis. *J Cutan Pathol.* 2010;37:587-92.
21. Petro A, Wegman PA, Su LD. Acral and ear papules and arthritis. *Arch Dermatol.* 2003;139:657-62.
22. Hernandez RJ, Headington JT, Kaufman RA, Martel W. Case report 511: Fibroblastic rheumatism. *Skeletal Radiol.* 1989;18:43-5.
23. Kanzler MH, Dhillon I, Headington JT. Fibroblastic rheumatism. *Arch Dermatol.* 1995;131:710-2.
24. Chkirate B, Job-Deslandre C. Fibroblastic rheumatism: A case report. *Arch Pediatr.* 2001;8:389-92.
25. Ji L, Geng Y, Hao Y, Zhang Z. Fibroblastic rheumatism: An addition to fibromatosis. *Joint Bone Spine.* 2011;78:519-21.
26. Romiti R, Levy Neto M., Menta Simonsen Nico M. Response of fibroblastic rheumatism to infliximab. *Dermatol Res Pract.* 2009;2009:715729.
27. Crouzet J, Amouroux J, Duterque M, Halmagrand N, Beraneck L, Guillion P. Fibroblastic rheumatism. A case with study of synovial histology. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1982;49:469-72.
28. Leclach C, Croue A, Masson C, Loison J, Verret JL. [Fibroblastic rheumatism]. *Ann Dermatol Venereol.* 1990;117:830-3.
29. Rety F, Tayebjee OA, Servettaz A, Godmer P, Le Van An JC, Laredo JD, et al. Radiological bone lesions in fibroblastic rheumatism; case report. *Presse Med.* 2007;36:432-6.
30. Marconi IM, Rivitti-Machado MC, Sotto MN, Nico MM. Fibroblastic rheumatism. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:29-32.
31. Crouzet J. Destructive arthropathy in fibroblastic rheumatism: Comment on the article by Romas et al. *Arthritis Rheum.* 1998;41:379-80.
32. Schiavon F, Punzi L, Todesco S. Fibroblastic rheumatism: A fifteen-year follow-up study. *Arthritis Rheum.* 1998;41:759-60.
33. Colonna L, Barbieri C, Di Lella G, Zambruno G, Annessi G, Puddu P. Fibroblastic rheumatism: A case without rheumatological symptoms. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:200-3.
34. Ikeda M, Naitoh M, Kubota H, Ishiko T, Yoshikawa K, Yamawaki S., et al. Elastic fiber assembly is disrupted by excessive accumulation of chondroitin sulfate in the human dermal fibrotic disease: keloid. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;390:1221-8.
35. Walters R, Pulitzer M, Kamino H. Elastic fiber pattern in scleroderma/morphea. *J Cutan Pathol.* 2009;36:952-7.
36. Lanni C, Bottone M, Bardoni A, Dyne K. Proliferation characteristics and polyploidization of cultured myofibroblasts from a patient with fibroblastic rheumatism. *European J Histochemistry.* 2003;47:257-62.
37. Taccari E, Teodori S, Zoppini A. Fibroblastic rheumatism of the elderly. Histopathological: ultrastructural data and problems of differential diagnosis. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1987;54:463-7.
38. Munoz A, Conde JM, Rejón E, Marengo JL. Fibroblastic rheumatism: case report. *Med Clin.* 2012;138:12-3.
39. Watanabe S, Kamada K, Imai H, Takeda H, Nose M, Murata N, et al. An Asian case of fibroblastic rheumatism: Clinical, radiological, and histological features. *Modern Rheumatology.* 2010;20:423-6.
40. Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis: Lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:273-81.
41. Bousson V, Hamze B, Wybier M, Daguet E, Parlier C, Petrover D, et al. Soft tissue tumors and pseudotumors of the foot and ankle. *J Radiol.* 2008;89:21-34.
42. Honda A, Fujimoto E, Kuroda K, Tajima S. Cutaneous mucinosis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Dermatol.* 2008;35:98-101.
43. Tajirian AL, Malik MK, Robinson-Bostom L, Lally EV. Multicentric reticulohistiocytosis. *Clin Dermatol.* 2006;24:486-92.
44. Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis. A review of 33 patients. *Medicine (Baltimore).* 1969;48:287-305.
45. Williams HJ, Biddulph EC, Coleman SS, Ward JR. Isolated subcutaneous nodules (pseudo-rheumatoid). *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59:73-6.
46. Plotz PH. Not myositis. A series of chance encounters. *JAMA.* 1992;268:2074-7.
47. Williams HJ, Biddulph EC, Coleman SS, Ward JR. Isolated subcutaneous nodules (pseudorheumatoid). *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59:73-6.
48. Thomas JE, Moossavi M, Mehregan DR, McFalda WL, Mahon MJ. Juvenile hyaline fibromatosis: A case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2004;43:785-9.
49. Fletcher CD, Achu P, Van Noorden S, McKee PH. Infantile myofibromatosis: A light microscopic, histochemical and immunohistochemical study suggesting true smooth muscle differentiation. *Histopathology.* 1987;11:245-58.
50. Sungur N, Kilinc H, Ozdemir R, Sensoz O, Ulusoy MG. Infantile digital fibromatosis: An unusual localization. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1587-9.
51. Farber S, Cohen J, Uzman LL. Lipogranulomatosis: A new lipo-glycoprotein storage disease. *J Mt Sinai Hosp N Y.* 1957;24:816-37.
52. Ehler K, Frosch M, Fehse N, Zander A, Roth J, Vormoor J. Farber disease: Clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2007;5:15.
53. Sidwell RU, Brueton LA, Grabczynska SA, Francis N, Staughton RC. Progressive multilayered banded skin in Winchester syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(2 Suppl):53-6.
54. Schiavon F, Punzi L, Todesco S. Fibroblastic rheumatism: A fifteen-year followup study. *Arthritis Rheum.* 1998;41:759-60.
55. Vignon-Pennamen MD, Naveau B, Foldes C, Wallach D, Bonvalet D, Ryckewaert A, et al. Fibroblastic rheumatism. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:1086-8.
56. Ostlere LS, Stevens HP, Jarmulowicz M, Higgins C, Black C, Rustin MH. Fibroblastic rheumatism. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:268-70.
57. Ohkuma S, Poole B. Cytoplasmic vacuolation of mouse peritoneal macrophages and the uptake into lysosomes of weakly basic substances. *J Cell Biol.* 1981;90:656-64.
58. Matsuzawa Y, Hostettler KY. Inhibition of lysosomal phospholipase A and phospholipase C by chloroquine and 4,4'-bis(diethylaminoethoxy) alpha: beta-diethylidiphenylethane. *J Biol Chem.* 1980;255:5190-4.
59. Ierardi E, Giorgio F, Zotti M, Rosania R, Principi M, Marangi S, et al. Infliximab therapy down-regulation of basic fibroblast growth factor/syndecan 1 link: A possible molecular pathway of mucosal healing in ulcerative colitis. *J Clin Pathol.* 2011;64:968-72.
60. Page CE, Smale S, Carty SM, Amos N, Lauder SN, Goodfellow RM, et al. Interferon-gamma inhibits interleukin-1 beta-induced matrix metalloproteinase production by synovial fibroblasts and protects articular cartilage in early arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:49.
61. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralising antibody to TGF-beta 1,2 reduces cutaneous scarring in adult rodents. *J Cell Sci.* 1994;107 Pt 5: 1137-57.