

UN CASO DE RETICULOHISTIOCITOSIS MULTICÉNTRICA CON ARTRITIS REUMATOIDE
EN PANAMÁMULTICENTRIC RETICULOHISTIOCITOSIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS IN
PANAMA, A CLINICAL CASE

Castillero, Franklin*

*Estudiante de XI Semestre de la Carrera de Doctor en Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá
Ciudad de Panamá, Panamá.

Recibido: 27 de julio de 2011

Aceptado: 27 de abril de 2012

Castillero F. Un caso de reticulohistiocitosis multicéntrica con artritis reumatoide en Panamá. Rev méd cient. 2011;24(1):42-50.

RESUMEN

Introducción: la Reticulohistiocitosis Multicéntrica es una patología de etiología desconocida en la cual existe un compromiso poliarticular que típicamente incluye las articulaciones interfalángicas distales, asociado a la presencia de lesiones dermatológicas consistentes en nódulos y pápulas con distribución simétrica en las regiones cercanas a las articulaciones afectadas.

Caso clínico: se trata de una paciente femenina de 58 años con antecedente de artritis reumatoide diagnosticada hace 25 años que acude por un cuadro caracterizado por la presencia de pápulas, nódulos, y vesículas de distribución simétrica, a nivel de las articulaciones interfalángicas distales de la mano, codos, rodillas, pies, espalda y cara, además con lesiones en la mucosa oral y anal. Refiere, dolor en las articulaciones interfalángicas distales y en las rodillas, en las cuales también presenta edema.

Presenta una pérdida de peso de 14 kilos en 7 meses, fiebre de predominio vespertino y diarrea ocasional.

Una radiografía de mano muestra destrucción del cartílago articular y erosiones óseas. La biopsia de las lesiones muestra un infiltrado histiocítico compatible con esta patología. El factor reumatoide es positivo.

Discusión: tanto las lesiones dermatológicas como la afección de las articulaciones interfalángicas distales, así como los síntomas constitucionales, son manifestaciones descritas en la literatura existente de la Reticulohistiocitosis multicéntrica. El diagnóstico definitivo se realiza por biopsia de las lesiones cutáneas. En este caso la Artritis Reumatoide de fondo, puede confundir el diagnóstico, ya que rara vez está asociada a Reticulohistiocitosis Multicéntrica.

Palabras claves: Pápulas, artritis reumatoide, histiocitosis.

Un caso de reticulohistiocitosis multicéntrica con artritis reumatoide en Panamá by Franklin Castillero is licensed under a

[Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/).

Permissions beyond the scope of this license may be available at www.revistamedicocientifica.org.

ABSTRACT

Introduction: Multicentric Reticulohistiocytosis is a pathology of unknown etiology with a poliarticular involvement, which typically involves the distal interphalangeal joints, associated with skin lesions consisting of nodules and papules symmetrically in the regions near the affected joints.

Clinical case: this is a 58-year female patient with a history of rheumatoid arthritis diagnosed 25 years ago, presents with a history characterized by papules, nodules, and vesicles symmetrically distributed at the level of the distal interphalangeal joints of the hand, as well on the elbows, knees, feet, back and face, as well as oral and anal mucosa. Also refers pain in the distal interphalangeal joints and knees, which also has edema of the joints. She presents a weight loss of 14 kilograms in 7 months, evening fever and occasional diarrhea predominance. A hand radiograph shows destruction of articular cartilage and bone erosions. The biopsy of the lesions shows a histiocytic infiltrate consistent with this pathology. Rheumatoid factor is positive.

Discussion: both skin lesions and the involvement of the distal interphalangeal joints, and constitutional symptoms are manifestations have been described in the literature of the Multicentric Reticulohistiocytosis. Although the definitive diagnosis is made by biopsy of the lesions, we must not forget that there is, in this particular case, a background Rheumatoid Arthritis, which can confuse the diagnosis and rarely associated with Multicentric Reticulohistiocytosis.

Keywords: Papules, rheumatoid arthritis, histiocytosis.



INTRODUCCIÓN

La Reticulohistiocitosis Multicéntrica (RHM) corresponde a un término acuñado en el año 1954 por Gold y Laymon, para referirse a una patología rara, con manifestaciones articulares y dermatológicas, principalmente con la presencia de artritis de las pequeñas articulaciones de inicio en las interfalángicas distales, además del desarrollo de pápulas y nódulos de aparición simétrica de localización preferente en regiones articulares y que en la biopsia presentan un infiltrado histiocítico con células gigantes multinucleadas con citoplasma eosinófilo en "vidrio esmerilado".¹ La etiología de esta patología se desconoce, aunque se ha postulado una activación anómala de los macrófagos por estímulos de diversa índole, llevando a la producción de citoquinas, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), que serían responsables del desarrollo de las lesiones.²

CASO CLÍNICO

Enfermedad actual

Se trata de una paciente femenina de 58 años de edad, conocida por diagnóstico previo de artritis reumatoide (AR) de 25 años de evolución, que ingresa con lesiones cutáneas de hace dos meses de evolución consistentes en pápulas dolorosas a palpación, frecuentemente pruriginosas, además vesículas de techo firme y nódulos dolorosos a palpación. Dichas lesiones se localizan en el dorso de las manos, espalda, codos, rodillas, cara (con predominio frontal, áreas malares y periauriculares), orejas, mucosa oral y nasal, conducto auditivo externo, región perianal y glúteos.

La paciente refiere además dolor en las articulaciones interfalángicas distales y limitación funcional de dichas articulaciones, además de dolor, tumefacción y limitación funcional de las rodillas.

Afirmaba pérdida de peso de aproximadamente 14 kilos en los últimos 7 meses y fiebre no cuantificada de predominio vespertino, sin sudoración. Por último menciona además diarrea ocasional, sin sangre ni moco, niega náuseas y vómitos. Niega presencia de rigidez matutina.

Historia anterior

ANTECEDENTES PERSONALES PATÓLOGICOS

Hace 38 años padeció de tuberculosis pulmonar. Hace 25 años fue diagnosticada de AR al presentarse con un cuadro de artritis simétrica de las pequeñas articulaciones de la mano.

Hace 6 años sufrió una luxación cervical de C1 + C2 como complicación de la AR, con posterior laminectomía y fijación.

En el 2007 se presenta con un cuadro caracterizado por la presencia de pápulas, nódulos y vesículas en dorso de falanges de la mano, con predominio en articulaciones interfalángicas, sin fiebre, pérdida de peso ni afección de mucosas. Dicho cuadro se trató con metrotexate y remitió dos años después.

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS

Niega etilismo, tabaquismo y consumo de drogas.

Antecedentes ginecobstétricos: Refiere tres embarazos, con tres partos eutócicos sin complicaciones. Niega abortos. Su última menstruación fue en el año 1998.

Antecedentes familiares: Su madre sufrió de AR y falleció de fiebre reumática. Actualmente su padre está vivo, y la paciente refiere que es asmático. Posee un hermano cardiópata y una hija con diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico.

ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS

Esta paciente es actualmente manejada con metrotexate, leflunamida, prednisona, diclofenaco e hidroxiclороquina.



Figura 1. Manifestaciones clínicas encontradas en el paciente. a) Lesión en "conchas de coral". b) Pápula en la mucosa oral. c) Lesiones verruciformes en el dorso. d) Pápulas y nódulos en mano. e) Nódulos y vesículas en rodilla.

REVISIÓN POR APARATOS Y SISTEMAS

Sin otros signos y síntomas contributorios al cuadro clínico.

Examen Físico:

Signos vitales: Al momento del examen posee una presión arterial de 110/70 mm de Hg, con una frecuencia cardiaca de 80 cpm y una frecuencia respiratoria de 16 cpm.

En cuanto al aspecto general se evidencia una paciente conciente, alerta, orientada, cooperadora, ectomórfica, en buen estado general.

Presenta múltiples lesiones en la cara, con predominio de las áreas frontales, malares y periauriculares.

En los oídos se aprecian lesiones papulares dispuestas a manera de cadena con predominio en el antehélix (Ver figura 1a), no se aprecia otorrea ni otorragia.

En su cavidad oral se observa una lesión papular única no eritematosa ni dolorosa (Ver figura 1b).

A nivel del cuello no se observa ingurgitación yugular ni se palpan adenopatías.

A nivel torácico se auscultan pulmones con ruidos respiratorios normales, un corazón con ruidos rítmicos, sin soplos ni ruidos agregados. No se observan alteraciones físicas de la caja torácica ni se aprecia tiraje intercostal ni otros signos de dificultad respiratoria.

En el dorso se observan múltiples pápulas y nódulos, algunos de aspecto verrucoso, con predominio en el área vertebral, todo sobre un fondo eritematoso que abarca gran cantidad de la espalda de la paciente (Ver figura 1c).

Su abdomen es plano, no doloroso a la palpación, no se evidencian masas y sus ruidos hidroaéreos son normales. Destacan lesiones papulares y nodulares en área periumbilical.

A nivel de sus extremidades se visualizan pápulas y nódulos en el dorso de sus articulaciones interfalángicas distales de la mano (Ver figura 1d), no se acompaña de cambios osteoartrosicos comunes en la AR. En su codo izquierdo se aprecia un nódulo reumatoideo.

En la porción interna de ambas rodillas se aprecian pápulas, nódulos y vesículas, en un área circular, no eritematosa, con tendencia a la confluencia (Ver figura 1e). Dicho patrón de lesiones se aprecia también en ambos tobillos.

EXÁMENES REALIZADOS

Se le realizó un hemograma completo y una química sanguínea que mostraron los siguientes resultados (Ver Tabla 1 y 2).

Un urinálisis mostró una orina de aspecto turbio, con leucocituria, de nitritos positivos y presencia de bacterias con valoración 4+.

La prueba de proteínas purificadas derivadas (PPD) fue negativa.

Una radiografía de mano, previamente tomada, evidencia degeneración articular de las articulaciones interfalángicas.

Se le realiza una biopsia de las lesiones que demostró un infiltrado histiocítico con células gigantes multinucleadas con citoplasma eosinofílico en "vidrio esmerilado".

Tabla 1. Hemograma completo

Parámetro	Valor	Referencia
Leucocitos	6,01 x10 ³ /ul	4,5 - 11 x10 ³ /ul
Glóbulosrojos	3,91x10 ⁶ /ul	3,8 - 5,1 x10 ³ /ul
Hemoglobina	11,0 g/dl	12 - 16 g/dl
Hematocrito	33,6%	35 - 45%
Plaquetas	379 x10 ³ /ul	150 - 450 x10 ³ /ul
Neutrófilos	46,5%	55 - 65%
Linfocitos	30,1 %	25 - 35%
Monocitos	18,1 %	3 - 7%
Eosinófilos	4,3%	1 - 3%
Basófilos	1,0%	0 - 1%

Fuente: Laboratorio del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.

Además las pruebas serológicas, demostraron la presencia de anticuerpos antinucleares del tipo ANTI-SS-A(Ro), con un valor de 173,31, factor reumatoide positivo (FR) y anticuerpos anticitrulínicos (ANTI-CCPII) positivos, con una titulación de 5,538.

Tabla 2. Química sanguínea

Parámetro	Valor	Referencia
Glucosa	125 mg/dl	70 - 110mg/dL
Creatinina	0,54 mg/dl	0,6 -1,2 mg/dL
Nitrógeno de urea	21 mg/dl	10 - 50 mg/dL
Ácidoúrico	6,1 mg/dl	2,6 - 6,0 mg/dL

Fuente: Laboratorio del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid

Una tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis, mostró la presencia de una adenopatía hiliar derecha de 1,5 cm de diámetro, campos pulmonares con atelectasia subsegmentaria en el lóbulo superior derecho y varios divertículos no inflamatorios en el colon sigmoides.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial.

Enfermedad	Características compatibles	Características incompatibles
Artritis Reumatoide	Historia clínica previa. Poliartritis simétrica, oligoartritis, cambios radiográficos compatibles, FR positivo.	Lesiones en la piel, lesiones en las articulaciones interfalángicas distales y la ausencia de osteoporosis yuxtaarticular.
Tuberculosis cutánea	Historia previa de tuberculosis, con presencia actual de nódulos en los codos, rodillas y dorso, con lesiones verrucosas en éste último.	La preferencia de las lesiones a nivel de las articulaciones, además que no se evidenció BAAR en la biopsia. PPD negativa.
Lepra Lepromatosa	Presencia de nódulos en los codos y rodillas, afección de la cara, orejas y mucosas.	No hay alteración en la sensibilidad en las lesiones, además de la presencia de vesículas que no evidenciaron la presencia de bacilos en la biopsia.
Dermatomiositis	Presencia de pápulas y nódulos en las manos, dorso, codos y rodillas; componente eritematoso en el dorso.	Lesiones no eritematosas, no hay afección muscular, no eritema violáceo en cara, no empeora con luz al sol
Reticulohistiocitosis multicéntrica	Presencia de pápulas y nódulos en las articulaciones, afección de las articulaciones interfalángicas distales, biopsia compatible.	Presencia de vesículas, placa eritematosa en espalda, compromiso articular de larga evolución

Fuente: Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Loscalzo: Harrison, Principles of internal Medicine. 18th ed. McGraw Hill, 2011.

Sus estructuras óseas se observaron con desmineralización generalizada, cambios degenerativos, con predominio en la columna lumbosacra baja, asociada a disminución de L4 –L5 y L5 –S1, con signo del vacío positivo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Ver tabla 3.

TRATAMIENTO

- Metrothrexate sódico: 7,5 mg VO c/semana. Antimetabolito usado en artritis reumatoide ya que afecta la función inmunológica.
- Leflunamida: 20mg/día VO. Usado como inmunomodulador.
- Prednisona: 60 mg/día VO. Usado como inmunosupresor.
- Diclofenaco: 200 mg/día VO. Usado como analgésico/antiinflamatorio no esteroideo.

- Hidroxicloroquina: 200 mg/día VO. Usado para disminuir la quimiotaxis y desacoplar la reacción antígeno – anticuerpo.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En el año 1954, Gold y Laymon acuñaron este término para describir pacientes con artritis destructiva y nódulos cutáneos múltiples, que se manifestaban histológicamente como un infiltrado histiocítico con células gigante multinucleadas con citoplasma eosinófilico en vidrio esmerilado.¹

Epidemiología

Es considerada una patología rara, con cerca de 200 casos registrados en la literatura médica.² Sin embargo, existe un predominio a afectar más a las mujeres, mayormente de raza blanca y de edades medias, con un promedio de 40 años, aunque se han descrito casos desde la primera década de vida.^{4,5}

Etiología

Actualmente se desconoce la etiología de esta patología, sin embargo, se ha postulado que la misma se debe a una reacción anormal que activa los macrófagos, por agentes gatillantes diversos, entre los que se han considerado:

Micobacterias: El hecho de que el 50% de los pacientes sean PPD positivo refuerza esta teoría, sin embargo, no se ha podido demostrar la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en las biopsias de piel.

Endocrinopatías: Se ha encontrado una relación significativa con la Diabetes Mellitus.

Neoplasias: Es uno de los más aceptados, debido a que el 33% de los pacientes con RHM poseen una neoplasia de fondo, entre las más comunes destacan cáncer de mama, ovario, estómago, colon y linfoma. Muchos autores han considerado, incluso, esta patología como un síndrome

paraneoplásico, sin embargo, esta postura es controversial debido a que en el curso natural de la enfermedad no siempre las manifestaciones clínicas van paralelas con la presencia de neoplasia.² En el caso presentado no se pudo localizar una neoplasia de fondo, la cual debe investigarse siempre.

Embarazo: En ciertas ocasiones el embarazo ha sido el desencadenante de esta patología, la cual invariablemente se asocia con proteinuria, preeclampsia y otros trastornos hipertensivos del embarazo. Incluso se ha podido demostrar una relación entre la severidad de las lesiones y el riesgo de producir óbitos fetales.²

Sea cual sea el agente desencadenante, existe una activación del componente mononuclear – macrófago, los cuales comienzan a secretar citoquinas como IL -1, IL – 6, IL - 12 y TNF –alfa, las cuales son las responsables del deterioro articular y cutáneo, además de las manifestaciones generales que presentan estos pacientes, como fiebre y pérdida de peso, que se presentaban en nuestro caso.⁵

Clínica

El cuadro puede tener diversas presentaciones, sin embargo destacan dos:

- Inicio como proceso inflamatorio articular (45%)
- Inicio como patología cutánea (30%)

Típicamente, el inicio del proceso articular se genera en las pequeñas articulaciones de la mano, comprometiendo las interfalángicas distales, que rara vez se afectan en la artritis reumatoide. Generalmente la artritis es simétrica (de compromiso bilateral) y se va extendiendo a otras articulaciones como los codos, rodillas y tobillos. El compromiso articular tiende a ser progresivo, de características inflamatorias, presentando edema de la articulación y dolor de moderada intensidad.² En nuestro caso, la clínica articular de la RHM se

superpone a la de la AR, teniendo la paciente un cuadro de poliartritis simétrica con afección de las articulaciones interfalángicas distales, y con un predominio de manifestaciones cutáneas.

Las clásicas lesiones cutáneas son nódulos múltiples con predilección en las manos, usualmente no dolorosos, rojos, violáceos, pueden coalescer y formar placas, crecen lento y raramente se ulceran. Pueden afectar mucosas (30%), oídos, dorso de la nariz y cuero cabelludo.⁶⁻⁸ Existe un patrón típico de localización de las lesiones, que se describen como en “cuenta de coral” y dicho patrón de lesión se localiza inespecíficamente en el paciente. La presencia de lesiones “fotodistribuidas” y de papulonódulos en el dorso de las manos (recordando las pápulas de Gottron) pueden confundir el diagnóstico con una dermatomiositis, aunque la presencia de artritis erosiva y la ausencia de debilidad muscular enfoca el diagnóstico hacia la RHM. Lesiones periungueales en “perlas de coral” son características de esta patología.^{9,10} Dichas lesiones se evidenciaron en nuestra paciente como pápulas distribuidas linealmente en el lóbulo de la oreja.

La presencia de xantelasma en un tercio de los pacientes puede causar confusión con dislipidemia familiar, y además los papulonódulos pueden ser considerados erróneamente como xantomias. La lepra lepromatosa puede sospecharse, por lo que se debe hacer el test del reflejo vasomotor, reflejo sudoral y la reacción de Mitsuda.¹

Sin tratamiento la destrucción de las articulaciones es rápida, resultando en artritis mutilans en la mitad de los pacientes. Radiológicamente, es evidente la erosión de las articulaciones, inicialmente circunscritas y luego diseminadas en toda la superficie articular, lo que resulta en un ensanchamiento del espacio articular, pérdida de cartílago y reabsorción del hueso subcondral. Osteoporosis y neoformación ósea es ausente, lo que la diferencia de otras artritis inflamatorias.⁹

Es importante reconocer el compromiso sistémico

Tabla 4. Datos de laboratorio encontrados en la Reticulohistiocitosis multicéntrica.

Datos de laboratorio	Comentarios
Anemia normocítica normocrómica	60% de los casos
VES	Aumentado
LDH	Aumentado
Hipercolesterolemia y dislipidemia	1/3 de los casos
FR y ANA negativos	90% de los casos
PPD positiva	50% de los casos
AntiCCPII	Negativos (los cuadros que se han descrito de RHM con antiCCPII positivos se han considerado concomitantes con otras patologías)

VES: velocidad de eritrosedimentación, LDH: lactato deshidrogenasa, FR: factor reumatoideo, ANA: anticuerpos antinucleares, PPD: prueba de proteínas purificadas derivadas, AntiCCPII: Anticuerpo contra el péptido cíclico de la citrulina.

Fuente: 2. Trotta F, Castellino G, Lo Monaco. Multicentric reticulohistiocytosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18:759-772.

de esta patología. Entre los síntomas que podemos encontrar tenemos:

- Síntomas constitucionales: pérdida de peso (15%), debilidad (10%), síntomas cardiovasculares (9%), mialgias (6%), fiebre (5%), anorexia (4%), disfagia (3%) y linfadenopatías (3%). La presencia de dislipidemia y tuberculina positiva se ha reportado en el 30-58% y 12-50% de los casos, respectivamente.^{10,11}
- Algunos pacientes pueden desarrollar afectación miocárdica, pulmonar (nódulos, Fibrosis Pulmonar Intersticial, derrame pleural), del tracto gastrointestinal y de los nódulos linfáticos.^{8,10}

Se pueden encontrar ciertas alteraciones en los valores de laboratorio (Ver Tabla 4).

Tratamiento

Es complicado debido a la poca información disponible y la tendencia a la remisión espontánea después de 5 – 10 años. Sin embargo, esto ocurre en la mayoría de los pacientes luego de una desfiguración cutánea y un compromiso articular severo. Se ha tenido un éxito limitado con antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, isoniazida, metotrexate, ciclosporina, ciclofosfamida y clorambucil. Actualmente se ha propuesto el uso de terapia biológica (anticuerpos monoclonales) para inhibir los efectos del TNF alfa, ya que se ha utilizado etanercept, infliximab y adalimumab con mejorías dramáticas de las manifestaciones articulares y cutáneas, aunque en algunos pacientes no han sido tan eficaces.¹²

Con respecto al caso discutido, a pesar que no se encontró ninguna evidencia de un proceso neoplásico subyacente, el cuadro clínico es altamente sugestivo de este tipo de patologías, mucho más por su clásica asociación a ellas como síndrome paraneoplásico, lo cual, aunado a la pobre respuesta a los agentes inmunosupresores que se han utilizado, dan como resultado una gran incertidumbre con respecto a si las lesiones y el cuadro reumatológico de esta paciente podrán remitir satisfactoriamente, aún con el uso de la terapia biológica.

REFERENCIAS

1. Goltz RW, Laymon CW. Multicentric reticulohistiocytosis of the skin and synovia. Reticulohistocytoma or ganglioneuroma. Arch Dermatol Syphilol. 1954; 69: 717–73.
2. Trotta F, Castellino G, Lo Monaco. Multicentric reticulohistiocytosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18:759-72.
3. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Loscalzo: Harrison, Principles of internal Medicine. 18th ed. McGraw Hill, 2011.
4. Candell Chalom E, Elenitsas R, Rosenstein ED, Kramer N. A case of multicentric reticulohistiocytosis in a 6-year-old child. J Rheumatol 1998; 25: 794-7.
5. Outland JD, Keiran SJ, Schikler KN, Callen JP. Multicentric reticulohistiocytosis in a 14-year-old girl. Pediatr Dermatol 2002; 19: 527-31.
6. Catterall MD. Multicentric reticulohistiocytosis: a review of eight cases. Clin Exp Dermatol 1980; 5: 267-79.
7. Moalla M, Abdelkefi M, Jaafoura H. La reticulohistiocytose multicentrique. Un nouveaucas avecétudeultrastructurale. Rev Rhum Mal Osteoartic 1988; 55: 949-53.
8. Malhorta R, Pribitkin EA, Bough D Jr. Upper airway envolement in multicentric reticulohistiocytosis. Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 114: 661-4.
9. Santilli D, Monaco AL, Cavazzini PL, et al. Multicentric reticulohistiocytosis: a rare cause of erosive arthropathy of the distal interphalangeal finger joints. Ann Rheum Dis. 2002;61:485-7.
10. Fast A. Cardiopulmonary complications in multicentric reticulohistiocytosis. Arch Dermatol 1976; 112: 1139-41.
11. Doherty M, Martin MFR, Dieppe PA. Multicentric reticulohistiocytosis associated with primary biliary cirrhosis: successful treatment with cytotoxic agents. Arthritis Rheum 1984; 27: 344-8.

12. Andrew H, Kalajian MD, Jeffrey P, Callen MD. Multicentric Reticulohistiocytosis Successfully Treated With Infliximab. An Illustrative Case and Evaluation of Cytokine Expression Supporting Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. ArchDermatol. 2008;144(10):1360-6.