

## Dermatitis granulomatosa intersticial con artritis

Julio Bassas<sup>a</sup> y Pablo Umbert<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Sagrat Cor. Unidad Docente de la Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

**Resumen.**—La dermatitis granulomatosa intersticial con artritis es una enfermedad sistémica que afecta a la piel y al sistema musculoesquelético. Esta nueva entidad se caracteriza por formar cordones en disposición lineal o arciforme, aunque se ha descrito un amplio espectro de presentaciones clínicas. Histológicamente se aprecia un infiltrado intersticial difuso con histiocitos y focos de degeneración del colágeno, así como la formación de pequeños granulomas alrededor de estas áreas de degeneración. Además existe un número variable de leucocitos polimorfonucleares en el infiltrado. Nosotros describimos dos nuevos casos con sus características clínicas e histopatológicas que se enmarcan dentro del espectro de presentación de esta patología. También realizamos el diagnóstico diferencial con el granuloma anular intersticial y comentamos los últimos artículos publicados en la literatura médica.

**Palabras clave:** dermatitis granulomatosa intersticial, granuloma de Churg-Strauss, granuloma cutáneo extravascular necrosante.

### INTERSTITIAL GRANULOMATOUS DERMATITIS WITH ARTHRITIS

**Abstract.**—Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis is a systemic disease involving the skin and the musculoskeletal system. This new entity is characterized by the formation of cords in a linear or arcuate arrangement, although a wide range of clinical presentations has been described. Histologically, a diffuse interstitial infiltrate with histiocytes and foci of collagen degeneration is seen, as well as the formation of small granulomas around these areas of degeneration. In addition, there is a variable amount of polymorphonuclear leukocytes in the infiltrate. We describe two new cases with their clinical and histopathological characteristics, which fit into the clinical presentation spectrum of this pathology. We also make a differential diagnosis with interstitial granuloma annulare and discuss the latest articles published in literature.

**Key words:** interstitial granulomatous dermatitis, Churg-Strauss granuloma, cutaneous extravascular necrotizing granuloma.

### INTRODUCCIÓN

La dermatitis granulomatosa intersticial asociada a artritis es una entidad poco frecuente que cursa con manifestaciones cutáneas y articulares<sup>1</sup>. Clínicamente esta entidad se caracteriza por presentarse con varios tipos de lesiones, placas eritematosas, pápulas o nódulos, pero su manifestación patonogmónica son unas lesiones lineales, dérmicas y eritematosas que recuerdan una cuerda; es lo que se conoce como el «signo de la cuerda» (*rope sign*). Normalmente se asocia a artritis seronegativa, aunque se ha descrito ampliamente en la artritis reumatoide<sup>2</sup>. Histológicamente la dermatitis granulomatosa intestinal con artritis se distingue del granuloma anular intersticial por la presencia en la primera de neutrófilos y eosinófilos, necrosis de los eosinófilos con la formación de figuras en «llamarada», núcleos atípicos y figuras mitóticas en algunos de los histiocitos, «rosetas» de histiocitos alrededor de focos de degeneración del colágeno y un predominio del infiltrado granulomatoso en la dermis media y profunda.

Esta entidad se ha descrito con muchas denominaciones entre las cuales destacan: bandas subcutáneas lineales<sup>3</sup>, dermatitis granulomatosa y neutrofílica en empalizada<sup>4</sup>, dermatitis granulomatosa intersticial con cuerdas cutáneas y artritis<sup>5</sup>, pápulas reumatoides<sup>6</sup>, granuloma de Churg-Strauss<sup>7</sup>, necrobiosis reumatoide ulcerativa superficial<sup>8</sup>, granuloma necrobiótico<sup>9</sup>, granuloma en empalizada<sup>9</sup>, granuloma cutáneo extravascular necrosante<sup>10</sup> y dermatitis reumatoide neutrofílica<sup>11,12</sup>.

Nosotros presentamos los hallazgos clínicos e histopatológicos de 2 pacientes con dermatitis granulomatosa intersticial asociada a artritis seronegativa y revisamos los últimos artículos aparecidos que ayudan a definir los conceptos clínicos y patológicos de esta entidad.

### DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

#### Caso 1

Una mujer de 36 años de edad que acudió a nuestra consulta por presentar unas lesiones cutáneas asintomáticas de 5 años de evolución que cursaban a brotes y se localizaban predominantemente en la parte superior de la espalda, hombros, axilas y en la parte proximal de las extremidades superiores; dichas lesiones remitían sin dejar cicatriz. La paciente refería

Correspondencia:

Julio Bassas. París, 83 (5.ª planta). 08029 Barcelona. España.

jbassasv@aevd.es

Recibido el 1 de septiembre de 2003.

Aceptado el 4 de diciembre de 2003.

episodios de lesiones similares en el dorso de las articulaciones interfalángicas de las manos. Entre sus antecedentes patológicos destacaba una artritis seronegativa de 5 años de evolución y una aftosis oral recidivante. En la exploración clínica se apreciaban unas placas anulares de borde eritematoso-violáceo, en algunas zonas lineales, que afectaban a la parte superior de la espalda y a la axila izquierda (fig. 1). En el codo izquierdo se apreciaba una placa eritematosa, infiltrada al tacto (fig. 2). Se realizó una radiografía de tórax, y una analítica con hemograma, bioquímica, anticuerpos antinucleares, anticuerpos organospecíficos, complemento, velocidad de sedimentación globular y factor reumatoide, sin hallarse alteraciones destacables.

## Caso 2

Una mujer de 41 años de edad, con antecedentes patológicos de artritis seronegativa, presentaba unas lesiones pruriginosas en espalda y cuello de un año de evolución sin relación con la exposición solar, que habían sido tratadas con cloroquina y clobetasol durante 3 meses. En la exploración se apreciaban unas placas eritematosas infiltradas en la espalda de disposición lineal en algunas zonas, que afectaban al cuello y a la espalda en su parte superior. En la analítica practicada, el hemograma, la hemostasia, la bioquímica básica y la velocidad de sedimentación globular estaban dentro de los límites normales. Asimismo no se detectaron alteraciones en las serologías para lúes y hepatitis, y las antiestreptolisinas, los anticuerpos antinucleares, p-ANCA, c-ANCA, los anticuerpos organospecíficos y las inmunoglobulinas resultaron negativos.

## Histopatología

Se realizaron tres biopsias cutáneas, dos de la primera enferma y una de la segunda con inmunofluorescencia directa. En las tres biopsias se apreciaban, a nivel de la dermis superficial y profunda, unos infiltrados linfocitarios perivasculares e intersticiales granulomatosos, con áreas focales de neutrófilos y algunos linfocitos en toda la lesión. En la dermis reticular se podía distinguir polvo nuclear en el infiltrado intersticial, focos de degeneración del colágeno, depósitos de fibrina en algunas luces vasculares y edema en la dermis media (figs. 3 y 4). Las tinciones para mucina y la inmunofluorescencia directa fueron negativas en las tres muestras.

## DISCUSIÓN

La dermatitis granulomatosa intersticial ha recibido muchos nombres y ha sido objeto de varias descripciones nosológicas en los últimos años<sup>3-11</sup>. Sin



Fig. 1.—Placas lineales en la axila derecha.



Fig. 2.—Placa infiltrada en la superficie de extensión de la extremidad superior.

embargo, no existe acuerdo en cómo definirla clínica e histológicamente<sup>4,6,7,13-17</sup>. Probablemente uno de los problemas principales radica en que se presenta como un espectro de lesiones, tanto clínicas como histológicas.

Esta entidad fue descrita inicialmente en 1965 por Dykman et al<sup>3</sup> en unos pacientes con una artritis reumatoide grave que presentaban unas bandas en la parte lateral del tronco y que histológicamente recordaban los nódulos reumatoides. Posteriormente ha recibido varios nombres, aunque actualmente el

término histológico de dermatitis granulomatosa intersticial acuñado por Ackerman et al<sup>1</sup> en 1993 parece que está prevaleciendo, al ser estos autores los primeros en asociar el patrón inflamatorio

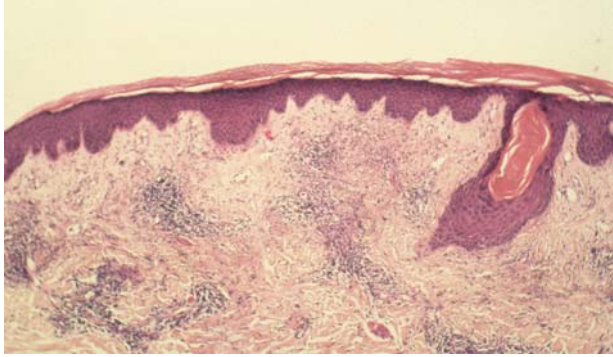


Fig. 3.—Microfotografía en la que se aprecia un infiltrado intersticial de predominio en dermis reticular. (Hematoxilina-eosina, 40.)

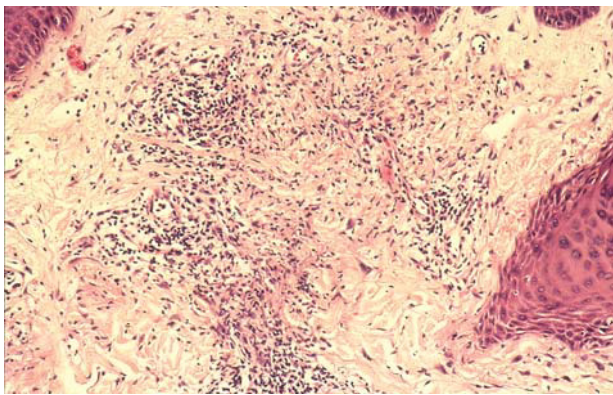


Fig. 4.—Detalle de un área de degeneración del colágeno. (Hematoxilina-eosina, 120.)

y las características clínicas comunes de este grupo de enfermos.

En los artículos posteriores de Ackerman en 1994<sup>18</sup> y de Gottlieb, Dove y Ackerman en 1995<sup>5</sup> se define la dermatitis granulomatosa intersticial asociada a artritis como una entidad clínica en la que se aprecian una o más lesiones lineales que parecen cuerdas situadas en el tronco de un adulto. Estas cuerdas se distinguen histológicamente por presentar una reacción granulomatosa intersticial y en empalizada (algunas veces con paniculitis), en la cual aparece una importante degeneración del colágeno con formación de granulomas de Churg-Strauss en miniatura o figuras en llamarada. Casi invariablemente esta dermatitis se acompaña de artritis, con frecuencia artritis reumatoide, pero en algunas ocasiones se trata de una artritis difícil de clasificar.

Existen diversos patrones clínicos poco habituales de granuloma anular que pueden causar dificultades diagnósticas con la dermatitis granulomatosa intersticial, como el granuloma anular diseminado, el subcutáneo, el perforante, el eritematoso o la variante en forma de placas. Histológicamente, comparte algunas características con la forma intersticial del granuloma anular<sup>19,20</sup>. Para distinguir estas entidades, Ackerman et al<sup>18</sup> han definido sus diferencias, que se resumen en la tabla 1.

Posteriormente a esta descripción han aparecido más publicaciones en las que parece que la dermatitis granulomatosa intersticial se presentaría clínicamente con lesiones cutáneas más variables, y se ha asociado con otras enfermedades mediadas por inmunocomplejos, como la coccidioidomicosis pulmonar<sup>21</sup>, la dermatitis granulomatosa intersticial como entidad paraneoplásica<sup>22</sup>, la reacción farmacológica o tóxica granulomatosa intersticial con

**TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE EL GRANULOMA ANULAR INTERSTICIAL Y LA DERMATITIS GRANULOMATOSA INTERSTICIAL CON ARTRITIS**

	<i>Granuloma anular intersticial</i>	<i>Dermatitis granulomatosa intersticial con artritis</i>
Etiología	Desconocida	¿Inmunocomplejos?
Manifestaciones clínicas	Adultos jóvenes y niños/as	Signo de la cuerda Asociada a artritis
Histología (características diferenciales)	Infiltrado de predominio en la parte superior ( <i>top heavy</i> ) Afectación dérmica focal  Histiocitos en «empalizada» alrededor de los focos de mucina y colágeno degenerado Neutrófilos únicamente en focos de colágeno degenerado Linfocitos dispuestos en manguitos perivasculares Mucina abundante	Infiltrado de predominio en la parte inferior ( <i>bottom-heavy</i> ) Afectación dérmica difusa (en banda en la parte media y profunda) Se insinúan histiocitos en «empalizada» (histiocitos con núcleos grandes)  Focos de colágeno degenerado con numerosos neutrófilos en toda la lesión Figuras en «llamarada» (degranulación de eosinófilos en los haces de colágeno) Mucina escasa



patrón histológico de dermatitis granulomatosa intersticial<sup>23,24</sup> y la que cursa con procesos linfoproliferativos malignos<sup>14,16,22</sup>.

Aunque la causa de la enfermedad no se conoce en la actualidad, es probable que los inmunocomplejos tengan una trascendencia patogénica importante, dados los hallazgos serológicos anómalos en muchos casos y la asociación con las enfermedades autoinmunes<sup>25</sup>. Tal vez las enfermedades del colágeno, las infecciones, los fármacos y las neoplasias podrían servir como estímulos antigénicos que producirían una reacción por inmunocomplejos que desencadenaría esta reacción granulomatosa por afectación de los vasos dérmicos al depositarse inmunocomplejos o por la difusión de éstos en el espacio intersticial. Esta reacción granulomatosa formaría un espectro de expresiones clinicopatológicas dependiendo de la intensidad del estímulo o de la fase evolutiva en la que se encuentre la lesión.

En este artículo hemos presentado 2 casos de dermatitis granulomatosa intersticial con artritis seronegativas que constituyen una de las formas de presentación de esta enfermedad; sin embargo, esta enfermedad puede afectar a pacientes con otros tipos de enfermedades mediadas por inmunocomplejos. A diferencia de otros autores, nosotros no hemos encontrado positividad para la inmunofluorescencia directa en ninguna de nuestras biopsias, tal vez debido a que las enfermas no padecían unas manifestaciones articulares graves.

El espectro de manifestaciones cutáneas e histológicas que se han descrito en esta entidad, constata una tendencia en la literatura médica a considerarla como un patrón de reacción inflamatorio con diferentes etiologías, más que como una entidad por sí misma.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ackerman AB, Guo Y, Vitale PA, Vossaert K. Clues to diagnosis in dermatopathology. Vol. 3. Chicago: ASCP Press, 1993; p. 309-12.
- Sangueza OP, Caudell MD, Mengesha YM, Davis LS, Barnes CJ, Griffin JE, et al. Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis in rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:251-7.
- Dykman CJ, Galens CJ, Good AE. Linear subcutaneous bands in rheumatoid arthritis: An unusual form of rheumatoid granuloma. *Ann Intern Med* 1965;63:134-40.
- Chu P, Connolly MK, LeBoit PE. The histopathologic spectrum of palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis in patients with collagen vascular disease. *Arch Dermatol* 1994;130:1278-83.
- Gottlieb GJ, Duve RS, Ackermann AB. Interstitial granulomatous dermatitis with cutaneous cords and arthritis: Linear subcutaneous bands in rheumatoid arthritis revisited. *Dermatopathology: Practical and Conceptual* 1995;1:3-6.
- Smith ML, Jorizzo JL, Semble E, et al. Rheumatoid papules: Lesions showing features of vasculitis and palisading granuloma. *J Am Acad Derm* 1989;20:348-52.
- Finnan MC. Rheumatoid papule, cutaneous extravascular necrotizing granuloma, and Churg-Strauss granuloma: Are they the same entity? [carta]. *J Am Acad Derm* 1990; 142-3.
- Jorizzo JL, Olansky AJ, Stanley RJ. Superficial ulcerating necrobiosis in rheumatoid arthritis, a variant of the necrobiosis lipoidica-rheumatoid nodule spectrum? *Arch Dermatol* 1982;118:255-9.
- Jorizzo JL, Daniels JC. Dermatologic conditions reported in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:439-57.
- Finan MC, Winkelmann RK. Cutaneous extravascular necrotizing granuloma and lymphocytic lymphoma. *Arch Dermatol* 1983;119:419-22.
- Scherbenske JM, Benson PM, Lupton GP, Samlaska CP. Rheumatoid neutrophilic dermatitis. *Arch Dermatol* 1989; 125:1105-9.
- Sánchez JL, Cruz A. Rheumatoid neutrophilic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:922-5.
- Verneuil L, Domp Martin A, Comoz F, Pasquier CJ, Leroy D. Interstitial granulomatous dermatitis with cutaneous cords and arthritis: A disorder associated with autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:286-91.
- Aloi F, Tomasini C, Pippione M. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques. *Am J Dermatopathol* 1999;21: 320-3.
- Magro CM, Crowson AN, Schapiro BL. The interstitial granulomatous drug reaction: A distinctive clinical and pathological entity. *J Cutan Pathol* 1998;25:72-8.
- Long D, Thiboutot DM, Majeski JT, Vasily DB, Helm KF. Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:957-61.
- Winkelmann RK, Connolly SM, Quimby S, et al. Cutaneous Churg-Strauss syndrome: Granuloma annulare-like histology in the spectrum of vasculitis. *Eur J Dermatol* 1993;3:175-9.
- Ackerman AB, White WL, Guo Y, Umbert I. Granuloma annulare, interstitial type vs. interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. En: *Differential diagnosis in dermatopathology IV*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994; p. 34-7.
- Umbert P, Winkelmann RK. Histologic, ultrastructural, and histochemical studies of granuloma annulare. *Arch Dermatol* 1977;113:1681-86.
- Umbert P, Winkelmann RK. Granuloma annulare: Direct immunofluorescence study. *Br J Dermatol* 1976;95:487.
- DiCaudo DJ, Connolly SM. Interstitial granulomatous dermatitis associated with pulmonary coccidioidomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:840-5.
- Schreckenber C, Asch PH, Sibilia J, Walter S, et al. Interstitial granulomatous dermatitis and paraneoplastic rheumatoid polyarthritis disclosing cancer of the lung. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:585-8.
- Perrin C, Lacour JP, Castanet J, Michiels JF. Interstitial granulomatous drug reaction with a histological pattern of interstitial granulomatous dermatitis. *Am J Dermatopathol* 2001;23:295-8.
- Magro CM, Crowson AN. Lichenoid and granulomatous dermatitis. *Int J Dermatol* 2000;39:126-33.
- Tomasini C, Pippione M. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:892-9.