

# Dermatitis granulomatosa intersticial asociada a enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. Un reto en el diagnóstico y presentación de caso clínico

Interstitial granulomatous dermatitis associated with undifferentiated connective tissue disease. A challenge in diagnosis and a case report

Alondra Saray Polanco Llanes,<sup>1</sup> Ilse Yolanda Osorio Aragón,<sup>1</sup> Laura Sinai Parra Jaramillo<sup>2</sup> y María Elisa Vega Memije<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

<sup>2</sup> Servicio de Dermatopatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

## RESUMEN

Las erupciones granulomatosas cutáneas se presentan secundarias a diversos estímulos tanto endógenos como exógenos. La dermatitis granulomatosa intersticial (DGI) es una presentación poco común de las dermatitis granulomatosas reactivas. Clínicamente se manifiesta en el tronco como cordones lineales o anulares, conocido como el "signo de la cuerda", considerado patognomónico de esta entidad. Se ha sugerido que se encuentra en relación con daño sistémico como enfermedades sistémicas y autoinmunes, algunos fármacos, neoplasias e infecciones, por lo que al estar presente deben investigarse estas alteraciones en los pacientes. Presentamos el caso de una mujer de 47 años con diagnóstico de DGI en las extremidades inferiores.

**PALABRAS CLAVE:** dermatitis granulomatosa reactiva, dermatitis granulomatosa intersticial, dermatitis granulomatosa y neutrofílica en empalizada.

## ABSTRACT

Cutaneous granulomatous dermatitis may occur secondary to various endogenous and exogenous stimuli. Interstitial granulomatous dermatitis (IGD) is an uncommon type of reactive granulomatous dermatitis, clinically it can be linear or annular cords on the trunk, known as the "rope sign", considered pathognomonic sign. It is related to systemic and autoimmune diseases, drugs, malignancy and infections. The association of IGD should be investigated. We report a 47-year-old female diagnosed with IGD in lower extremities.

**KEYWORDS:** granulomatous reactive dermatitis, granulomatous interstitial dermatitis, granulomatous and neutrophilic palisade dermatitis.

## Introducción

Las dermatitis granulomatosas cutáneas en empalizada son una respuesta a diferentes estímulos exógenos o endógenos. Estas manifestaciones cutáneas se presentan con diversos patrones clínico-patológicos, como el granuloma anular (GA), la dermatitis granulomatosa y neutrofílica en empalizada (DGNE), la dermatitis granulomatosa intersticial (DGI) y las reacciones farmacológicas granulomatosas intersticiales, estas tres últimas actualmente incluidas en el grupo de dermatitis granulomatosas reactivas.<sup>1</sup>

Anteriormente estas dermatosis granulomatosas en empalizada se incluían dentro de un mismo espectro. Sin embargo, cada vez más se reportan las características clínicas e histológicas superpuestas y las enfermedades sis-

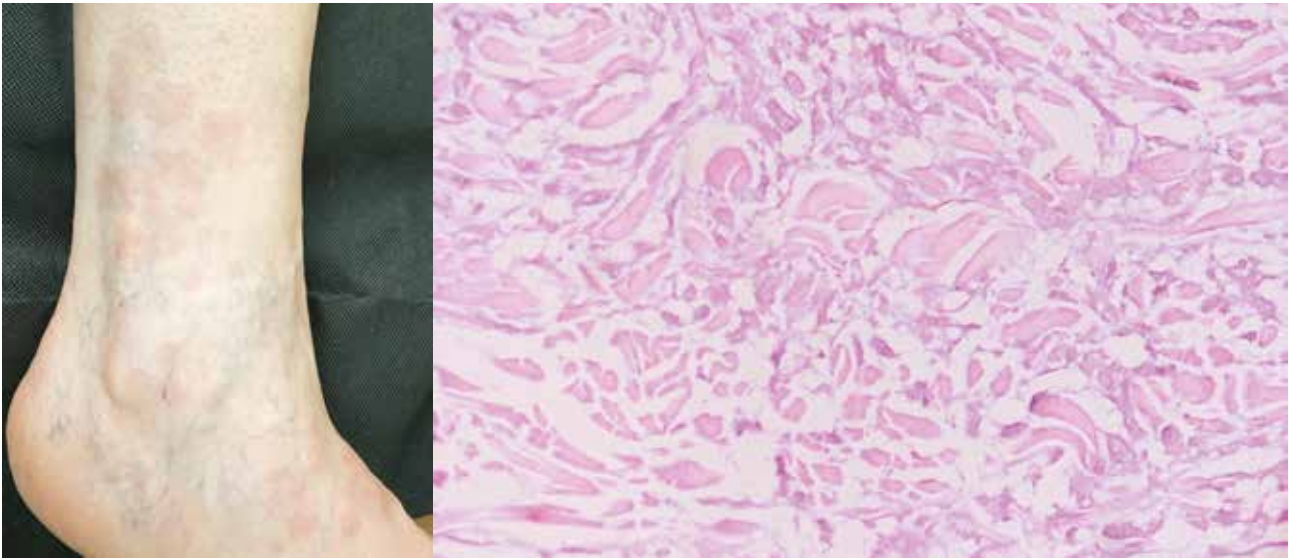
témicas asociadas, lo que genera ambigüedad y confusión para su diagnóstico. Por esto se ha creado el término de dermatitis granulomatosa reactiva (DGR), dentro del que se encuentra la dermatitis granulomatosa intersticial, dejando como un espectro aparte al granuloma anular, el cual es un diagnóstico diferencial clínico e histológico importante, ya que su distinción puede llegar a ser difícil, como en el caso que se presenta.<sup>2</sup>

## Caso clínico

Mujer de 47 años de edad, quien acudió a nuestra consulta con una dermatosis diseminada en las extremidades inferiores que afectaba el maleolo externo, el dorso del pie derecho y el tercio distal maleolar externo del pie izquierdo,

## CORRESPONDENCIA

Dra. Ilse Yolanda Osorio Aragón ■ ilseosorioa@gmail.com  
Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México



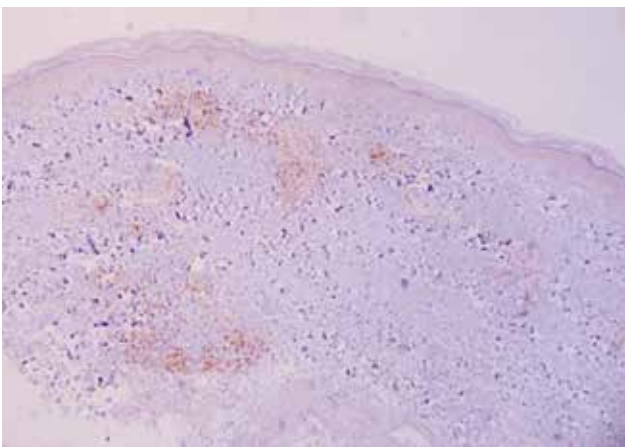
**Figuras 1 y 2.** Placas asalmonadas con tendencia a la configuración anular, algunas confluentes afectan la región distal de las piernas.

caracterizada por placas asalmonadas con tendencia a la configuración anular, algunas confluentes (**figuras 1 y 2**). En la dermatoscopia se observaron telangiectasias y vasos puntiformes. Como antecedente, la paciente se encontraba atendida en el Servicio de Reumatología con sospecha de enfermedad indiferenciada de tejido conectivo, presentó un perfil de anticuerpos antinucleares, patrón nuclear homogéneo 1:640, patrón citoplasmático ribosomal 1:320, anticoagulante lúpico y factor reumatoide negativos, anti-Smith 0.7 U/ml, anticardiolipina IgG 2.5 U/ml, IgM 3.5 U/ml, antimieloperoxidasa 0.6 U/ml, anti-ADN de doble cadena 11.4 U/ml, anticuerpos anti-Ro y anti-La 4.7 y 1.7 U/ml. Hasta ahora no se ha definido el diagnóstico. Fue enviada a nuestro Servicio por las lesiones cutáneas descritas. El estudio histopatológico reportó dermatitis

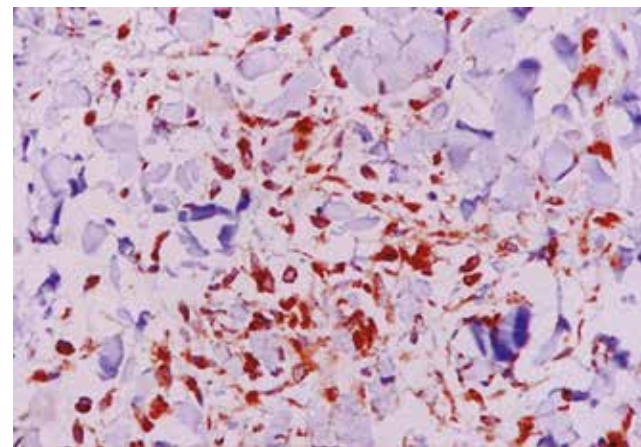
nodular granulomatosa por histiocitos, con granulomas de pequeño tamaño con tendencia a la empalizada; con la tinción azul alcian se observó discreto depósito de mucina (**figuras 3 y 4**). Entre los diagnósticos diferenciales se encontró una dermatitis granulomatosa intersticial asociada a enfermedad de tejido conectivo *versus* granuloma anular en fase temprana, sin embargo, en el contexto de la paciente, no llegamos al diagnóstico final de una dermatitis granulomatosa intersticial asociada a enfermedad indiferenciada del tejido conectivo.

### Discusión

Las dermatitis granulomatosas reactivas (DGR) se dan en respuesta a diferentes factores como medicamentos, enfermedades sistémicas, enfermedades autoinmunes y



**Figura 3.** Se observa dermatitis nodular granulomatosa por histiocitos, con granulomas de tamaño pequeño con tendencia a la empalizada (H-E 10x).



**Figura 4.** Con esta tinción se mostró un discreto depósito de mucina (azul alcian, 40x).

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de las dermatitis granulomatosas en empalizada

DERMATITIS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	HISTOPATOLOGÍA	ASOCIACIONES CLÍNICAS
Dermatitis granulomatosa y neutrofílica en empalizada (DGNE)-dermatitis granulomatosa reactiva	Pápulas umbilicadas, color piel o eritematosas, en los codos y las extremidades	Etapas iniciales: infiltración de neutrófilos, vasculitis leucocitoclástica, poca mucina Etapas tardías: degeneración del colágeno, pequeños granulomas, empalizadas histiocíticas	Lupus eritematoso sistémico, enfermedades del tejido conjuntivo, artritis inflamatoria y enfermedades linfoproliferativas
Dermatitis granulomatosa intersticial (DGI)- dermatitis granulomatosa reactiva	Placas anulares, nódulos subcutáneos y pápulas en el codo; o pápulas y placas asintomáticas, eritematosas o del color de la piel en el tronco superior lateral, las axilas y las extremidades superiores proximales. La manifestación clave (9-10%) es el “signo de la cuerda”, una lesión nodular lineal en forma de cordón	Histiocitos dérmicos dispersos rodeando áreas de colágena anormal y alterada que pueden estar “flotando”, produciendo el “signo flotante”; no es común detectar vasculitis ni mucina	Enfermedades del tejido conectivo, hepatitis autoinmune, enfermedades autoinmunes como artritis, lupus eritematoso sistémico
Granuloma anular (GA)	El tipo más común es la forma localizada, se caracteriza por pápulas o placas eritematosas en forma de anillo en las extremidades. La forma generalizada involucra las extremidades y el tronco. El tipo subcutáneo se define como un nódulo subcutáneo firme e indoloro, que se observa casi exclusivamente en las extremidades inferiores de niños. Otros subtipos menos comunes son el perforante, pustular palmoplantar, macular o parche y visceral	La lesión completa presenta granulomas con empalizada de histiocitos y depósito de mucina estromal. La mayoría presenta granulomas que no están completamente desarrollados, esta presentación es la variante “intersticial”, con mucina escasa o ausente e histiocitos dispuestos intersticialmente	Asociado a afecciones sistémicas que incluyen anomalías de los lípidos, disfunción tiroidea, malignidad, diabetes mellitus e infecciones como VIH, hepatitis C y B

neoplasias malignas. Hay diferentes patrones clínicos e histológicos, entre los que se incluyen la dermatitis granulomatosa y neutrofílica en empalizada (DGNE), la dermatitis granulomatosa intersticial (DGI) y las reacciones farmacológicas granulomatosas intersticiales.<sup>1</sup>

Sin embargo, se ha observado cada vez con mayor frecuencia que estas patologías comparten características clínicas e histológicas, y se asocian a enfermedades sistémicas similares, lo que llega a generar confusión entre los médicos.<sup>2</sup>

Debido a esto se decidió establecer un término unificador denominado “dermatitis granulomatosa reactiva” (DGR) para describir a la DGNE, la DGI y las reacciones farmacológicas granulomatosas intersticiales, independiente del granuloma anular (GA) clásico.<sup>2</sup> Empero, es importante conocer las características distintivas y las asociaciones de cada una de estas manifestaciones cutáneas.

La DGI es una entidad poco común que consiste en una inflamación granulomatosa de la piel en el contexto de una enfermedad sistémica por inmunocomplejos. Se asocia a enfermedades del tejido conectivo, enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, como lo fue en nuestro caso, y hepatitis autoinmune.<sup>3</sup> Clínicamente presenta pápulas del color de la piel o eritematosas, con localización frecuente en el tronco superior lateral, las axilas y las extremidades superiores proximales; posteriormente las lesiones evolucionan a placas

eritematovioláceas asintomáticas. La manifestación clave, aunque poco frecuente (ocurre en 9 a 10% de los casos), de esta padecimiento es el llamado “signo de la cuerda”, que es una lesión nodular lineal en forma de cordón.<sup>4-5</sup>

Otras manifestaciones clínicas incluyen placas anulares, como lo mostró la paciente de nuestro caso, nódulos subcutáneos en las caras proximales del tronco y las extremidades y pápulas en el codo, estas últimas son un signo que también se encuentran en la DGNE, lo que en ocasiones puede ser un dato que confunda a los médicos.<sup>6</sup>

En el estudio histológico la DGI muestra histiocitos dérmicos dispersos que rodean áreas de colágena anormal y alterada que pueden estar “flotando”, produciendo el llamado “signo flotante”; este infiltrado histiocitario también puede disponerse en empalizada o en el intersticio, acompañado de neutrófilos y eosinófilos; no es común la presencia de vasculitis ni mucina.<sup>2,3</sup>

Gottlieb y Ackerman acuñaron el término “DGI con cuerdas cutáneas y artritis” al estudiar las características clínicas e histológicas de las lesiones de pacientes que presentaban bandas o cordones en el tronco. Ackerman acuñó el término “DGI con artritis”, y de esta manera lo diferenció del granuloma anular (GA) intersticial. Por su parte, Aloí y colaboradores observaron los mismos cambios microscópicos de cuerdas, pero en pacientes que presentaban otro tipo de lesiones, principalmente en forma de placas, y propusieron el término “DGI con placas”.<sup>7</sup>

Debido a las características clinicopatológicas comunes que comparten estas dermatosis y a la asociación que tienen con diversas enfermedades sistémicas, Chu y colaboradores postularon la existencia de un espectro histológico de acuerdo con la fase evolutiva en la que se hacían biopsias de las lesiones, por lo que nombraron “dermatitis granulomatosa y neutrofílica en empalizada” a este conglomerado de entidades.<sup>3</sup>

La DGNE muestra pápulas umbilicadas, del color de la piel o eritematosas, que se observan en los codos y las extremidades, éste es un punto que crea confusión con la DGI. Sin embargo, en el estudio histopatológico hay presencia de neutrófilos e histiocitos intersticiales, vasculitis leucocitoclástica ocasional (30% de los casos) y granulomas pequeños.<sup>8</sup>

Es relevante tomar en cuenta que actualmente se ha demostrado que la DGNE y la DGI se presentan asociadas a patologías comunes.<sup>2</sup> Yang y colaboradores<sup>9</sup> hicieron una revisión sistemática sobre las DGR y encontraron que 47.6% de los pacientes presentaron enfermedades autoinmunes, 24.1% reacción a medicamentos, 12.5% neoplasias malignas y 5.6% infecciones. Entre las enfermedades autoinmunes las más frecuentes fueron artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, seguidas de vasculitis y enfermedad indiferenciada de tejido conectivo. En la mayoría de los casos (69.9%) la manifestación cutánea fue el primer signo para detectar la enfermedad sistémica.

Con respecto a las reacciones farmacológicas granulomatosas intersticiales, se han observado involucrados los bloqueadores de los canales de calcio, los inhibidores de la HMG-COA reductasa y los inhibidores del TNF.<sup>10</sup>

Actualmente se sugiere que la aparición de las lesiones dermatológicas tiene una estrecha relación con la evolución de la enfermedad. El tratamiento de la DGI es desafiante, se recomienda tratar las enfermedades subyacentes. Sin embargo, dado que los patrones de DGI pueden anteponerse al desarrollo de la enfermedad, el tratamiento previo con monoterapia a base de esteroides o agentes no esteroideos son alternativas. No obstante, debido a la patogenicidad de la DGI es necesario ampliar las investigaciones sobre su patogénesis para guiar el mecanismo terapéutico.<sup>9,10</sup>

Nuestro caso clínico desafió los conocimientos que tenemos sobre estas enfermedades granulomatosas, consideramos que nuestra paciente, debido a sus hallazgos clínicos, el antecedente de enfermedad de tejido conectivo y los hallazgos histopatológicos, cumple criterios para poder considerarla en el espectro de dermatitis granulomatosa intersticial.

## Conclusiones

El reconocimiento de estas DGR es importante, específicamente ante un paciente con patrón de DGI en quien será relevante investigar la presencia de enfermedades sistémicas, o bien, dar seguimiento ya que la piel puede ser el primer dato clínico de estos pacientes. El diagnóstico de estas enfermedades puede representar un reto para los dermatólogos ya que pueden simular otras enfermedades granulomatosas, por esto es importante la correlación clínico-patológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wanat KA, Caplan A, Messenger E, English JC 3<sup>rd</sup> y Rosenbach M, Reactive granulomatous dermatitis: a useful and encompassing term, *JAAD Int* 2022; 7:126-8. Consultado el 7 de agosto de 2023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdin.2022.03.004>.
2. Rosenbach M y English JC 3<sup>rd</sup>, Reactive granulomatous dermatitis: a review of palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis, interstitial granulomatous dermatitis, interstitial granulomatous drug reaction, and a proposed reclassification, *Dermatol Clin* 2015; 33(3):373-87. Consultado el 7 de agosto de 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26143420/>.
3. Rodríguez-Caruncho C y Bielsa Marsol I, Dermatitis granulomatosa intersticial, *Sem Fund Es Reumatol* 2010; 11(2):64-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semreu.2010.01.001>.
4. Jandali B, Uthman I y Abbas O, Interstitial granulomatous dermatitis associated with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature, *Lupus* 2016; 25(2):209-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203315604908>.
5. Peroni A, Colato C, Schena D, Gisondi P y Girolomoni G, Interstitial granulomatous dermatitis: a distinct entity with characteristic histological and clinical pattern: Interstitial granulomatous dermatitis, *Br J Dermatol* 2012; 166(4):775-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10727.x>.
6. Gottlieb GJ, Duve RS y Ackerman AB, Interstitial granulomatous dermatitis with cutaneous cords and arthritis: linear subcutaneous bands in rheumatoid arthritis revisited, *Dermatopathology: Practical and Conceptual* 1995.
7. Aloï F, Tomasini C y Pippione M, Interstitial granulomatous dermatitis with plaques, *Am J Dermatopathol* 1999; 21(4):3203. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00000372-199908000-00002>.
8. Caplan A, Wanat KA, English JC y Rosenbach M., Reactive granulomatous dermatitis (interstitial granulomatous dermatitis, palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis, and variants). En Rongioletti F y Smoller BR (eds.), *New and emerging entities in dermatology and dermatopathology*, Springer, Cham. 2021. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-80027-7\\_30](https://doi.org/10.1007/978-3-030-80027-7_30).
9. Yang C, Tang S, Li S, Ying S, Zhu D, Liu T *et al.*, Underlying systemic diseases in interstitial granulomatous dermatitis and palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis: a systematic review, *Dermatol* 2023; 239(2):28798. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000527461>.
10. Rodríguez-Caruncho C y Bielsa Marsol I, Dermatitis granulomatosa intersticial, *Sem Fund Es Reumatol* 2010; 11(2):64-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semreu.2010.01.001>.