



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Dermatitis granulomatosa intersticial

Clara Rodríguez-Caruncho* e Isabel Bielsa Marsol

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de enero de 2010

Aceptado el 18 de enero de 2010

Palabras clave:

Enfermedad autoinmune
Granuloma de churg-srauss
Artritis

Keywords:

Autoimmune disease
Churg-strauss granuloma
Arthritis

RESUMEN

La dermatitis granulomatosa intersticial (DGI) es una entidad poco frecuente que se encuentra actualmente en proceso de definición. En términos generales, se trata de una inflamación granulomatosa de la piel en el contexto de una enfermedad sistémica con capacidad de producir inmunocomplejos. Las dificultades para caracterizar la enfermedad vienen dadas por su heterogeneidad clínica y microscópica, así como por la multitud de términos bajo los cuales se ha englobado esta dermatosis. En la clínica, la DGI se puede presentar como bandas lineales en el tronco, o erupciones de tipo papular o en placas. Las bandas o «cuerdas» se consideran patognomónicas de esta entidad, sin embargo son el tipo de lesión menos frecuente. Más usual es la erupción papular, seguida de las placas eritemato-violáceas. El aspecto microscópico típico de la DGI es el de una inflamación granulomatosa con un infiltrado histiocitario dispuesto en empalizada o en el intersticio, acompañado de un número variable de neutrófilos y eosinófilos. La vasculitis leucocitoclástica puede ser un hallazgo predominante en las lesiones iniciales.

La relevancia de la DGI viene dada por su asociación casi constante a una enfermedad sistémica, siendo la más frecuente la artritis reumatoide. No obstante en los últimos años el espectro de enfermedades asociadas se ha ampliado, incluyendo otras enfermedades autoinmunes así como diversos fármacos, neoplasias o infecciones. Así pues, esta entidad debe considerarse como un marcador de enfermedad sistémica, que siempre debe descartarse mediante la anamnesis y las pruebas complementarias necesarias.

© 2010 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Interstitial granulomatous dermatitis

ABSTRACT

Interstitial granulomatous dermatitis is an uncommon disease that is currently being defined. In general terms, this entity is characterized by a granulomatous inflammation of the skin within the context of a systemic disease, the most usual being autoimmune diseases. The difficulty of defining interstitial granulomatous dermatitis is due to its clinical and microscopic heterogeneity and the proliferation of terms used to denote this dermatosis. Clinically, interstitial granulomatous dermatitis may appear as subcutaneous linear cords on the trunk or as papules or plaques. Linear lesions have been considered as pathognomonic for this disease but are the least frequent lesion. The most common are papular eruptions, followed by erythematous plaques. Typical histopathologic findings consist of a granulomatous infiltrate composed of histiocytes distributed interstitially and in palisaded array within the reticular dermis, plus a variable number of neutrophils and eosinophils. Leukocytoclastic vasculitis can be the main finding among initial lesions.

The importance of interstitial granulomatous dermatitis lies in its almost constant association with systemic disease, the most common being rheumatoid arthritis. The spectrum of associated diseases has increased in the last few years and includes other autoimmune diseases as well as several drugs, neoplasms and infections. Thus, this dermatosis should be considered as a marker of systemic disease, which must be excluded by history taking and complementary examinations.

© 2010 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La dermatitis granulomatosa intersticial (DGI) es una entidad infrecuente, que se encuentra aún en proceso de definición, tanto

desde el punto de vista clínico como microscópico. En términos generales, se trata de un patrón de respuesta inflamatoria de tipo granulomatoso acompañada de necrobiosis del colágeno, en el contexto de una enfermedad con capacidad de producir inmunocomplejos¹. Desde el punto de vista clínico, las lesiones son muy heterogéneas. En la descripción inicial se trataba de unas bandas de piel endurecidas tipo «cuerdas» situadas en las caras laterales del tronco. Sin embargo, con posterioridad se han

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: clararodriguezcarun@hotmail.com (C. Rodríguez-Caruncho).

descrito varios tipos de lesiones: pápulas, placas —a veces de morfología anular— y nódulos. La asociación clásica es con la artritis reumatoide, pero con el tiempo se ha descrito en el contexto de otras enfermedades sistémicas así como con el uso de diversos fármacos.

Los primeros casos de lo que hoy se entiende como DGI fueron descritos por Dykman et al² en 1965. Se trataba de dos pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron unas lesiones en forma de cuerdas lineales en las caras laterales del tronco. En la biopsia de estas lesiones se observó una DGI acompañada de áreas de colágeno degenerado, hallazgos que se interpretaron como «una forma inusual de granuloma reumatoide». Finan y Winkelman³ utilizaron el término «granuloma de Churg Strauss» o granuloma cutáneo extravascular necrotizante para denominar las lesiones que desarrollaron 27 pacientes afectados de varias enfermedades sistémicas (enfermedades del tejido conectivo, vasculitis, enfermedades linfoproliferativas, entre otras), que consistían en pápulas o nódulos en los codos o las superficies extensoras de los dedos. En el análisis microscópico se demostró la presencia de una dermatitis granulomatosa en empalizada y un infiltrado neutrofílico. Durante los años siguientes, se publicaron varios casos que presentaron lesiones cutáneas con una clínica y microscopía similar que fueron designados con términos diversos: necrobiosis reumatoide ulcerativa superficial⁴, pápulas reumatoides⁵, granuloma necrobiótico⁶, nódulo reumatoide lineal⁷ y dermatitis reumatoide neutrofílica⁸. Por aquel entonces Finan⁹ propuso que quizás algunas de estas entidades eran la misma enfermedad teniendo en cuenta sus similitudes clínicas y microscópicas.

Gottlieb y Ackerman fueron quienes acuñaron el término «DGI con cuerdas cutáneas y artritis»¹⁰ al revisar las características clínicas e histológicas de las lesiones de 10 pacientes que presentaban dichos cordones en el tronco. Ackerman¹¹ proporciónó los datos para ayudar al diagnóstico de lo que denominó «DGI con artritis», diferenciándolo del granuloma anular (GA) intersticial. Los mismos cambios microscópicos observados en las cuerdas cutáneas fueron objetivados por Aloï et al¹² en pacientes que, sin embargo, presentaban otro tipo de lesiones, fundamentalmente en forma de placas; por este motivo propusieron el término «DGI con placas». Chu et al¹³ postularon la existencia de un espectro histológico en función de la fase evolutiva en la que las lesiones eran biopsiadas y propusieron el término «dermatitis granulomatosa y neutrofílica en empalizada» para agrupar a todo este conglomerado de entidades. Este último término, junto con el de DGI que nosotros utilizaremos en la presente revisión, es el que ha prevalecido en la actualidad para englobar a este grupo de dermatosis que presentan unas características clinicopatológicas comunes y se asocian a diversas enfermedades sistémicas (tabla 1).

Tabla 1

Entidades que se engloban dentro del espectro de la dermatitis granulomatosa intersticial (DGI)

- Bandas lineales subcutáneas
- Granuloma de Churg Strauss o granuloma cutáneo extravascular necrotizante
- Necrobiosis reumatoide ulcerativa superficial
- Pápulas reumatoides
- Granuloma necrobiótico
- Nódulo reumatoide lineal
- Dermatitis reumatoide neutrofílica
- Dermatitis granulomatosa intersticial con cuerdas cutáneas y artritis
- Dermatitis granulomatosa intersticial con placas
- Dermatitis granulomatosa y neutrofílica en empalizada

Epidemiología

La frecuencia de la DGI es desconocida, aunque se tiende a considerarla baja debido a la escasez de casos publicados. Sin embargo, con toda seguridad está infraestimada, pues su diagnóstico puede entrañar cierta dificultad en algunos casos. Además, es muy probable que algunos pacientes se diagnostiquen erróneamente de otras enfermedades que, como el GA o la necrobiosis lipóidica (NL), tienen un diagnóstico diferencial complicado con la DGI.

Es probable que este trastorno ocurra con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres. Ello es lógico si tenemos en cuenta que son ellas las más afectadas por las enfermedades autoinmunes.

Etiología

Un hecho que tienen en común casi todos los pacientes con DGI es la presencia de una enfermedad sistémica previa, concomitante o posterior al desarrollo de las lesiones cutáneas. Esta es, con frecuencia, una enfermedad de origen autoinmune, aunque existen casos publicados en relación a otros procesos, como los linfoproliferativos, las neoplasias sólidas o las infecciones.

Los primeros casos descritos de DGI se asociaron a artritis reumatoide y, aunque hoy el espectro de enfermedades asociadas a la DGI se ha ampliado mucho, ésta sigue siendo la enfermedad de base más frecuente¹⁴. En este sentido, recientemente, Hantash et al¹⁵ han llevado a cabo una revisión de las enfermedades subyacentes en 97 casos de DGI publicados en la literatura durante los últimos años, que se reproduce en la tabla 2. La artritis reumatoide ocupa el primer puesto, constituyendo el 26,8% de los casos, seguida del lupus eritematoso con un 11,3%.

Aunque no están incluidos en la revisión de Hantash et al¹⁵, existen casos de DGI o «reacción granulomatosa intersticial» en relación a fármacos, los cuales merecen una mención aparte por tener algunas características particulares. Magro et al¹⁶ describieron los primeros casos de DGI en relación a fármacos (antagonistas de los canales del calcio, hipolipemiantes, IECA, antihistamínicos, anticonvulsivantes y antidepresivos) y posteriormente se han descrito otros^{17,18}. En estos pacientes las lesiones cutáneas eran placas anulares, cuya microscopía se caracterizaba por los cambios típicos de la DGI pero con ausencia de necrobiosis, vasculitis y neutrófilos. Este tipo de reacción se ha descrito también en relación al metotrexato¹⁹ y los anti-TNF (adalimumab, infliximab, etanercept y lenalidomida)²⁰. El hecho de que estos fármacos se administren a pacientes con enfermedades que se asocian a la DGI ha motivado cierta controversia en cuanto a la relación de los mismos con el desarrollo de las lesiones cutáneas. Sin embargo, la clara relación temporal con el inicio del fármaco y la mejoría rápida al suspenderlo apoya su implicación en el desarrollo de la DGI en estos pacientes.

El mecanismo etiopatogénico de la DGI es desconocido. El hecho de que la gran mayoría de las enfermedades que se asocian a la DGI tengan capacidad de generar inmunocomplejos ha llevado a pensar que el acontecimiento desencadenante pueda ser el depósito de los mismos en los vasos. Esto daría lugar, como fenómeno inicial, a una vasculitis leucocitoclástica, demostrada en algunos pacientes, seguida de la inflamación granulomatosa que se observa más adelante²¹. Esta teoría se ve reforzada por el hallazgo, en algunos estudios, de inmunoglobulinas y complemento tanto en los vasos de la dermis como en las áreas de colágeno degenerado^{5,22}.

En cualquier caso, aunque el mecanismo patogénico de la DGI no esté aún claro, lo que sí puede afirmarse es que esta entidad

Tabla 2
Enfermedades asociadas a DGI. Tomada de Hantash et al¹⁵

Enfermedad	Número de casos	% respecto al total de casos
Artritis reumatoide	26	26,8
Lupus eritematoso (incluye sistémico)	11	11,3
Granulomatosis alérgica	10	10,3
Granulomatosis de Wegener	6	6,2
Ninguna	6	6,2
Vasculitis (sistémica y no clasificada)	4	4,1
Linfoma	3	3,1
Síndrome de Sjögren	2	2,1
Enfermedad de Behçet	1	1
Aortitis de Takayasu	1	1
Enfermedad de Still	1	1
Esclerosis múltiple	1	1
Síndrome hemolítico urémico	1	1
Púrpura trombótica trombocitopénica	1	1
Adenocarcinoma de próstata metastásico	1	1
Infección estreptocócica	1	1
Crioglobulinemia mixta	1	1
Artritis erosiva seronegativa	1	1
Panarteritis nodosa	1	1
Endocarditis bacteriana subaguda	1	1
Hepatitis crónica	1	1
Colitis ulcerosa	1	1
Esclerosis sistémica limitada	1	1
SIDA	1	1
Fenómeno de Raynaud	1	1
Tiroiditis autoinmune	1	1
Poliartritis no clasificada	1	1
Pleuropericarditis (origen autoinmune)	1	1
Otros*	9	9,3

* Otros: enfermedad del tejido conectivo no especificada, síndrome mielodisplásico, leucemia aguda mielomonocítica, mieloma multiple.

constituye un «marcador» de enfermedad sistémica, en la mayoría de las ocasiones de tipo autoinmune.

Anatomía patológica

Conviene repasar algunos términos dermatopatológicos antes de revisar las características histológicas de la DGI. «Dermatitis granulomatosa» se define como la aparición en la dermis de un infiltrado inflamatorio en el que los histiocitos son la célula inflamatoria predominante, disponiéndose en agregados. El término «empalizada» hace referencia a la disposición de los histiocitos de forma radial, con el eje longitudinal de sus núcleos en paralelo. El vocablo «intersticial» describe la disposición de las células entre las fibras de colágeno de la dermis.

Gottlieb, Duve y Ackerman¹⁰, describieron las características microscópicas de las lesiones «en cuerda» como una reacción granulomatosa intersticial y en empalizada acompañada de degeneración del colágeno con formación de granulomas de Churg Strauss en miniatura o figuras en llamarada. La célula predominante en el infiltrado inflamatorio son los histiocitos, que se distribuyen en el intersticio y/o en empalizada y pueden mostrar núcleos grandes y pleomórficos y mitosis²³. También se encuentran, en número variable, neutrófilos, linfocitos y eosinófilos. Si bien este sería el patrón microscópico típico de la DGI, con los años el espectro histopatológico se ha ampliado. Wilmoth et al²⁴ observaron focos de vasculitis leucocitoclástica acompañando a la inflamación granulomatosa y sugirieron que estos focos podrían corresponder a las lesiones iniciales.

Chu et al¹³ propusieron la existencia de un espectro microscópico, de manera que en los estadios iniciales se puede observar una vasculitis leucocitoclástica acompañada de un infiltrado neutrofilico difuso, degeneración variable del colágeno y edema en la dermis papilar. A estos cambios les sucedería la presencia de los granulomas en empalizada que rodearían un colágeno degenerado y restos de neutrófilos, como es propio de las lesiones plenamente establecidas. Por último, en la microscopía del estadio más tardío se observarían los granulomas en empalizada acompañados de una intensa fibrosis de la dermis. Según los autores, este espectro histológico reflejaría las diferentes fases evolutivas de la respuesta inflamatoria desencadenada por los inmunocomplejos. No obstante, no pudieron establecer una correlación clínica, ya que las lesiones cutáneas mostraban un aspecto similar cualquiera que fueran los cambios microscópicos.

En resumen, el aspecto microscópico típico de la DGI sería el de una dermatitis granulomatosa, con un infiltrado histiocitario dispuesto en empalizada y/o en el intersticio (fig. 1), y presencia variable de neutrófilos y eosinófilos. Puede ir acompañada de una vasculitis leucocitoclástica y, en las lesiones incipientes, este podría ser el hallazgo predominante. La degeneración del colágeno está presente en todos los casos.

Desde el punto de vista microscópico, la DGI puede presentar problemas de diagnóstico diferencial con otras entidades que figuran en la tabla 3. El diagnóstico diferencial más complicado es probablemente con el GA de tipo intersticial. A diferencia de lo que ocurre en la DGI, en el GA los infiltrados de células suelen ser menos densos y se disponen de forma parcheada en la dermis superior²⁵. No es frecuente en esta entidad observar histiocitos con núcleos grandes y pleomórficos, ni mitosis¹⁴ y el depósito de mucina suele ser abundante, a diferencia de lo que ocurre en la DGI, donde es escaso o ausente. La DGI debe también diferenciarse de la NL²⁶. En la NL es frecuente que la inflamación granulomatosa invada el tejido celular subcutáneo. Por otra parte, la afectación del colágeno dérmico suele ser confluyente, ocasionando grandes áreas de necrobiosis, y no es usual la presencia de infiltrados densos de neutrófilos. Los casos de DGI en los que predomina la vasculitis leucocitoclástica, deben diferenciarse de la vasculitis leucocitoclástica convencional, no asociada a DGI¹³. En la DGI podremos observar infiltrados de neutrófilos más densos, más polvo nuclear difuso por todo el espesor de la dermis y acúmulos de fibrina rodeando a los vasos dérmicos, dando lugar a un collarite eosinofílico a su alrededor. Por otra parte, en la DGI, la degeneración del colágeno que acompaña a la vasculitis

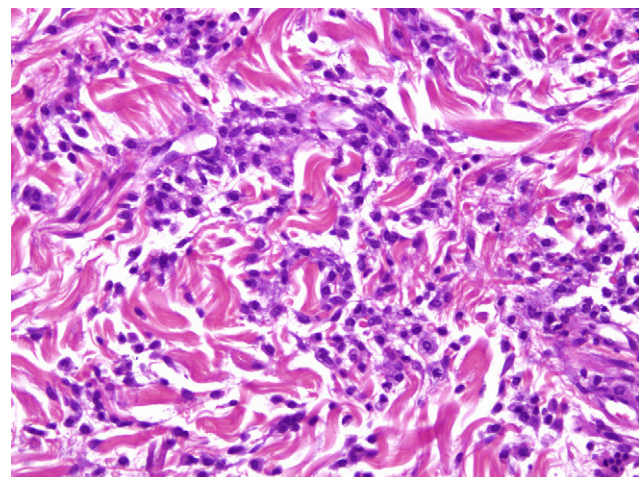


Figura 1. Detalle del infiltrado intersticial por histiocitos mononucleares. Alteración textural y tintorial del colágeno dérmico. Fotografía cedida por la Dra M. Teresa Fernández Figueras.

Tabla 3
Entidades que presentan problemas de diagnóstico diferencial histológico con la DGI

Enfermedad	Características diferenciales respecto a la DGI
Granuloma anular	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación dérmica más focal • Infiltrado en parte superior dérmica («top heavy») • No es frecuente observar histiocitos con núcleos grandes y pleomórficos, ni mitosis • Abundante mucina
Necrobiosis lipóidica	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuente afectación del tejido celular subcutáneo • Afectación del colágeno más confluyente • No hay infiltrados neutrofilicos densos
Vasculitis leucocitoclástica	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrados neutrofilicos menos densos • Degeneración del colágeno menos prominente

más usual, parece que la erupción en forma de pápulas del color de la piel o eritemato-violáceas es la más frecuente¹⁵ (fig. 2). Estas lesiones no suelen presentar cambios en la superficie, aunque se ha descrito la formación de costras o úlceras. Se localizan de forma más frecuente en las superficies extensoras de las extremidades, sobretudo en las superiores, pero también en los dedos, los codos, las caderas, el tórax y la espalda²⁷. Probablemente, las placas sean el siguiente tipo de lesión en frecuencia tras las pápulas. Éstas son de color eritemato-violáceo, de bordes bien delimitados, infiltradas al tacto y distribuidas sobre las extremidades, el tronco o el abdomen²⁸ (figs. 3 y 4). En ocasiones, adquieren una morfología anular. Tanto las bandas lineales o «cuerdas», como las pápulas y las placas suelen disponerse de forma simétrica. Se han descrito también lesiones de tipo urticarial, nódulos y máculas.

El diagnóstico diferencial clínico debe hacerse también con el GA. En esta entidad, sin embargo, las placas anulares están formadas por pápulas confluentes y las lesiones tienen tendencia a ser del color de la piel más que eritematovioláceas; por otra parte el GA no se asocia a enfermedades autoinmunes. De todas formas, el diagnóstico diferencial puede, en ocasiones, ser difícil y sólo la microscopía puede ayudar a distinguir las dos entidades. La NL tiene una clínica más distintiva. Se presenta como placas

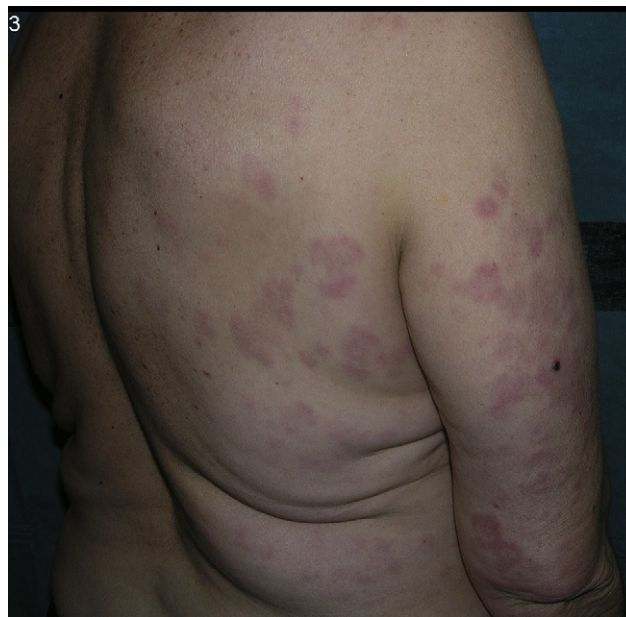


Figura 2. Pápulas, máculas y placas eritematosas en las zonas extensoras de las extremidades superiores de una paciente con dermatitis granulomatosa intersticial asociada a lupus eritematoso sistémico.

leucocitoclástica es mayor a la que se suele observar en una vasculitis convencional.

Clínica

Al igual que sucede con la microscopía, la DGI presenta una gran variabilidad clínica. La lesión que se considera patognomónica es la descrita por Dykman et al² como bandas subcutáneas lineales o por Gottlieb y Ackerman¹⁰, como cuerdas cutáneas asociadas a artritis. El aspecto clínico recuerda, efectivamente, a una cuerda. Son lesiones lineales situadas normalmente en las caras laterales del tronco, infiltradas al tacto, del color de la piel o eritemato-violáceas, asintomáticas. Sin embargo, esta sería la presentación clínica más infrecuente. Aunque es difícil de establecer cuál es el patrón clínico



Figuras 3 y 4. Placas eritematovioláceas infiltradas, algunas de ellas con forma anular, localizadas en zonas extensoras de extremidades y glúteos. La paciente presentaba como antecedente una artritis reumatoide.

localizadas casi siempre en las extremidades inferiores, sobretudo en las zonas pretibiales, con un centro marcadamente atrófico y de color algo amarillento. La sarcoidosis, cuya clínica dermatológica es también muy variada, puede confundirse con una DGI, especialmente en el caso de las lesiones papulares; sin embargo, la biopsia nos permitirá diferenciarlas fácilmente. Por último, la DGI en forma de placas debe distinguirse de la morfea en su fase inflamatoria, que cursa con una piel endurecida y un *lilac ring* o anillo violáceo en periferia.

La clínica sistémica dependerá de la enfermedad de base asociada y es obligado realizar una buena anamnesis puesto que la DGI suele ser el marcador de una enfermedad que, en ocasiones, aún no ha sido diagnosticada. La clínica articular es la más frecuente, ya que un porcentaje importante de casos se asocian a artritis reumatoide. De ahí el término «DGI con artritis», acuñado por algunos autores. Sin embargo, este término resulta inadecuado puesto que esta asociación no es constante. En algunos pacientes sin el diagnóstico de artritis reumatoide, la DGI se acompaña de artralgiyas y/o mialgias inespecíficas. Con frecuencia, la aparición de las lesiones coincide con un empeoramiento de la clínica de la enfermedad sistémica de base²⁸.

Pronóstico

En la mayoría de los casos publicados, las lesiones muestran una tendencia a ser persistentes o bien a sufrir exacerbaciones y remisiones parciales siguiendo un curso paralelo a la actividad de la enfermedad de base²⁶. Se ha descrito la resolución espontánea en algunos pacientes, aunque ésta es lenta (6 meses como media)²⁸. En caso de responder a algún tratamiento, con frecuencia las lesiones recurren al finalizar el mismo. Cuando la DGI se asocia a fármacos las lesiones suelen resolverse de forma más o menos rápida al retirarse la medicación responsable²⁰.

No obstante, el factor pronóstico más importante de este proceso viene determinado por la posibilidad de desarrollar una enfermedad sistémica asociada. A la luz de los casos publicados, habría que concluir que esta posibilidad es muy alta, ya que se ha estimado que tan solo el 6,2% de los pacientes no tienen enfermedad acompañante¹⁵. Por último, el hecho de desarrollar una DGI no parece conferir un pronóstico diferente a la enfermedad de base asociada; sin embargo, esta afirmación debe mantenerse con cautela, puesto que las series de casos publicados con DGI son pequeñas o se trata de casos aislados.

Tratamiento

No se han realizado hasta la fecha ensayos clínicos que traten de demostrar el tratamiento más adecuado para este proceso, así que únicamente disponemos de la información que nos aporta el seguimiento de los escasos casos publicados.

Los glucocorticoides tópicos parecen tener poca efectividad en la DGI, ya que en general las lesiones persisten a pesar de su uso^{14,24,26,30}. No obstante, sigue siendo la primera opción terapéutica en pacientes con lesiones localizadas, puesto que no hay evidencia suficiente para declinar su uso y no provocan efectos secundarios relevantes. Se ha descrito una buena respuesta en un caso tratado con glucocorticoides intralesional²⁴; esta vía podría ser una buena opción terapéutica en nódulos o placas muy infiltradas.

Los glucocorticoides sistémicos se han utilizado en casos de lesiones cutáneas extensas o por requerimiento de la enfermedad de base. En general, la eficacia de este tratamiento parece ser bastante satisfactoria^{13,23,24,31}, aunque las recaídas son frecuentes al retirar el fármaco¹³ y no todos los pacientes responden²⁹.

Otros tratamientos utilizados de manera más esporádica han sido dapsona, colchicina, hidroxycloquina, ciclosporina y ciclofosfamida, obteniéndose grados variables de respuesta²⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- McKee PH, Calonje E, Grantner S. 3rd ed Pathology of the skin with clinical correlations, Vol. 1. Edinburgh: Elsevier Mosby; 2005. p. 320–1.
- Dykman CJ, Galens GJ, Good AE. Linear subcutaneous bands in rheumatoid arthritis: an unusual form of rheumatoid granuloma. *Ann Intern Med.* 1965;63:134–40.
- Finan MC, Winkelmann RK. The cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Churg-Strauss granuloma) and systemic disease: a review of 27 cases. *Medicine (Baltimore).* 1983;62:142–58.
- 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.
- Smith ML, Jorizzo JL, Semble E, Arrington JH, White WL. Rheumatoid papules: lesions showing features of vasculitis and palisading granuloma. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:348–52.
- Jorizzo JL, Daniels JC. Dermatologic conditions reported in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:439–57.
- Betloch I, Moragon M, Jorda E. Linear rheumatoid nodule. *Int J Dermatol.* 1988;27:645–6.
- Scherbenske JM, Benson PM, Lupton GP, Samlaska CP. Rheumatoid neutrophilic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1989;125:1105–9.
- Finan MC. Rheumatoid papule, cutaneous extravascular necrotizing granuloma, and Churg-Strauss granuloma: are they the same entity? *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:142–3.
- Gottlieb GJ, Duve RS, Ackerman AB. Interstitial granulomatous dermatitis with cutaneous cords and arthritis: linear subcutaneous bands in rheumatoid arthritis revisited. *Dermatopathology: Practical and conceptual.* 1995;1:3–6.
- Ackerman AB, Guo Y, Vitale P, Vossart K. Clues to diagnosis in Dermatopathology, Vol. 3. Chicago: ASCP Press; 1993. 309–2.
- Aloi F, Tomasini C, Pippione N. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques. *Am J Dermatopathol.* 1999;21:320–3.
- 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.
- Sanguenza 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.
- Hantash BM, Chiang D, Kohler S, Fiorentino D. Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis associated with limited systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:661–4.
- Magro CM, Crowson AN, Schapiro BL. The interstitial granulomatous drug reaction: a distinctive clinical and pathological entity. *J Cutan Pathol.* 1998;25:72–8.
- 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.
- Fujita Y, Shimizu T, Shimizu H. A case of interstitial granulomatous drug reaction due to sennoside. *Br J Dermatol.* 2004;150:1035–7.
- Goertler E, Kutzner H, Peter HH, Requena L. Methotrexate-induced papular eruption in patients with rheumatic diseases: a distinctive adverse cutaneous reaction produced by methotrexate in patients with collagen vascular diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:702–7.
- Deng A, Harvey V, Sina B, Strobel D, Badros A, Junkins-Hopkins JM, et al. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Dermatol.* 2006;142:198–202.
- Bassas J, Umbert P. Dermatitis granulomatosa intersticial con artritis. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:120–3.
- Higaki Y, Yamashita H, Sato, Higaki M, Kawashima M. Rheumatoid papules: a report of four patients with histopathologic analysis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:406–11.
- Long D, Thiboutot DM, Majeski JT, Vasily DB, Helm KF. Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:957–61.
- Wilmoth GJ, Perniciario C. Cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Winkelmann granuloma): confirmation of the association with systemic disease. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:753–9.
- Sabat M, Bielsa I, Ribera M, Fernández-Chico N, Ferrándiz C. Granuloma anular, variedad macular. Estudio de 5 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94:524–7.
- 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.
- Heidary N, Mengden S, Pomeranz MK. Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis. *Dermatol Online J.* 2008;14:17.

28. Tomasini C, Pippione M. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:892–9.
29. Bremner R, Simpson E, White CR, Morrison L, Deodhar A. Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis: an unusual cutaneous manifestation of immune-mediated disorders. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34:610–6.
30. Bañuls J, Betlloch I, Botella R, Jiménez MJ, Blanes M, Pascual JC, et al. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques and arthritis. *Eur J Dermatol.* 2003;13:308–10.
31. Blaise S, Salameire D, Carpentier PH. Interstitial granulomatous dermatitis: a misdiagnosed cutaneous form of systemic lupus erythematosus? *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:712–4.