

Dermatosis eosinofílicas (I)

Eloy Rodríguez Díaz, César Álvarez Cuesta, Susana Blanco Barrios, Cristina Galache Osuna y Celia Requena Caballero

Servicio de Dermatología. Hospital de Cabueñes. Gijón (Asturias).

.....

Resumen.—El eosinófilo es una célula efectora de la respuesta inmune con importante tropismo hacia los tejidos. Las enfermedades cutáneas en las que existe una infiltración tisular por eosinófilos constituyen un grupo aparentemente heterogéneo. Se realiza una revisión de las características principales de las enfermedades conocidas como dermatosis eosinofílicas.

En esta primera parte del trabajo se incluye la foliculitis pustulosa eosinofílica, la celulitis eosinofílica, la hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia, el granuloma facial, la úlcera eosinofílica de la mucosa oral, la papuloeritrodermia y la dermatitis eosinofílica paquidérmica.

En analogía a la visión integradora aceptada para las dermatosis neutrofílicas se discutirá la posible unidad patogénica de este grupo de enfermedades.

Palabras clave: dermatosis eosinofílicas, eosinófilo.

Rodríguez Díaz E, Álvarez Cuesta C, Blanco Barrios S, Galache Osuna C, Requena Caballero C. Dermatosis eosinofílicas (I). *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(2):65-79.

.....

INTRODUCCIÓN

Conocer significa, en buena medida, clasificar. Así, la especialidad de Dermatología no se desarrolló como una auténtica ciencia hasta que a finales del siglo XVIII se elaboró el alfabeto morfológico de las lesiones elementales como herramienta para definir con exactitud y clasificar las enfermedades observadas. El incremento de conocimientos que caracteriza el progreso médico se suele reflejar en el incremento de la complejidad y epígrafes dentro de cualquier clasificación. Sin embargo, en una actitud que los filósofos considerarían dialéctica, resulta en ocasiones conceptualmente útil intentar realizar labores de síntesis más que de desglose. Un ejemplo afortunado de visión patogénica integradora lo constituye el concepto de dermatosis neutrofílicas^{1, 2}. Por analogía, lo que se pretende en este trabajo es realizar una revisión conjunta de las dermatosis eosinofílicas (DE), entendiendo por tales todas aquellas enfermedades cutáneas en cuyo examen dermatopatológico los eosinófilos constituyen un hallazgo diagnóstico esencial. Se revisarán especialmente las enfermedades cutáneas primarias con

Correspondencia:

Eloy Rodríguez Díaz. Avda. de la Constitución, 30, 5.º dcha. 33207 Gijón (Asturias).

Correo electrónico: eloy1@telecable.es

Aceptado el 6 de febrero de 2003.

.....

EOSINOPHILIC DERMATOSES (I)

Abstract.—The eosinophil is an effector cell of the immune response with important affinity for the tissues. Skin diseases characterized by a dermal infiltration of eosinophils constitute an apparently heterogeneous group. We review the characteristic features of such well-defined entities, known as eosinophilic dermatoses.

In the first part of this work we included eosinophilic pustular folliculitis, eosinophilic cellulitis, angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia, granuloma faciale, eosinophilic ulcer of the tongue, papuloerythroderma and the pachydermatous eosinophilic dermatitis.

In analogy to the accepted unifying concept of neutrophilic dermatosis, we will discuss the possible pathogenic unity of this group of diseases.

Key words: eosinophilic dermatoses, eosinophil.

.....

eosinofilia tisular idiopática, que puede o no ir acompañada de una eosinofilia periférica. Sólo se hará mención más breve de las enfermedades cutáneas de etiología conocida (enfermedades parasitarias, reacciones a fármacos, etc.) en las que la eosinofilia tisular es un hallazgo secundario y de aquellas otras definidas más bien por la eosinofilia en sangre periférica. Sobre la posible unidad patogénica de este grupo de enfermedades, en analogía a la visión integradora aceptada para las dermatosis neutrofílicas, se discutirá en la parte final de la revisión.

EL EOSINÓFILO

Paul Ehrlich en 1879 denominó eosinófilo a esta célula debido a la avidez con la que se tiñen sus gránulos citoplásmicos con el colorante ácido eosina. El eosinófilo se desarrolla a partir de las células pluripotenciales de la médula ósea, permanece unas 24 horas en la circulación sanguínea y migra principalmente hacia pulmón, intestino y tracto genitourinario, con una supervivencia en los tejidos de varios días³. Los individuos sanos poseen pocos eosinófilos circulantes (menos del 2%-10% de los leucocitos circulantes), ya que no es una célula esencialmente sanguínea, sino que alcanza sus mayores concentraciones en los tejidos. Es importante conocer estos flujos ya que, en el caso de

patologías crónicas, es posible encontrar eosinofilia tisular importante y eosinofilia sanguínea leve o inexistente.

Los gránulos citoplásmicos del eosinófilo, específicos y distintivos, contienen 4 proteínas catiónicas que son citotoxinas responsables de la mayor parte de sus funciones: la proteína básica mayor (MBP), la peroxidasa de los eosinófilos (EPO), la neurotoxina derivada de los eosinófilos (EDN) y la proteína catiónica de los eosinófilos (ECP). Estos gránulos muestran al microscopio electrónico un centro electrón-denso y una matriz menos densa. La MBP constituye el centro de los gránulos, mientras que la EPO, EDN y ECP constituyen la matriz de los mismos. La MBP, además de ser una potente toxina, induce la liberación de histamina a partir de los basófilos y mastocitos y activa los neutrófilos y las plaquetas³.

En cuanto a sus funciones, el eosinófilo es una célula efectora de la respuesta inmunitaria en la defensa antiparasitaria y con actividad antitumoral. Tiene actividad fagocítica, puede ingerir microorganismos y destruirlos, pero su papel esencial es la eliminación de blancos biológicos como los helmintos, protozoos, bacterias y células tumorales. El eosinófilo participa en la defensa inmune de las mucosas y, además, se ha comprobado *in vitro* que posee potente actividad antivírica, con inhibición de infecciones por virus ARN⁴. En relación con ello, son numerosas las situaciones que pueden dar lugar a un aumento de eosinófilos en los tejidos y/o sangre periférica, bien formando parte del patrón diagnóstico histológico, bien participando en la patogenia de la enfermedad únicamente a través del depósito de las proteínas de sus gránulos.

CLASIFICACIÓN DE LAS DERMATOSIS EOSINOFÍLICAS

En la bibliografía dermatológica apenas existen revisiones de conjunto a propósito de las DE^{5,6} y, por tanto, son escasos los intentos de clasificación de las mismas. Se encuentran eosinófilos cutáneos en circunstancias tan diversas que resulta difícil establecer una clasificación exhaustiva y lógica de todas las posibles dermatosis implicadas.

En la **tabla 1** se recoge la clasificación que proponemos. Se consideran 5 DE primarias mayores: la foliculitis pustulosa eosinofílica (FPE), la celulitis eosinofílica (CE), la hiperplasia angioloide con eosinofilia (HALE), el granuloma facial (GF) y la úlcera eosinofílica de la mucosa oral (UE) interpretada en el sentido de expresión mucosa de infiltrados eosinofílicos autoinvolutivos de posible topografía diversa (dermatosis eosinofílicas mucocutáneas autoinvolutivas). Se hace mención separada a dos cuadros infrecuentes y de discutible ubicación nosológica: la papuloeritrodermia y la dermatosis eosinofílica paquidérmica. El resto de DE se agrupan en los siguientes epígrafes: DE

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS DERMATIS EOSINOFÍLICAS

Foliculitis pustulosa eosinofílica (enfermedad de Ofuji)
Celulitis eosinofílica (síndrome de Wells)
Hiperplasia angioloide con eosinofilia
Granuloma facial
<i>Dermatitis eosinofílicas mucocutáneas autoinvolutivas</i>
Úlcera eosinofílica de la mucosa oral
Granuloma eosinofílico pseudotumoral de la piel de Kuske
Nodulosis eosinofílica transitoria
Papuloeritrodermia
Dermatitis eosinofílica paquidérmica
<i>Dermatitis eosinofílicas de la edad pediátrica</i>
Eritema tóxico del recién nacido
Foliculitis eosinofílica infantil
Acropustulosis infantil
Eritema anular eosinofílico de la infancia
<i>Infiltrados eosinofílicos de hipodermis, vasos y músculos</i>
Paniculitis eosinofílica
Vasculitis eosinofílica
Arteritis eosinofílica del cuero cabelludo
Miositis-perimiositis eosinofílica
<i>Enfermedades eosinofílicas asociadas con fibrosis</i>
Fascitis eosinofílica de Shulman
Síndrome eosinofilia-mialgia
Síndrome del aceite tóxico
<i>Otras dermatosis con eosinofilia tisular (eosinofilia secundaria)</i>
Dermatitis eosinofílica de las enfermedades mieloproliferativas
Erupción eosinofílica polimorfa asociada a radioterapia
Erupción polimorfa del embarazo
Foliculitis eosinofílica asociada a la infección por VIH
Dermatitis parasitarias y picaduras
Reacciones a drogas
Pustulosis exantemática aguda generalizada, variante eosinofílica
Enfermedades ampollosas (espongiosis eosinofílica)
Urticaria
Dermatitis atópica
Linfomas
Histiocitosis X: granuloma eosinofílico
Genodermatitis: incontinencia pigmenti
<i>Enfermedades asociadas a eosinofilia periférica</i>
Angioedema cíclico con eosinofilia (síndrome de Gleich)
Síndrome hipereosinofílico

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

de la edad pediátrica, infiltrados eosinofílicos de hipodermis, vasos y músculos, enfermedades eosinofílicas asociadas con fibrosis, otras dermatosis con eosinofilia tisular (eosinofilia tisular secundaria) y enfermedades asociadas a eosinofilia periférica.

FOLICULITIS PUSTULOSA EOSINOFÍLICA

Isé y Ofuji⁷ describieron en 1965 una dermatosis que, inicialmente, interpretaron como una variante



Fig. 1.—Foliculitis pustulosa eosinofílica: placa circinada en una mejilla.

folicular de la dermatosis pustulosa subcórnea, si bien la reinterpretaron poco después como una dermatosis individualizada⁸. Desde 1974 se viene empleando la denominación de enfermedad de Ofuji⁹.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la FPE consisten en la aparición de brotes recurrentes de papulopústulas foliculares estériles, agrupadas en áreas bien delimitadas, configurando placas de morfología circinada (figs. 1 y 2) que tienden a la progresión centrífuga y a la involución central^{10,11}. La distribución preferente de las lesiones es en las zonas más seboreicas de la piel: cara, espalda y zona más proximal de la superficie de extensión de las extremidades superiores¹²⁻¹⁸. La enfermedad predomina en hombres, en la tercera o cuarta décadas de la vida, y se ha descrito con más frecuencia en la raza oriental. El prurito es un síntoma frecuente pero no constante. Se suele acompañar de leucocitosis y eosinofilia periférica mayor del 5%. Los cultivos bacterianos y micológicos siempre resultan negativos^{19,20}.

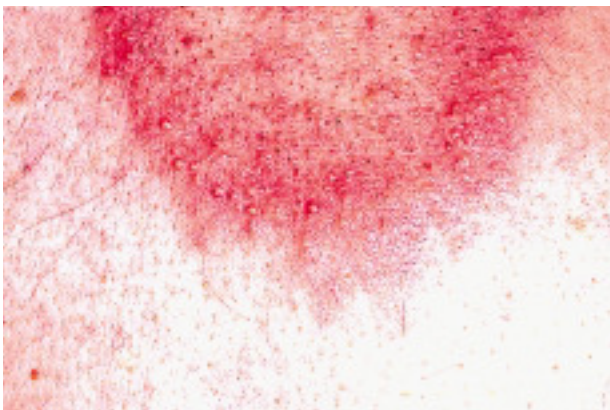


Fig. 2.—Foliculitis pustulosa eosinofílica: pústulas foliculares en la periferia de una lesión.

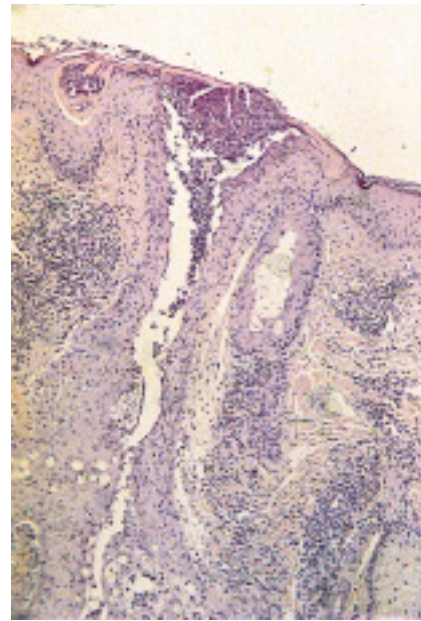


Fig. 3.—Foliculitis pustulosa eosinofílica: absceso infundibular.

Hallazgos histopatológicos

Desde el punto de vista histopatológico, en las etapas iniciales se observa espongirosis en la pared del infundíbulo folicular a expensas de un infiltrado de eosinófilos y células mononucleares. En etapas avanzadas del proceso se puede apreciar un auténtico clivaje o vesícula longitudinal, con neutrófilos, linfocitos y gran número de eosinófilos, que separa toda la pared infundibular (fig. 3) y afecta, con frecuencia, a la glándula sebácea (fig. 4)²¹. Algunas pústulas, primariamente intrafoliculares, se extienden secundariamente desde el infundíbulo hacia la epidermis vecina formando pústulas epidérmicas subcórneas¹⁰. Es posible encontrar, además, algún grado de degeneración mucinosa de la vaina epitelial externa^{22,23}.

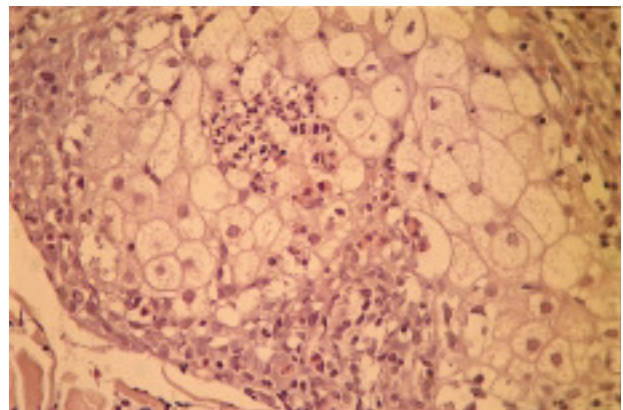


Fig. 4.—Foliculitis pustulosa eosinofílica: infiltración eosinofílica de la glándula sebácea.

Etiopatogenia

La etiología de la FPE es desconocida. La enfermedad se puede interpretar como una reacción de hipersensibilidad centrada en el folículo a estímulos antigénicos de localización folicular en un terreno de disregulación inmune que favorece el protagonismo del eosinófilo como célula efectora final^{24,25}. Entre las hipótesis fisiopatológicas para explicar esta enfermedad, se ha especulado sobre un cierto papel de la actividad sebácea debido a la distribución de las lesiones, los habituales antecedentes personales de acné y los cambios histopatológicos que respetan la porción inferior del folículo por debajo de la glándula sebácea¹¹. De hecho, en lípidos de la superficie cutánea obtenidos de áreas seborreicas de los enfermos se ha demostrado la existencia de factores quimiotácticos para los eosinófilos²⁶.

Se han comunicado ejemplos, interpretados como FPE, en los cuales se pudo establecer relación con agentes etiológicos específicos. Se trataría, en estos casos, de un patrón de respuesta inflamatoria exagerada a saprófitos o patógenos foliculares como *Demodex folliculorum*, dermatofitos^{27,28}, *Pseudomonas aeruginosa*²⁹ o larva *migrans*³⁰. También se ha sugerido la posible implicación en la enfermedad de un retrovirus no identificado³¹. La foliculitis eosinofílica asociada a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{32,33} y la foliculitis eosinofílica infantil³⁴ hoy se tienden a considerar entidades clínicas individualizadas que únicamente comparten con la enfermedad de Ofuji sus características histopatológicas.

No es infrecuente encontrar la FPE en un terreno de disregulación inmune. Se han descrito anomalías en las inmunoglobulinas, defectos en la movilidad de los neutrófilos y alteraciones en las funciones supresoras de las células T³⁵⁻³⁷. Entre las posibles patologías asociadas no resulta rara la asociación con malignidad hematológica, como síndrome mielodisplásico³⁸, linfoma no Hodgkin^{36,39}, leucemia linfocítica crónica⁴⁰, leucemia mieloide aguda, mieloma y macroglobulinemia de Waldenström⁴¹. Se han comprobado elevaciones en los niveles de citocinas de los linfocitos Th2 (IL-5, quimiotáctica para eosinófilos) en los pacientes con FPE y, por el contrario, las citocinas de origen Th1 (interferón gamma) están descendidas^{42,43}. En algunos trabajos se ha demostrado la existencia de inmunoglobulinas circulantes dirigidas contra el citoplasma de las células basales de la vaina epitelial externa folicular⁴⁴ o contra la sustancia intercelular⁴⁵, lo cual vincularía la enfermedad con fenómenos de autoinmunidad.

Pronóstico y tratamiento

La evolución habitual de la FPE es crónica, con exacerbaciones y remisiones a lo largo de un período variable de tiempo que llega, en casos de evolución

prolongada, a varios años. Los tratamientos que, hasta el momento, se han comunicado útiles en la FPE incluyen corticosteroides orales y tópicos, cetirizina (con acción antieosinofílica)⁴⁶, colchicina, dapsona^{47,48}, minociclina, cetotifeno, oxifenbutazona, indometacina (un inhibidor de síntesis de metabolitos del ácido araquidónico, como el LT-B4, quimiotácticos para eosinófilos)^{49,50}, isotretinoína (para la inhibición de factores quimiotácticos cuya presencia se sospecha en los lípidos sebáceos)⁵¹, acitretino (como inductor de maduración de los queratinocitos foliculares activados en la FPE)^{52,53}, fototerapia UVB⁵⁴, psoraleno y luz ultravioleta (PUVA), ciclosporina⁵⁵, interferón gamma e interferón-alfa 2b (por el efecto inhibitorio de la función de los Th2 que segregan IL-5)⁵⁶⁻⁵⁸. Destacaremos, por su especial predicamento, los esteroides sistémicos, la sulfona y la indometacina⁵⁹. Con todo, algunos pacientes parecen no responder a ningún régimen terapéutico. Existen algunos casos comunicados de evolución fatal *per se*⁶⁰ o por la patología asociada³⁹.

CELULITIS EOSINOFÍLICA

El síndrome de Wells o celulitis eosinofílica fue descrito por Wells en 1971 como dermatitis granulomatosa recurrente con eosinofilia⁶¹. Se trata de una rara dermatosis inflamatoria, de carácter recidivante y etiología desconocida⁶².

Manifestaciones clínicas

La CE se caracteriza clínicamente por la aparición de lesiones que simulan una celulitis bacteriana, de modo recurrente y con una evolución en general benigna. En el curso clínico del síndrome de Wells se describen dos fases. En la inicial, o celulítica, aparecen de forma súbita múltiples placas edematosas y eritematosas, bien definidas, que se extienden en el curso de días. Ocasionalmente pueden aparecer vesículas y ampollas en esta fase, del mismo modo que aparecen en las auténticas erisipelas (figs. 5 y 6). En la segunda



Fig. 5.—Celulitis eosinofílica en dorso de mano.



Fig. 6.—Celulitis eosinofílica en una mejilla.

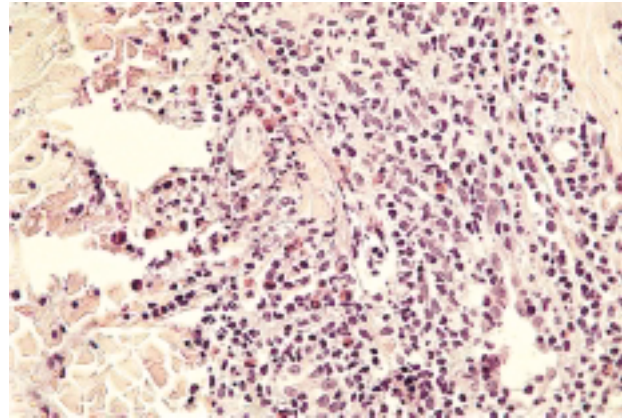


Fig. 7.—Celulitis eosinofílica: figuras «en llama».

fase, o granulomatosa, se produce un aclaramiento central de las lesiones, con persistencia de un borde rosado o violáceo durante semanas⁶³. Las lesiones al curar pueden dejar hiperpigmentación, o incluso atrofia. Generalmente no hay afectación sistémica, aunque se han descrito casos con fiebre o artralgias. Con frecuencia aparece eosinofilia en sangre periférica durante el brote, pero su presencia no es imprescindible para el diagnóstico. Estos episodios pueden repetirse durante años, con períodos de remisión y de exacerbación de duración variable. Este tipo de celulitis puede aparecer a cualquier edad, incluso de forma congénita⁶².

El diagnóstico diferencial del síndrome de Wells incluye, por supuesto, la celulitis bacteriana, pero también puede simular urticarias, eccemas, picaduras de insecto, penfigoide ampoloso o toxicodermias entre otros. El diagnóstico diferencial puede ser mucho más amplio si tenemos en cuenta todas las variedades clínicas que se han descrito de esta entidad^{62, 63}.

Hallazgos histopatológicos

El estudio histopatológico demuestra, en la primera fase o celulítica, un edema en la dermis que está infiltrada por leucocitos, predominantemente eosinófilos, que raramente pueden extenderse a la hipodermis o al músculo. No hay signos de vasculitis. Más tarde, el infiltrado descrito se acompaña de histiocitos y aparecen las características «figuras en llama» compuestas por haces de colágeno degenerado marcadamente eosinófilo rodeadas por un infiltrado granulomatoso (fig. 7). La aparición de las «figuras en llama» se debe al depósito de la proteína básica mayor del eosinófilo en las fibras de colágeno. Aunque se pretendió que estas figuras eran patognomónicas del síndrome de Wells, se han encontrado en otras enfermedades, incluyendo las picaduras de insecto, el penfigoide ampoloso o las parasitosis, entre otras⁶⁴⁻⁶⁷. En la fase de resolución se produce una desaparición gradual de los eosinófilos, con la presencia aún de histiocitos y célu-

las gigantes alrededor de las figuras en llama formando microgranulomas⁶².

Etiopatogenia

Aunque la patogenia de la enfermedad es desconocida, muchos la consideran resultado de una respuesta anómala del eosinófilo ante una serie de factores desencadenantes. Como tales factores desencadenantes se han descrito picaduras de insecto⁶⁵, procesos mieloproliferativos⁶⁷, leucemias, parasitosis y medicamentos⁶⁸ entre otros. De hecho, para algunos autores el síndrome de Wells no constituye una entidad clínica distintiva y lo consideran más bien un patrón de reacción histopatológico común a muchas entidades con eosinofilia tisular⁶⁵. Probablemente deba reservarse este diagnóstico para los casos con los rasgos clínicos típicos, el patrón histopatológico característico y el curso clínico recurrente.

Pronóstico y tratamiento

De los tratamientos empleados, los corticoides orales parecen los más efectivos, aunque existe un riesgo de generar corticodependencia. Otros tratamientos ensayados incluyen la dapsona, los antihistamínicos y los corticoides tópicos, pero su eficacia es difícil de evaluar debido al carácter autoinvolutivo de la enfermedad.

HIPERPLASIA ANGIOLINFOIDE CON EOSINOFILIA

La hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (HALE) es una enfermedad poco frecuente, descrita por primera vez por Wells y Whimster en 1969⁶⁹. Se trata de una entidad que Requena et al⁷⁰ incluyen en el grupo de las hiperplasias vasculares cutáneas. Se ha descrito en la literatura con otras denominaciones, tales como granuloma piogénico atípico⁷¹, angioplasia popular⁷², nódulo infla-

matorio angiomatoso⁷³, proliferación vascular atípica intravenosa⁷⁴, hemangioma histiocitoide⁷⁵ y hemangioma epiteloide⁷⁶. La denominación HALE es la más reconocida en la literatura ya que describe adecuadamente la enfermedad desde el punto de vista histopatológico⁷⁷.

Manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico, la HALE se manifiesta como lesiones papulosas o nodulares, únicas o múltiples, agrupadas, eritematosas y de aspecto angiomatoso (fig. 8)⁷⁸. En una serie amplia de 116 pacientes⁷⁹, los síntomas asociados más frecuentes fueron: picor, dolor, sangrado y pulsaciones. Existe un predominio femenino y las localizaciones más frecuentes son cabeza y cuello⁷⁸. La presencia de adenopatías periféricas, así como eosinofilia y aumento de la IgE en sangre periférica son datos poco frecuentes, siendo, por el contrario, casi constantes en la enfermedad de Kimura⁸⁰, entidad con la que la HALE se había identificado durante mucho tiempo⁸¹⁻⁸⁴.

Hallazgos histopatológicos

El estudio histopatológico se caracteriza por el hallazgo en la dermis y tejido celular subcutáneo de numerosas luces vasculares y un infiltrado linfocitario con abundantes eosinófilos. Las luces vasculares están tapizadas por células endoteliales tumefactas que protruyen hacia la luz con un típico aspecto «en tachuela» (fig. 9) y adoptan, en ocasiones, un aspecto epiteloide o histiocitoide^{80, 81, 83}. El componente inflamatorio que rodea los vasos está constituido por eosinófilos y linfocitos monomorfos que sólo en un 10% de los casos constituyen folículos linfoides.

Inmunoquímicamente las células endoteliales son positivas para el factor VIII y la lecitina *Ulex europaeus-I* y son negativas para lisozima. Ultraestructuralmente



Fig. 8.—Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia: nódulos en cuero cabelludo.

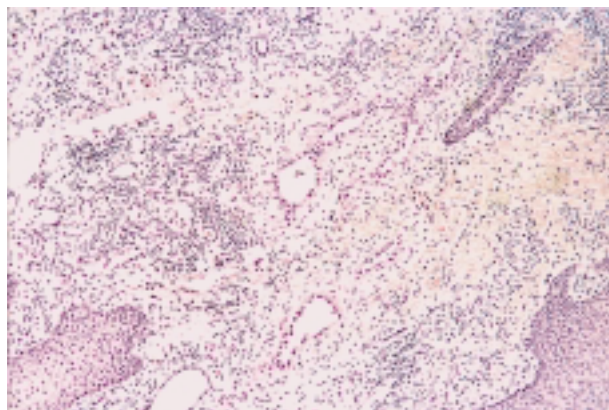


Fig. 9.—Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia: aspecto histológico (endotelios «en tachuela»).

se han comprobado cuerpos de Weil-Palade que confirman la estirpe endotelial de estas células⁷⁷.

Etiopatogenia

Se desconoce la etiología de la HALE. Se han propuesto múltiples hipótesis, como: picaduras por insectos o parásitos⁶⁹, causas infecciosas, mecanismos inmunológicos⁸⁵ o estados de hiperestrogenismo en relación con la toma de anticonceptivos orales y el embarazo⁸⁶.

Una teoría interesante vincula la HALE con malformaciones y *shunts* arteriovenosos (AV) subyacentes, en ocasiones de aparición postraumática. Olsen y Helwing⁷⁹ encontraron *shunt* AV en el 42% de sus pacientes y esta asociación ha sido descrita posteriormente por otros autores⁸⁶⁻⁸⁹. Según esta hipótesis, la isquemia local, originada por el secuestro sanguíneo de la malformación AV, pondría en marcha la cascada renina-angiotensina. De hecho, en pacientes con HALE se ha demostrado la presencia de gránulos de renina en el citoplasma de células que rodean a los vasos^{88, 89}.

Pronóstico y tratamiento

La HALE es una patología benigna, pero su tratamiento es difícil; se muestra resistente a múltiples terapéuticas y las recidivas son un hecho habitual. Entre las distintas modalidades terapéuticas descritas en la literatura se incluyen: corticoides tópicos, intralesionales y orales⁹⁰, pentoxifilina⁹¹, indometacina⁹², curetaje y electrodesecación⁹³, criocirugía⁹⁴, radioterapia⁶⁹, retinoides orales⁹⁵, suspensión de terapia estrogénica⁸⁶ y distintas modalidades de láseres⁹⁶⁻¹⁰⁰. La cirugía amplia y profunda sería el tratamiento de elección para la mayor parte de los autores. Se han publicado trabajos recientes a propósito de buenos resultados con el uso intralesional de interferón alfa 2a¹⁰¹ e interferón alfa 2b¹⁰², quizá útiles en el trata-

miento de lesiones múltiples o de aquellos elementos en que la cirugía presente riesgo de resultados inestéticos.

GRANULOMA FACIAL

El GF, también denominado granuloma facial eosinofílico o granuloma facial con eosinofilia, fue descrito por primera vez en 1945 por Wigley¹⁰³. Su nombre puede llevar a confundir nosológicamente esta entidad con una forma localizada de histiocitosis X llamada granuloma eosinófilo de la piel, con la que inicialmente se agrupó. Fue Lever, en 1950, el primero en establecer la distinción entre estas dos entidades, de las que hoy sabemos que, evidentemente, no tienen ninguna relación entre sí.

El GF es considerado actualmente como una variedad de vasculitis leucocitoclástica localizada, crónica y benigna, no asociada a enfermedad sistémica, y en la que predominan los eosinófilos¹⁰⁵.

Características clínicas

La frecuencia del GF es baja y tiene predilección por afectar a hombres de edad media y raza blanca¹⁰⁶. Clínicamente se caracteriza por la presencia de una o, con menos frecuencia, varias pápulas o placas eritematosas bien delimitadas, de color rojo-pardo o violáceo, de tamaño variable y que en ocasiones pueden presentar telangiectasias y descamación en superficie. Los orificios foliculares son prominentes, lo cual provoca aspecto de «piel de naranja» en la superficie. Las lesiones pueden ser blandas o estar algo infiltradas a la palpación y no tienen tendencia a ulcerarse. Habitualmente son asintomáticas, aunque algunos pacientes refieren picor o sensación de quemazón. En el 10% de los casos pueden acompañarse de una discreta eosinofilia en sangre periférica¹⁰⁶.

Como su nombre indica el GF afecta fundamentalmente a la cara (frente, nariz, mejillas), aunque existen casos de localización extrafacial, con afectación asimétrica de cuero cabelludo, tronco o extremidades¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, e incluso formas diseminadas¹¹⁰. El granuloma facial extrafacial puede aparecer sin las lesiones típicas en la región facial^{108, 111}, aunque esto no es lo más frecuente. Además, se han descritos varios casos de una entidad peculiar denominada «fibrosis eosinofílica angiocéntrica»¹¹² que afecta a las mucosas nasal o laríngea y que parece representar una variante mucosa del GF, con el que en ocasiones puede aparecer asociada¹¹³.

Hallazgos histopatológicos

Los hallazgos histopatológicos son característicos y fundamentales para el diagnóstico de esta enferme-

dad. Se observa un infiltrado denso en la parte alta de la dermis que puede extenderse en profundidad, afectando incluso al tejido celular subcutáneo, y que está separado de la epidermis y de los anejos cutáneos por una banda estrecha de colágeno normal (zona Grenz). Este infiltrado es muy polimorfo y está constituido por eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y, a veces, también por mastocitos.

El número de eosinófilos es variable; si bien frecuentemente constituye la célula predominante, en otras ocasiones su número es escaso. Se han realizado estudios de inmunohistoquímica que han puesto en evidencia la presencia extracelular de proteínas catiónicas de los gránulos de los eosinófilos¹¹⁴, indicando que estas células muchas veces existen, pero al estar «degranuladas» son poco evidentes con la microscopía óptica. La microscopía electrónica sí demuestra la presencia de gran cantidad de eosinófilos, muchas veces con alteraciones estructurales características^{115, 116}.

Los neutrófilos suelen localizarse alrededor de los vasos sanguíneos, donde se observa leucocitoclastia. Los vasos están dilatados y suelen presentar células endoteliales prominentes. Con frecuencia los signos de vasculitis resultan evidentes, con depósito de material fibrinoide eosinófilo alrededor de los vasos. Es habitual encontrar extravasación de hematíes y depósitos de hemosiderina en la dermis, lo que explica el color pardusco de las lesiones. En este sentido, el GF se incluye, junto con el eritema *elevatum et diutinum*, dentro del grupo de las vasculitis leucocitoclásticas crónicas y localizadas^{105, 117, 118}, y es aún motivo de controversia el hecho de que para algunos autores estas dos enfermedades sean diferentes manifestaciones de una misma entidad¹¹⁹. En el infiltrado del eritema *elevatum* predominan los neutrófilos, los eosinófilos son escasos y no suele respetar de forma tan clara una zona libre en la dermis superior. La presencia de ésteres de colesterol en el interior de los histiocitos espumosos, mal denominada coles-terolosis extracelular y típica del eritema *elevatum*, también puede observarse en el granuloma facial. Cuando las lesiones se cronifican, en ambas enfermedades el infiltrado inflamatorio se sustituye por áreas de fibrosis del colágeno que tiende a adoptar una disposición concéntrica o estoriforme alrededor de las paredes vasculares; este patrón histológico se ha denominado «venulitis crónica fibrosante localizada» y en él también se podrían incluir algunos de los denominados pseudotumores inflamatorios, ricos en células plasmáticas¹²⁰.

Los estudios de inmunofluorescencia son poco concluyentes. Se han observado depósitos de IgG, IgA e IgM en la membrana basal de la epidermis y alrededor de las paredes vasculares, donde pueden observarse también depósitos de fibrina¹¹⁷.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida. Se ha involucrado directamente al eosinófilo en la patogenia de esta enfermedad y se ha propuesto la hipótesis de una vasculitis leucocitoclástica crónica inducida por un fenómeno inmunoalérgico similar a la reacción de Arthus y desencadenado por un antígeno desconocido. La reacción antígeno-anticuerpo daría lugar al depósito de inmunoglobulinas y complemento que actuarían como factores quimiotácticos para neutrófilos y eosinófilos¹¹⁷. La liberación de proteínas tóxicas de los gránulos de los eosinófilos desencadenaría la respuesta inflamatoria¹¹⁴. También se ha sugerido el posible papel de la exposición solar, ya que las lesiones casi siempre aparecen en zonas fotoexpuestas y en pacientes de raza blanca.

Pronóstico y tratamiento

Se trata de un cuadro benigno que no se asocia a enfermedades sistémicas. Sin embargo, las lesiones del GF son de curso crónico y pueden crecer de forma progresiva hasta tener varios centímetros de tamaño. Sólo excepcionalmente regresan de forma espontánea.

Suelen ser resistentes a la mayor parte de los tratamientos, con gran tendencia a la recidiva, pero quizás la crioterapia y los corticoides intralesionales deban considerarse como las primeras alternativas terapéuticas¹²¹. La extirpación quirúrgica puede ser una alternativa, pero las lesiones tienen tendencia a recurrir. Se han comunicado recientemente resultados satisfactorios con el láser de colorante pulsado¹²². Igualmente se ha utilizado en su tratamiento la dapsona^{123, 124}, así como también los antipalúdicos, la colchicina y clofacimina¹²⁵, con resultados variables¹⁰⁶.

DERMATOSIS EOSINOFÍLICAS MUCOCUTÁNEAS AUTOINVOLUTIVAS

Dentro de este apartado se revisan, de manera conjunta, tres entidades: la úlcera eosinofílica de la mucosa oral, proceso bien conocido y referido con cierta frecuencia en la literatura, y otras dos patologías excepcionalmente mencionadas: el granuloma eosinofílico pseudotumoral de Kuske y la nodulosis eosinofílica transitoria. Estas tres patologías tienen en común el carácter clínico-evolutivo benigno y autorresolutivo de las lesiones, además del predominio histológico del eosinófilo entre las células que componen el infiltrado inflamatorio hallado en la dermis.

Úlcera eosinofílica de la mucosa oral

La UE es una lesión poco frecuente que se localiza generalmente en la lengua y que debería estar pre-

sente siempre entre los diagnósticos diferenciales de las lesiones ulcerosas de la mucosa oral. La descripción clínica inicial fue realizada por Riga en 1881, e histológicamente fue caracterizada por Fede en 1890. Se ha publicado en la literatura con distintos nombres, como enfermedad de Riga-Fede en niños¹²⁶, granuloma traumático de la lengua¹²⁷ y granuloma eosinofílico de la lengua¹²⁸ entre otros.

Manifestaciones clínicas

La incidencia de la UE se distribuye por igual en ambos sexos¹²⁹ o es ligeramente más frecuente en mujeres según alguna serie¹³⁰. Se diagnostica a cualquier edad, aunque hay un pico de incidencia entre la cuarta y sexta décadas de la vida¹³¹⁻¹³³. La localización más frecuente es la lengua (fig. 10), pero también se ha descrito en otras localizaciones como labios, mucosa bucal, encías y paladar^{131, 134}. Generalmente es una lesión única, pero hay casos múltiples y recurrentes^{129, 130, 135, 136}. Clínicamente se trata de una úlcera de 1 a 2 cm de diámetro con los bordes indurados, asintomática o extremadamente dolorosa¹³⁵, de días o escasas semanas de evolución. Más raramente puede manifestarse como una simple induración mucosa^{129, 130, 137}.

Hallazgos histopatológicos

Los hallazgos del examen histológico son muy característicos. Se observa una zona ulcerada de la mucosa cubierta por una capa de exudado fibrinoide con detritus celulares (fig. 11). En la base de la úlcera hay tejido de granulación, con incremento en el número de capilares con células endoteliales prominentes. En los bordes de la úlcera el epitelio aparece hiperplásico. La submucosa está ocupada por un infiltrado difuso compuesto fundamentalmente por eosinófilos y, en cantidad variable, por linfocitos, plasmocitos e histiocitos. El infiltrado con predominio de eosinófilos llega hasta el plano muscular (fig. 12) y las fibras mus-



Fig. 10.—Úlcera eosinofílica de la lengua.

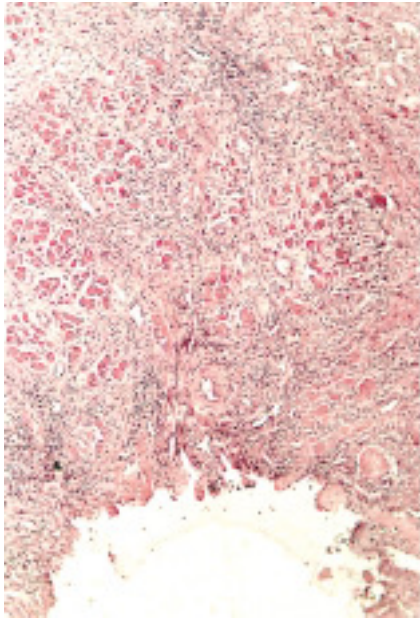


Fig. 11.—Úlcera eosinofílica: aspecto histológico. Cortesía de la doctora Emilia Fernández (Salamanca).

culares aparecen edematosas y con alteraciones degenerativas^{127, 131, 134, 138}. Hay autores que han descrito la presencia asociada de vasculitis leucocitoclástica¹³⁸.

Etiopatogenia

La etiopatogenia de la UE es desconocida. El factor traumático ha sido reiteradamente considerado como la etiología de esta afección. Braskar y Lilly¹²⁷

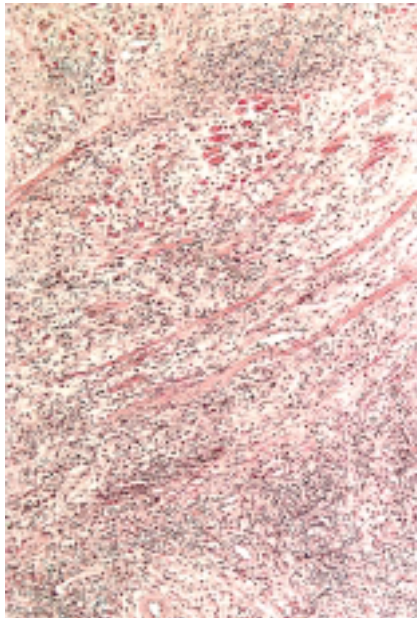


Fig. 12.—Úlcera eosinofílica: aspecto histológico. Cortesía de la doctora Emilia Fernández (Salamanca).

demonstraron que se desarrollaba una lesión histológicamente similar en la lengua de ratas albinas mediante traumatismos repetidos. Hay autores en desacuerdo^{129, 139}, pues en algunas series sólo se encontraron antecedentes traumáticos en el 30%-47% de los casos y no hubo claros antecedentes traumáticos en las lesiones recurrentes.

Se ha demostrado mediante tinciones inmunohistoquímicas^{130, 140} que el infiltrado linfocítico de la UE está compuesto predominantemente por células T y que son abundantes las células T antígenoespecíficas. Estos hallazgos sugieren que la inmunidad celular desempeña un papel importante en la patogenia de la UE. Los linfocitos T activados producen linfocinas como la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) que favorecen la adhesión de los eosinófilos al endotelio vascular y actúan como agentes quimiotácticos para los mismos. Hay trabajos recientes que describen la UE en aparente relación con la toma de medicamentos^{141, 142}, lo cual sugiere posibles etiologías diferentes al traumatismo local.

Pronóstico y tratamiento

Los casos publicados inicialmente fueron tratados con extirpación parcial o completa, electrocoagulación, criocirugía, infiltración con corticoides o radioterapia^{127, 134, 141}. Sin embargo, en los últimos años se desaconseja todo tratamiento, teniendo en cuenta que la úlcera es benigna y en cuestión de semanas o meses evoluciona hacia la resolución de manera espontánea.

Granuloma eosinofílico pseudotumoral de la piel de Kuske

Esta lesión fue descrita por Kuske en 1952¹⁴³ en un paciente adulto con una tumoración de aspecto peculiar en el dorso de la mano, cuya etiología no pudo determinarse y que se resolvió espontáneamente. El estudio microscópico de la biopsia demostró un infiltrado denso en la dermis con histiocitos, linfocitos y abundantes eosinófilos entre haces engrosados de colágeno. Kuske denominó esta lesión, de forma descriptiva, como granuloma eosinofílico pseudotumoral de la piel.

En la búsqueda bibliográfica sólo hemos encontrado otro trabajo reciente en el que se describe la misma entidad¹⁴⁴. Se trata de un paciente adulto con dos lesiones tumorales que se resolvieron espontáneamente en varias semanas y con un estudio histológico superponible al definido. Los autores de este último trabajo¹⁴⁴ proponen una serie de criterios clínicos (tumor cutáneo firme sugerente de malignidad, regresión espontánea en meses, no precedido de enfermedad infecciosa) e histológicos (infiltrados dérmicos superficiales y profundos constituidos por eosinófilos, neutrófilos, e histiocitos epitelioides y espu-

mosos, focos de necrosis con polvillo nuclear y tinciones negativas para bacterias, micobacterias y hongos) para el diagnóstico de esta entidad.

Nodulosis eosinofílica transitoria

La nodulosis eosinofílica transitoria (NET) ha sido referida en la literatura francesa en sólo dos trabajos^{145,146}. Se ha descrito en edades infantiles y consiste en la aparición de múltiples nódulos en distintas partes del cuerpo, acompañados de pequeñas adenopatías, sin otra sintomatología acompañante. En un ejemplo¹⁴⁶ las lesiones cutáneas estaban precedidas de un proceso infeccioso de vías respiratorias. Las lesiones se resolvieron espontáneamente en el curso de tres semanas. El estudio histológico mostró un infiltrado inflamatorio localizado en la dermis con predominio de eosinófilos¹⁴⁵, en lo esencial superponible a la lesión descrita por Kuske¹⁴³.

Por tanto, estas tres entidades (UE, pseudotumor de Kuske y NET) tienen en común muchos aspectos: una clínica similar, con lesiones nodulares únicas (UE) o múltiples (NET), que en el caso de la UE tienden a la ulceración, una evolución clínica benigna con tendencia a la resolución espontánea en el curso de semanas, y una etiopatogenia aún por determinar. Los hallazgos histológicos en las tres entidades son también similares: infiltrados densos dérmicos con predominio de eosinófilos. Todas estas similitudes llevan a interpretar que, posiblemente, se trata de distintos aspectos clínicos dentro del espectro de una misma enfermedad¹⁴⁴, es decir, manifestaciones mucocutáneas reactivas similares ante distintos estímulos, como traumatismos o antígenos infecciosos o tumorales. No obstante, resulta atrevido sacar conclusiones, dado el escaso número de publicaciones acerca de unas patologías de las que, por tanto, quedan muchas incógnitas por resolver.

PAPULOERITRODERMIA

En 1984, Ofuji¹⁴⁷ delimitó magistralmente un nuevo cuadro clínico al que denominó papuloeritrodermia (PE). Publicaciones posteriores han confirmado la individualidad clínica de un proceso cuya observación no resulta excepcional¹⁴⁸.

Características clínicas

El diagnóstico de PE se establece, esencialmente, en función de criterios clínicos. Se trata de pacientes en edades medias o avanzadas de la vida, preferentemente hombres, con una dermatosis pruriginosa de evolución crónica. La erupción está constituida por pápulas liquenoides, aplanadas, de contorno cuadrangular, color rojo apagado a marrón, acompañadas por otras áreas más difusas, de aspecto eritrodérmico, resultantes de la confluencia de las zonas papulosas. El proceso afecta a la mayor parte de la superficie cutánea a excepción de la cara. La característica macroscópica que constituye el auténtico signo clínico definitorio de la enfermedad reside en el peculiar patrón de distribución de la erupción: la dermatosis respeta las zonas de presión como axilas, ingles, flexuras antecubital y poplíteas, así como los pequeños pliegues de flexión posicional en la piel abdominal (fig. 13), lo cual se ha referido con el descriptivo término de «signo de la tumbona» (*deck chair sign*)^{149,150}.

Los hallazgos histológicos resultan poco característicos. Se observa, en la dermis papilar y media, la existencia de infiltrados linfocitarios perivasculares con abundantes eosinófilos. Es posible algún grado de exocitosis linfocitaria hacia la epidermis y cierto pleomorfismo celular en los infiltrados linfocitarios dérmicos¹⁵¹.

Hallazgos histopatológicos

Los hallazgos histológicos resultan poco característicos. Se observa, en la dermis papilar y media, la existencia de infiltrados linfocitarios perivasculares con abundantes eosinófilos. Es posible algún grado de exocitosis linfocitaria hacia la epidermis y cierto pleomorfismo celular en los infiltrados linfocitarios dérmicos¹⁵¹.

Etiopatogenia

El lugar nosológico que, definitivamente, habrá de ocupar la PE aún está por definir. Algunos autores han interpretado este proceso como una reacción de hipersensibilidad hacia algún antígeno no identificado¹⁵¹⁻¹⁵³. El respeto de las áreas de presión y los pliegues cutáneos resultaría de una oclusión vascular funcional que impediría, localmente, la expresión clínica del brazo eferente de la respuesta inmune¹⁵². Se ha especulado con que la PE pudiera representar una



Fig. 13.—Papuloeritrodermia: «signo de la tumbona».

variante infrecuente de dermatitis atópica en sujetos ancianos¹⁵². Por otra parte, la ocasional semejanza clínica con el síndrome de Löffler¹⁵⁴, o la existencia de eosinofilia tisular (piel, médula ósea) y aumento de la IgE sérica¹⁵⁵⁻¹⁵⁸, han justificado que la PE se haya contemplado, en alguna ocasión, como expresión clínica peculiar de un síndrome hipereosinofílico¹⁵⁹. Se han referido ejemplos aislados de asociación, quizá sin relación patogénica alguna, de PE con síndrome de inmunodeficiencia adquirida¹⁶⁰, tiña del cuerpo¹⁶¹ o dermatitis de contacto a perfumes¹⁶².

En algunos trabajos^{154, 163} se describe la evolución en el tiempo de la PE hacia un linfoma T periférico primario cutáneo. Éste podría ser el resultado final bien de la complicación tardía de una dermatosis primitivamente inflamatoria, bien de la evolución de una erupción de carácter prelinfomatoso desde el comienzo.

Existen trabajos en los que se recoge la asociación de PE con algún tipo de malignidad, visceral o hematológica. Así se ha relacionado con linfoma B, linfoma T, cáncer gástrico, cáncer de pulmón¹⁶⁴ o leucemia mielomonocítica crónica¹⁶⁵. El escaso número de referencias y lo reciente de su descripción no permiten asegurar si la relación de la dermatosis con la enfermedad maligna interna cumple los requisitos que se han propuesto para definir un auténtico síndrome cutáneo paraneoplásico¹⁶⁵.

Pronóstico y tratamiento

La aparente variedad de patologías subyacentes a la PE parece favorecer la hipótesis de que se trata de un patrón de expresión clínica (un síndrome) que pueden adoptar diferentes enfermedades inflamatorias o linfoproliferativas en la piel^{166, 167}. La naturaleza de la PE no sería más específica que la de las formas clínicas habituales de eritrodermia y, como éstas, podría ser manifestación de cuadros de hipersensibilidad, erupciones prelinfomatosas o malignidad interna¹⁶⁸. Por tanto, tras un diagnóstico de PE, los pacientes deberán someterse a procedimientos de diagnóstico y tratamiento análogos a los recomendados en otros tipos clínicos de eritrodermia^{169, 170}.

DERMATITIS EOSINOFÍLICA PAQUIDÉRMICA

Sobre esta rara enfermedad, descrita por Jacyk en 1996, sólo existe una referencia en la literatura médica¹⁷¹. En ella se recoge la observación de tres mujeres sudafricanas jóvenes, con una erupción generalizada de pápulas pruriginosas en el seno de una piel con un engrosamiento semejante al de una dermatitis atópica intensa. Presentaban, además, hipertrofia genital marcada y una eosinofilia intensa y persistente en sangre periférica. Desde el punto de

vista histológico se encontró un infiltrado inflamatorio dérmico con predominio de eosinófilos, fibrosis dérmica y cierto grado de proliferación vascular. Todos los casos respondieron favorablemente al tratamiento con dapsona y prednisolona.

BIBLIOGRAFÍA

- Vignon-Pennamen MD, Wallach D. Cutaneous manifestations of neutrophilic disease. A study of seven cases. *Dermatologica* 1991;183:255-64.
- Rodríguez-Díaz E, Morán Estefanía M, Armijo M. Dermatitis neutrofilicas (y II). *Actas Dermosifiliogr* 1995;86: 135-43.
- Holland SM. Regulación de la producción y la activación de neutrófilos, eosinófilos y basófilos. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editores. *Dermatología en medicina general*. 5.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 429-437.
- Domachowske JB, RosenBerg HF. Eosinophils inhibit retroviral transduction of human target cells by a ribonuclease-dependent mechanism. *J Leuk Biol* 1997;62:362-4.
- Dubost-Brama A, Dubucquoi S, Capron M, Delaporte E. Peau et éosinophilie. *Encycl Méd Chir, Dermatologie* 2000;98-705-A-10. p. 13.
- Leiferman KM. Enfermedades eosinofílicas cutáneas. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editores. *Dermatología en medicina general*. 5.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 1186-96.
- Ise S, Ofuji S. Subcorneal pustular dermatosis: a follicular variant? *Arch Dermatol* 1965;92:169-71.
- Ofuji S, Ogino A, Horio T, Ohseko T, Ueara M. Eosinophilic pustular folliculitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1970; 50:195-203.
- Ishibashi A, Nishiyama Y, Miyata C, Chujo T. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji). *Dermatologica* 1974;149:240-7.
- De Dulanto F, Armijo M, Díaz Flores L, Camacho F, Ocaña J, Sánchez Muros J, Naranjo R. Folliculitis pustulosa eosinofílica (síndrome de Ofuji). *Med Cutan Ibero Lat Am* 1977;5:323-30.
- Ofuji S. Eosinophilic pustular folliculitis. *Dermatologica* 1987;174:53-6.
- Toribio J, Pérez-Oliva N, Tejerina JA, Quiñones PA. Folliculitis pustulosa eosinofílica (Ofuji). *Actas Dermosifiliogr* 1980;71:309-12.
- Gallego Valdés MA, Oñate MJ, Gil Martín R, Vanaclocha F, Iglesias Díez L. Folliculitis pustulosa eosinofílica (síndrome de Ofuji). *Actas Dermosifiliogr* 1987;78:1-5.
- Camacho F. Eosinophilic pustular folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:686-8.
- Holst R. Eosinophilic pustular folliculitis: report of an european case. *Br J Dermatol* 1976;95:661-4.
- Saruta T, Nakamizo Y. Eosinophilic pustular folliculitis: particularly with reference to lesions on the palm of the hand and sole of the foot. *J Dermatol* 1980;7:239-46.
- Takematsu H, Nakamura K, Igarashi M, Tagami H. Eosinophilic pustular folliculitis. Report of two cases with a review of the Japanese literature. *Arch Dermatol* 1985; 121: 917-20.

18. Orfanos CE, Sterry W. Sterile eosinophile pustulose. *Dermatologica* 1978;157:193-205.
19. González Fernández AF, Velasco Alonso J. Folliculitis pustulosa eosinofílica (síndrome de Ofuji). *Actas Dermosifiliogr* 1993;84:439-43.
20. Moritz DL, Elmetts CA. Eosinophilic pustular folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:903-7.
21. Cutler TP. Eosinophilic pustular folliculitis. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:327-32.
22. Basarab T, Jones RR. Ofuji's disease with unusual histological features. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:67-71.
23. Buezo GF, Fraga J, Abajo P, Ríos L, Daudén E, García-Díez A. HIV-Associated eosinophilic folliculitis and follicular mucinosis. *Dermatology* 1998;197:178-80.
24. Teraki Y, Konohana I, Shiohara T, Nagashima M, Nishikawa T. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease). Immunohistochemical analysis. *Arch Dermatol* 1993;129:1015-9.
25. Andreano JM, Kantor GR, Bergfeld WF, Tuthill RJ, Taylor JS. Eosinophilic cellulitis and eosinophilic pustular folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:934-6.
26. Takematsu H, Tagami H. Eosinophilic pustular folliculitis. Studies on possible chemotactic factors involved in the formation of pustules. *Br J Dermatol* 1986;114:209-15.
27. Haupt HM, Stern JB, Weber ChB. Eosinophilic pustular folliculitis: fungal folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1012-4.
28. Kuo TT, Chen SY, Chan HL. Tinea infection histologically simulating eosinophilic pustular folliculitis. *J Cutan Pathol* 1986;13:118-22.
29. Brenner S, Wolf R, Ophir J. Eosinophilic pustular folliculitis: a sterile folliculitis of unknown cause? *J Am Acad Dermatol* 1994;31:210-2.
30. Czarnetzki BM, Springorum M. Larva migrans with eosinophilic papular folliculitis. *Dermatologica* 1982;164:36-40.
31. Veraldi S, Ferrante P, Mancuso R, Gianotti R, Caputo R. Evidence of retroviral involvement in an Italian patient with Ofuji's disease. *Dermatology* 1999;198:86-9.
32. Soeprono FF, Schinella RA. Eosinophilic pustular folliculitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:1020-2.
33. Rosenthal D, LeBoit PhE, Klumpp L, Berger TG. Human immunodeficiency virus-associated eosinophilic folliculitis. *Arch Dermatol* 1991;127:206-9.
34. Lucky AW, Esterly NB, Heskell N, Krafchik BR, Solomon LM. Eosinophilic pustular folliculitis in infancy. *Pediatric Dermatol* 1984;1:202-6.
35. Magro CM, Crowson AN. Eosinophilic pustular follicular reaction: a paradigm of immune dysregulation. *Int J Dermatol* 1994;33:172-8.
36. Patrizi A, Di Lernia V, Neri I, Gherlinzoni F. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease) and non-Hodgkin lymphoma. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;72:146-7.
37. Catovsky D, Bernasconi C, Verdonck P, Postma A, Hovs J, van der Does-van den Berg A, et al. The association of eosinophilia with lymphoblastic leukaemia or lymphoma: a study of seven patients. *Br J Haematol* 1980;45:523-34.
38. Jang KA, Chung ST, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease) in myelodysplastic syndrome. *J Dermatol* 1998;25:742-6.
39. Roger H, Souteyrand P, Bignon YI, Fonk Y, Plagne R, Fournier JR. Pustulose folliculaire a éosinophiles révélant un lymphome T de haut degré de malignité rapidement fatal. *Ann Dermatol Venereol* 1988;115:1209-12.
40. Lambert J, Berneman Z, Dockx P, Stevens W, Van Marck E. Eosinophilic pustular folliculitis and B-cell chronic lymphatic leukaemia. *Dermatology* 1994;189(Suppl 2):58-9.
41. Bull RH, Harland CA, Fallowfield ME, Mortimer PS. Eosinophilic folliculitis: a self-limiting illness in patients being treated for haematological malignancy. *Br J Dermatol* 1993;129:178-82.
42. Teraki Y, Imanishi K, Shiohara T. Ofuji's disease and cytokines: remission of eosinophilic pustular folliculitis associated with increased serum concentrations of interferon gamma. *Dermatology* 1996;192:16-8.
43. Clerici M, Shearer GM. A Th1 to Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today* 1993;14:107-15.
44. Nunzi E, Parodi A, Rebora A. Ofuji's disease: high circulating titers of IgG and IgM directed to basall cell cytoplasm. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:268-73.
45. Vakilzadeh F, Suter L, Knop J, Macher E. Eosinophilic pustulosis with pemphigus-like antibody. *Dermatologica* 1981;162: 265-72.
46. Harris DW, Ostlere L, Buckley C, Johnson M, Rustin MH. Eosinophilic pustular folliculitis in an HIV-positive man: response to cetirizine. *Br J Dermatol* 1992;126:392-4.
47. Mazuecos J, Rodríguez Pichardo A, Sánchez Pedreño P, Camacho F. Folliculitis pustulosa eosinofílica (enfermedad de Ofuji). *Actas Dermosifiliogr* 1988;5:417-21.
48. Steffen C. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease) with response to dapsone therapy. *Arch Dermatol* 1985;121:921-3.
49. Kato H. Eosinophilic pustular folliculitis treated with indomethacin. *Dermatologica* 1989;179:217-23.
50. Lee ML, Tham SN, Ng SK. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease) with response to indomethacin. *Dermatology* 1993;186:210-2.
51. Berbis P, Jancovici E, Lebreuil G, Benderitter Th, Dubertret L, Privat Y. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): efficacy of isotretinoin. *Dermatologica* 1989;179: 214-6.
52. Dubost-Brama A, Delaporte E, Catteau B, Warembourg A, Piette F, Bergoend H. Ofuji's eosinophilic pustular folliculitis. Efficacy of acitretin. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124:540-3.
53. Bergoend H. Folliculite pustuleuse a eosinophiles d'Ofuji. Efficacite de l'acitretine. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124:540-3.
54. Porneuf M, Guillot B, Barneon G, Guillou JJ. Eosinophilic pustular folliculitis responding to UVB therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:259-60.
55. Taniguchi S, Tsuruta D, Hamada T. Eosinophilic pustular folliculitis responding to cyclosporin. *Br J Dermatol* 1994; 131:736-8.
56. Fushimi M, Tokura Y, Sachi Y. Eosinophilic pustular folliculitis effectively treated with recombinant interferon-gamma: suppression of mRNA expression of interleukin 5 in peripheral blood mononuclear cells. *Br J Dermatol* 1996;134:766-72.
57. Mohr C, Schutte B, Hildebrand A, Luger TA, Kolde G. Eosinophilic pustular folliculitis: successful treatment with interferon alpha 2b. *Dermatology* 1995;191:257-9.

58. Rodríguez-Díaz E, Junquera Llaneza ML, Nosti Martínez MD, Barrio Fuertes A, Prado D'Almeida L, Martínez Merino A. Folliculitis pustulosa eosinofílica (enfermedad de Ofuji). Respuesta al interferón alfa 2b. *Actas Dermosifiliogr* 2001; 92:233-8.
59. Ishiguro N, Shishido E, Okamoto R, Igarashi Y, Yamada M, Kawashima M. Ofuji's disease: a report on 20 patients with clinical and histopathologic análisis. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:827-33.
60. Nunzi E, Parodi A, Rebora A. Ofuji's disease: a follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:107.
61. Wells GC. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971;57:46-56.
62. Garty B, Feinmesser M, David M, Gayer S, Danon YL. Congenital Wells Syndrome. *Pediatr Dermatol* 1997; 14:312-5.
63. Anderson CR, Jenkins D, Tron V, Prendiville JS. Wells' syndrome in childhood: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:857-64.
64. Wood C, Miller AC, Jacobs A, Hart R, Nickloff BJ. Eosinophilic infiltration with flame figures, a distinctive reaction seen in Wells' syndrome and other diseases. *Am J Dermatopathol* 1986;8:186-93.
65. Schorr WF, Tauscheck AL, Dickson KB, Melski JW. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): histologic and clinical features in arthropod bite reactions. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:1043-9.
66. Weiss G, Shemer A, Confino Y, Kaplan B, Trau H. Wells' syndrome: report of a case and review of the literature. *Int J Dermatol* 2001;40:148-52.
67. Consigny S, Courville PH, Young P, Richard CH, Gauthier V, Maillard V, et al. Formes anatomocliniques du syndrome de Wells. *Ann Dermatol Venerol* 2001;128:213-6.
68. Seçkin D, Demirhan B. Drugs and Well's syndrome: a possible causal relationship? *Int J Dermatol* 2001;40:133-52.
69. Wells GC, Whimster IW. Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br J Dermatol* 1969;81:1-15.
70. Requena L, Sanguaza OP. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations and dilatation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(4):523-49.
71. Peterson WC Jr, Fusaro RM, Goltz RW. Atypical pyogenic granuloma: a case of benign hemangioendotheliosis. *Arch Dermatol* 1964;90:197-201.
72. Wilson-Jones E, Marks R. Papular angioplasia. Vascular papules of face and scalp simulating malignant vascular tumors. *Arch Dermatol* 1970;102:422-7.
73. Wilson-Jones E, Bleehen SS. Inflammatory angiomatous nodules with abnormal blood vessels occurring about the ears and scalp (pseudo or atypical pyogenic granuloma). *Br J Dermatol* 1964;90:197-201.
74. Rosai J, Akerman LR. Intravenous atypical vascular proliferation: a cutaneous lesion simulating a malignant blood vessel tumor. *Arch Dermatol* 1974;109:714-7.
75. Rosai J, Gold J, Landry R. The histiocytoid hemangiomas. A unifying concept embracing several previously described entities of skin, soft tissue, large vessels, bone, and heart. *Hum Pathol* 1979;10:707-30.
76. Fetsch JF, Weiss SW. Observations concerning the pathogenesis of epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia). *Mod Pathol* 1991;4:449-55.
77. Requena L, Sanguaza OP. Cutaneous vascular proliferations. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:887-919.
78. Henry PG, Burnett JW. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Arch Dermatol* 1978;114:1168-72.
79. Olsen TG, Helwing EB. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:781-96.
80. Soo II Chun, Hye Goo Ji. Kimure's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: Clinical and histopathologic differences. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:954-8.
81. Chan JKC, Hui PK, Ng CS, Yuen NWF, Kung ITM, Gwi E. Epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia) and Kimura's disease in Chinese. *Histopathology* 1989;15:557-74.
82. Googe PB, Harris NL, Mihm MC Jr. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two distinct histopathological entities. *J Cutan Pathol* 1987;14:263-71.
83. Kuo TT, Shih LY, Chan HL. Kimura's disease: involvement of regional lymph nodes and distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:843-54.
84. Urabe A, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Epithelioid hemangioma versus Kimura's disease: a comparative clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 1987;11:758-66.
85. Grimwood R, Swinchart JM, Aeling JL. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Arch Dermatol* 1979;115: 205-7.
86. Moy RL, Luftman DB, Nguyen QH, Amenta JS. Estrogen receptors and response to sex hormones in angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Arch Dermatol* 1992;128:825-8.
87. Moesner J, Pallesen R, Sorensen B. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (Kimura's disease): a case with dermal lesions in the knee region and a popliteal arteriovenous fistula. *Arch Dermatol* 1981;117:650-3.
88. Fernández LA, Olsen TG, Barwick KW, Sanders M, Kaliszewski C, Inagami T. Renin in angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: its possible effect on vascular proliferation. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:1131-5.
89. Onishi Y, Ohara K. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia associated with arteriovenous malformation: a clinicopathological correlation with angiography and serial estimation of serum levels of renin, eosinophil cationic protein and interleukins. *Br J Dermatol* 1999;140: 1153-6.
90. Nelson DA, Jarrat M. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Pediatr Dermatol* 1984;210-4.
91. Person JR. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia may respond to pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:117-8.
92. Nomura K, Sasaki C, Murai T, Mitsuhashi Y, Sato S. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: successful treatment with indomethacin farnesil. *Br J Dermatol* 1996; 134:178-92.
93. Burrall BA, Barr RJ, King DF. Cutaneous histiocytoid hemangioma. *Arch Dermatol* 1982;118:166-70.
94. Baler GR. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *J Dermatol Surg Oncol* 1981;7:229-34.
95. Oh CW, Kim KH. Is angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia a benign vascular tumor? A case improved with oral isotretinoin. *Dermatology* 1998;197:189-91.
96. Pasyk KA, Elsenety EN, Schelbert EB. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia acquired port-wine stain-like lesions: attempt at treatment with the argon laser. *Head Neck Surg* 1988;10:269-79.

97. Hazen PG, Carney JF, Evangelista E. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: removed with carbon dioxide laser in a patient on chronic oral anticoagulants. *Cutis* 1989;44:147-50.
98. Fosko SW, Glaser DA, Rogers CJ. Eradication of angiolymphoid hyperplasia with Eosinophilia by copper Vapor Laser. *Arch Dermatol* 2001;137:863-5.
99. Rohrer TE, Allan AE. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia successful treated with a long pulsed tunable dye laser. *Dermatol Surg* 2000;26:211-4.
100. Lertzman BH, Mc Meekin T, Gasperi AA. Pulsed dye laser treatment of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia lesions. *Arch Dermatol* 1997;133:920-1.
101. Shenefelt PD, Rinker M, Caradona S. A case of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia treated with intraleisional interferon alfa-2a. *Arch Dermatol* 2000; 136:837-9.
102. Rampini P, Semino M, Drago F, Rampini E. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: succesful treatment with interferon alpha 2b. *Dermatology* 2001;202:343.
103. Wigley JEM. Sarcoid of Boeck? Eosinophilic granuloma? *Br J Dermatol* 1945;57:68-9.
104. Lever WF, Leeper RW. Eosinophilic granuloma of the skin: report of cases representing two different diseases described as eosinophilic granuloma. *Arch Derm Syph* 1950; 62:85-96.
105. Puig L, Vidal D, Gilaberte M, Taberner R, Alomar A. Vasculitis. *Actas Dermosifiliogr* 2000;91:249-64.
106. Perrin C, Lacour JP, Michiels JF, Grisoni P, Ortonne JP. Granulome facial. *Ann Dermatol Venereol* 1992;119:509-16.
107. Inanir I, Alvir Y. Granuloma faciale with extrafaciale lesions. *Br J Dermatol* 2001;145:360-2.
108. Kavanagh GNL, McLaren KNL, Hunter JA. Extensive extrafacial granuloma faciale of the scalp. *Br J Dermatol* 1996; 134:595-6.
109. Roustan G, Sánchez E, Salas G, Simon A. Granuloma faciale with extrafacial lesions. *Dermatology* 1999;198:79-82.
110. Rusin LJ, Dubin HV, Taylor WB. Disseminated granuloma faciale. *Arch Dermatol* 1976;112:1575-7.
111. Castano E, Segurado A, Iglesias L, López-Ríos F, Rodríguez Peralto JJ. Granuloma faciale entirely in an extrafacial location. *Br J Dermatol* 1997;136:978-9.
112. Roberts PF, McCann BG. Eosinophilic angicentric fibrosis of the upper respiratory tract: a mucosal variant of granuloma faciale? A report of three cases. *Histopathology* 1985;9:1217-25.
113. Burns BV, Roberts PF, De Carpentier J, Zarod AP. Eosinophilic angicentric fibrosis affecting the nasal cavity. A mucosal variant of the skin lesion granuloma faciale. *J Laryngol Otol* 2001;115:223-6.
114. Selvaag E, Roald B. Immunohistochemical findings in granuloma faciale. The role of eosinophilic granulocytes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:517-8.
115. Vicente V, Sánchez-Pedreno P, Rodríguez J. Granuloma faciale: an ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol* 1998; 22:135-40.
116. Schintzler L, Verret JL, Schubert B. Granuloma faciale: ultrastructural study of three cases. *J Cutan Pathol* 1977;4: 123-33.
117. Nieboer C, Kalsbeek GL. Inmunofluorescence studies in granuloma eosinophilicum faciale. *J Cutan Pathol* 1978;5: 68-75.
118. Jennette CJ, Milling DM, Falk RJ. Vasculitis affecting the skin. A review. *Arch Dermatol* 1994;130:899-906.
119. LeBoit PE. Granuloma faciale: a diagnosis deserving of dignity. *Am J Dermatopathol* 2002; 24:440-3.
120. Carlson JA, Leboit PE. Localized chronic fibrosing vasculitis of the skin: an inflammatory reaction that occurs in settings other than erythema elevatum diutinum and granuloma faciale. *Am J Surg Pathol* 1997;21:698-705.
121. Dowlati B, Firooz A, Dowlati Y. Granuloma faciale: successful treatment of nine cases with a combination of cryotherapy and intralesional corticosteroid injection. *Int J Dermatol* 1997;36:548-51.
122. Chatrath V, Rohrer TE. Granuloma faciale successfully treated with long-pulsed tunable dye laser. *Dermatol Surg* 2002;28:527-9.
123. Van de Kerkhof PC. On the efficacy of dapsone in granuloma faciale. *Acta Derm Venereol* 1994;74:61-2.
124. Anderson CR. Dapsone in granuloma faciale. *Lancet* 1975; 1:642.
125. Gómez de la Fuente E, del Río R, Rodríguez M, Guerra A, Rodríguez-Peralto JL, Iglesias L. Granuloma faciale mimicking rhinophyma: response to clofazimine. *Acta Derm Venereol* 2000;80:144.
126. Eichenfield LF, Honig PJ, Nelson L. Traumatic granuloma of the tongue (Riga-Fede disease): association with familial dysautonomia. *J Pediatrics* 1990;116:742-4.
127. Bhaskar SN, Lilly GE. Traumatic granuloma of the tongue (human and experimental). *Oral Surg Med Oral Pathol* 1964;18:206-18.
128. Welborn JF. Eosinophilic granuloma of the tongue: report of a case. *J Oral Surg* 1966;24:176-9.
129. Elzay RP. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia (Riga-Fede disease and traumatic eosinophilic granuloma). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55:497-506.
130. El-Mofty SK, Swanson PE, Wick MR, Miller AS. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa. Report of 38 new cases with immunohistochemical observations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:716-22.
131. Shapiro L, Juhlin EA. Eosinophilic ulcer of the tongue: report of two cases and review of the literature. *Dermatologica* 1970;140:242-50.
132. Labandeira J, Peteiro C, Toribio J. Traumatic eosinophilic ulcer of the oral mucosa: a misdiagnosed entity. *Cutis* 1996;57:349-51.
133. Rodríguez TA, Villa RE, Ciancio de Rodríguez SAA, Torres Cortijo A. Úlcera eosinofílica de la lengua. Papel etiopatogénico del eosinófilo. *Med Cut Ibero Lat Am* 1990;18: 201-5.
134. Tornes K, Bang G. Traumatic eosinophilic granuloma of the gingiva. *Oral Surg* 1974;38:99-102.
135. Vélez A, Alamillos FJ, Dean A, Rodas J, Acosta A. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: report of a recurrent case on the tongue. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:154-6.
136. Lombardi T, Kuffer R, Samson J. Eosinophilic ulceration of the oral mucosa. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993;22:366-7.
137. Mezei MM, Tron VA, Stewart WD, Rivers JK. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:734-40.

138. Borroni G, Pericoli R, Gabba P, Rosso R, Rabbiosi G. Eosinophilic ulcers of the tongue. *J Cut Pathol* 1984;11:322-5.
139. Dayle JL, Geary W, Baden E. Eosinophilic ulcer. *J Oral Maxillofacial Surg* 1989;47:349-52.
140. Regezi JA, Zarbo RJ, Daniels TE, Greenspan JS, et al. Oral traumatic granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:723-7.
141. Melgarejo Moreno PJ, Hellin Meseguer D, Ruiz Macía JA. Úlcera eosinofílica de la lengua como reacción adversa a la carbamazepina. *Anales ORL Iber Amer* 1998;25:167-71.
142. Laveau F, Chapuis H, Dandurand M, Guillot B. Eosinophilic ulceration of the tongue. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:716-8.
143. Kuske H. Tumorfoermige eosinophile Granulome der Haut. *Dermatologica* 1952;104:254-9.
144. Gerbig AW, Zala L, Hunziker T. Tumorlike eosinophilic granuloma of the skin. *Am J Dermatopathol* 2000;22:75-8.
145. Thivolet J, Pierini AM, Hermier C. Nodulomatose éosinophilique transitoire. *Ann Dermatol Venereol* 1980;107:876-86.
146. Combemale P, Chouvet B, Dupin M, Guennoa B. Nodulose éosinophilique transitoire. *Ann Dermatol Venereol* 1995;122(Suppl 1):13.
147. Ofuji S, Furukawa F, Miyachi Y, Ohno S. Papuloerythroderma. *Dermatologica* 1984;169:125-30.
148. Van Gasselt MW, Hulsmans RFHJ. Papuloerythroderma of Ofuji. *Br J Dermatol* 1995;132:300-1.
149. Farthing CF, Staughton RCD, Harper JJ, Rowland Payne CME, Copeman PWN. Papuloerythroderma. A further case with the «deck chair sign». *Dermatologica* 1986;172: 65-6.
150. Staughton R, Langtry J, Rowland PC, Harper J. Papuloerythroderma: the first European case. En: Wilkinson DS, Mascaró JM, Orfanos CE, editores. *Clinical dermatology. The CMD case collection, World Congress of Dermatology, Berlin, 1987. Stuttgart: Schattauer; 1987. p. 181-2.*
151. Harris DWS, Spencer MJ, Tidman MJ. Papuloerythroderma: clinical and ultrastructural features. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:105-6.
152. Wakeel RA, Keefe M, Chapman RS. Papuloerythroderma. Another case of a new disease. *Arch Dermatol* 1991;127:96-8.
153. Bettoli V, Mantovani L, Altieri E, Strumia R. Ofuji papuloerythroderma: report of a European case. *Dermatology* 1993;186:187-9.
154. Grob JJ, Collet-Villette AM, Horchowski N, Dufaud M, Prin L, Bonerandi JJ. Ofuji papuloerythroderma. Report of a case with T cell skin lymphoma and discussion of the nature of this disease. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:927-31.
155. Nazzari G, Crovato F, Nigro A. Papuloerythroderma (Ofuji): two additional cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:499-501.
156. Plantin P, Milochau P, Leroy JP, Berthou C, Sensebe L, Abgrall JF, Guillet G. Papulo-érythrodermie d'Ofuji: efficacité de l'interféron alpha. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119:643-5.
157. Boden G, Degreeef H, van den Oord JJ. Papuloerythroderma: report of a European case. *Dermatology* 1993; 186:193-6.
158. Savall López-Reynals R, Isern Vinardell M, Admella Salvador C. Papuloeritrodermia de Ofuji. *Actas Dermosifiliogr* 1993;84:229-30.
159. Bachmeyer C, Petit A, Nahmias M, Sigal-Nahum M. Papulo-érythrodermie d'Ofuji. Aspect clinique d'un syndrome hyperéosinophilique? *Ann Dermatol Venereol* 1991;118:895-7.
160. García Patos V, Repiso T, Rodríguez-Cano L, Castells A. Ofuji papuloerythroderma in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Dermatology* 1996;192:164-6.
161. Tay YK, Tan KC, Wong WK, Ong BH. Papuloerythroderma of Ofuji: a report of three cases and review of the literature. *Br J Dermatol* 1994;130:773-6.
162. Miralles J, Pujol RM, Matias-Guiu X, Musulen E, Moragas JM. Papuloeritrodermia de Ofuji. *Actas Dermosifiliogr* 1993;84:225-7.
163. Dwyer CM, Chapman RS, Smith GD. Papuloerythroderma and cutaneous T cell lymphoma. *Dermatology* 1994;188:326-8.
164. Ofuji S. Papuloerythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:697.
165. McLean DI. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Arch Dermatol* 1986;122:765-7.
166. Saurat JH. Papuloerythroderma: disease or pattern? *Dermatology* 1993;186:163.
167. Bettoli V, Mantovani L, La Malfa W. Ofuji papuloerythroderma-pattern. *Dermatology* 1994;189:100.
168. Lacour JPh, Perrin C, Ortonne JP. Ofuji papuloerythroderma: a new European case. *Dermatology* 1993;186:190-2.
169. Botella-Estrada R, Sanmartín O, Oliver V, Febrer I, Aliaga A. Erythroderma. A clinicopathological study of 56 cases. *Arch Dermatol* 1994;130:1503-7.
170. Rodríguez-Díaz E, Junquera Llana ML, Nosti Martínez MD, Fernández Bustamante J, Fuente Martín E, Argüelles Toraño M. Papuloeritrodermia de Ofuji en paciente con mieloma. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:539-42.
171. Jacyk WK, Simson IW, Slater DN, Leiferman KM. Pachydermatous eosinophilic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 134:469-74.