

# Dermatosis eosinofílicas (y II)

Eloy Rodríguez-Díaz, César Álvarez-Cuesta, Susana Blanco, Cristina Galache y Celia Requena

Servicio de Dermatología. Hospital de Cabueñes. Gijón. España.

## DERMATOSIS EOSINOFÍLICAS DE LA EDAD PEDIÁTRICA

### Eritema tóxico del recién nacido

El eritema tóxico neonatal es una dermatosis benigna y autolimitada que afecta aproximadamente a la mitad de los recién nacidos<sup>1</sup>. Suele aparecer entre las 24 y las 48 h de vida, pero ocasionalmente puede estar presente en el momento del nacimiento<sup>2</sup>. Se resuelve sin tratamiento en el curso de horas o días, aunque puede recidivar durante las primeras semanas de vida. Afecta por igual a ambos sexos y no tiene preferencia de razas.

Su causa es desconocida, aunque se supone debida a algún estímulo presente en el período neonatal que favorece la obstrucción del orificio pilosebáceo. Algunos autores proponen que se trate de una variedad peculiar de la enfermedad injerto contra huésped mediada por linfocitos maternos transferidos al niño durante el embarazo o el parto<sup>3</sup>.

El eritema tóxico neonatal puede afectar a toda la superficie cutánea, pero suele respetar plantas y palmas y ser más intenso en las zonas de oclusión. Se compone de máculas eritematosas, pápulas blancas o amarillentas, vesículas o pústulas sobre una base de eritema (fig. 1). No se acompaña de otros síntomas o signos, salvo eosinofilia periférica que aparece en el 15 % de los casos<sup>4</sup>. El estudio histológico muestra espongirosis eosinofílica, pústulas subcórneas e infiltrados perifoliculares de eosinófilos; las máculas pueden tener sólo un infiltrado escaso de eosinófilos en la dermis.

En las formas pustulosas, el estudio con hidróxido potásico (KOH) y el citodiagnóstico de Tzanck realizados con el contenido de una pústula serán muy útiles para descartar causas infecciosas. Asimismo, el predominio de eosinófilos facilita el diagnóstico de eritema tóxico neonatal frente a la melanosis pustulosa neonatal transitoria en la que predominan los neutrófilos. No obstante, esta última distinción tiene menor importancia, ya que la melanosis pustulosa neonatal transitoria es también banal y autorresolutiva,

e incluso para algunos autores se trata de la misma entidad<sup>5</sup>.

### Acropustulosis infantil

La acropustulosis infantil es una erupción vesiculopustulosa recidivante y pruriginosa que suele afectar a pies y manos durante la infancia. Generalmente aparece durante el primer año de vida, pero puede hacerlo más tarde. Sólo excepcionalmente está presente al nacer. Los brotes duran como máximo 15 días y se repiten cada 2 o 3 semanas. A medida que el niño crece los brotes duran menos y los intervalos libres



Fig. 1.—Eritema tóxico del recién nacido.

#### Correspondencia:

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

Correo electrónico: eloy1@telecable.es

Aceptado el 11 de febrero de 2003.



Fig. 2.—Acropustulosis infantil.

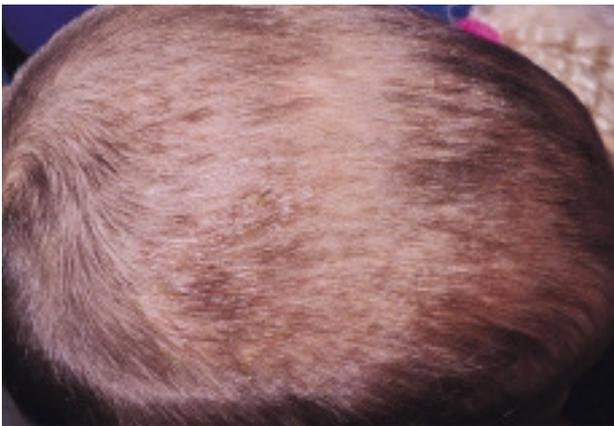


Fig. 3.—Pustulosis eosinofílica infantil del cuero cabelludo.

de enfermedad se hacen más largos. La duración total de la enfermedad varía de meses a 2 o 3 años<sup>6,7</sup>.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de vesículas y pústulas muy pruriginosas en manos y pies, sobre todo en las caras laterales (fig. 2). Excepcionalmente puede afectar también a partes no acras. El estudio citológico del contenido de las vesículas y pústulas muestra neutrófilos y a veces eosinófilos. La biopsia denota en fases iniciales necrosis de queratinocitos, posteriormente pústulas intraepidérmicas y, finalmente, pústulas subcórneas<sup>8</sup>. El contenido de estas pústulas es el descrito en la citología.

En muchos pacientes se recoge el antecedente personal o familiar de escabiosis, por lo que se ha propuesto que la acropustulosis infantil sea una reacción de hipersensibilidad peculiar a dicha infestación. No obstante, esta teoría no explicaría aquellos casos en los que no se recoge el antecedente de escabiosis<sup>9,10</sup>.

Como tratamiento se ha propuesto la dapsona, que reduce la duración de los brotes, así como la aplicación de corticoides tópicos que, por su efectividad y

seguridad, pueden considerarse el tratamiento de elección<sup>7</sup>.

### **Pustulosis eosinofílica infantil**

Lucky et al<sup>11</sup> describieron en 1984 una peculiar pustulosis estéril pruriginosa y recidivante en el cuero cabelludo de lactantes. Aparece durante el primer año de vida, se han referido casos de inicio en el período neonatal<sup>12</sup> y suele cursar con episodios recidivantes a lo largo de varios meses (fig. 3). En el estudio citológico del contenido de las pústulas se encuentran eosinófilos. Histopatológicamente existe un infiltrado inflamatorio mixto con numerosos eosinófilos alrededor y en los folículos pilosos. Los cultivos para bacterias y hongos son negativos. Puede cursar con leucocitosis y eosinofilia periférica<sup>13</sup>. Las lesiones suelen responder bien al tratamiento con esteroides tópicos<sup>14,15</sup>.

La pustulosis eosinofílica infantil se diferencia de la enfermedad de Ofuji por el grupo de edad afectado, su morfología de pústulas aisladas en vez de agrupadas en placas circinadas y su distribución preferente en cuero cabelludo y frente<sup>16</sup>. Existen autores que han planteado la posibilidad de que se trate de la misma enfermedad que la acropustulosis infantil<sup>17</sup>.

### **Eritema anular eosinofílico de la infancia**

El eritema anular de la infancia fue descrito por Peterson y Jarratt<sup>18</sup> en 1981 como una erupción generalizada urticariforme no pruriginosa, de causa desconocida, compuesta por lesiones arciformes o anulares recidivantes durante meses. Estos autores observaron que cada lesión individual persistía más de 24 h. La erupción era autorresolutiva sin secuelas en el curso de semanas o meses, en un niño sin otra enfermedad asociada. Histológicamente encontraron un infiltrado perivascular de linfocitos y eosinófilos. Peterson y Jarrat consideraron que la duración de cada lesión de casi 2 días, así como los infiltrados perivasculares más densos, eran suficientes para independizar esta entidad de la urticaria anular. Posteriormente, Toonstra y De Wit<sup>19</sup> describieron un caso similar pero con lesiones sólo anulares, más grandes y más persistentes, pero también de resolución espontánea tras unos meses y con la misma histología descrita en el eritema anular de la infancia, y proponen un espectro clínico de dicha entidad. Los casos publicados posteriormente destacan la naturaleza asintomática, persistente y autorresolutiva del cuadro, así como la presencia de eosinófilos en el infiltrado<sup>20,21</sup>.

## ENFERMEDADES EOSINOFÍLICAS DE HIPODERMIS, VASOS Y MÚSCULOS

### Paniculitis eosinofílica

La paniculitis eosinofílica, caracterizada por la infiltración septal o lobular del tejido adiposo por un gran número de eosinófilos (en la mayoría de casos más de 25 eosinófilos por campo de gran aumento) (fig. 4), se ha identificado en pacientes con una gran variedad de condiciones clínicas asociadas<sup>22,23</sup>. Así, para algunos autores, más que una entidad individualizada, la paniculitis eosinofílica sería un peculiar patrón histopatológico de paniculitis común a varias enfermedades<sup>24</sup>. El espectro clínico de lesiones cutáneas con cambios histológicos de paniculitis eosinofílica tiene como expresión más común las lesiones nodulares, aunque también incluye úlceras, pápulas y placas urticariales, púrpura, vesículas y pústulas, si bien todas ellas con un componente nodular subcutáneo añadido<sup>23</sup>. Las enfermedades asociadas con mayor frecuencia a paniculitis eosinofílica son la gnathostomiasis (lo que se ha conocido como paniculitis nodular migratoria eosinofílica), la vasculitis leucocitoclástica, el eritema nudoso y las picaduras de artrópodo. En ocasiones los eosinófilos infiltran también la dermis suprayacente con un aspecto histológico idéntico al de la celulitis eosinofílica de Wells e, incluso, la epidermis con aspecto de espongiosis eosinofílica<sup>23</sup>.

Se han descrito ejemplos de paniculitis eosinofílica como reacción local a una causa claramente identificable (picaduras de artrópodo, granulomas por inyección, medicamentos)<sup>23,25,26</sup>, si bien en la mayoría de los pacientes existe algún proceso cutáneo o sistémico asociado como dermatitis atópica y de contacto<sup>22,27</sup>, eritema nudoso<sup>22</sup>, celulitis eosinofílica de Wells<sup>22</sup>, enfermedades psiquiátricas (paniculitis facticia)<sup>22,28</sup>, diabetes<sup>29</sup>, enfermedades tiroideas<sup>22</sup>, infecciones (estreptococias, gnathostomiasis, toxocariasis, fascioliasis hepática)<sup>30-35</sup>, parotiditis recurrente<sup>36</sup>, vasculitis (vasculitis leucocitoclástica, poliarteritis nudosa)<sup>23</sup>, síndrome de Sjögren, paniculitis lúpica, morfea profunda, enfermedades hematológicas (leucemias, linfomas T y B, anemia refractaria con exceso de blastos) y neoplasias sólidas<sup>22,23</sup>.

Parece, pues, que la paniculitis eosinofílica es un hallazgo histológico poco específico que, no obstante, debe reconocerse con el fin de proceder a realizar los pertinentes exámenes clínicos y de laboratorio que permitan descartar las posibles enfermedades cutáneas y sistémicas asociadas<sup>24</sup>.

### Vasculitis eosinofílica

Las enfermedades del tejido conjuntivo (artritis reumatoide, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren) pueden cursar con un tipo de vasculitis diferente de las

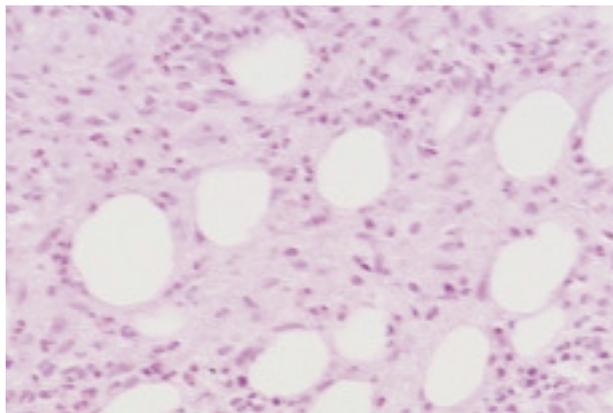


Fig. 4.—Paniculitis eosinofílica por picadura de artrópodo.

más habituales, las vasculitis neutrofílica o linfocítica<sup>37</sup>. De una serie de 98 pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo y vasculitis necrosante cutánea, en ocho de ellos se trataba de una vasculitis eosinofílica<sup>38</sup>. Aunque aún menos frecuente, la vasculitis eosinofílica puede también ser idiopática<sup>39</sup> o asociarse a síndrome hipereosinofílico<sup>40</sup>. Son pacientes que, de manera habitual, asocian artralgias, lesiones cutáneas, eosinofilia periférica e hipocomplementemia. La sintomatología cutánea se localiza con más frecuencia en las extremidades inferiores y consiste en pápulas eritematosas pruriginosas, placas urticariales, pápulas purpúricas y, ocasionalmente, microinfartos digitales y angioedema de cara y manos<sup>38,41</sup>.

Desde el punto de vista histopatológico, la vasculitis eosinofílica es una vasculitis de pequeño vaso, con necrosis fibrinoide de la pared, infiltrado por eosinófilos prominente y ausencia de leucocitoclasia. Los vasos afectados incluyen capilares, vénulas y arteriolas. Los estudios de inmunofluorescencia demuestran inmunoglobulina M (IgM) y C3 en las paredes vasculares y un abundante depósito angiocéntrico de la proteína básica mayor del eosinófilo, lo cual puede interpretarse como prueba de la implicación patogénica primaria del eosinófilo en el daño vascular<sup>38,42</sup>.

El curso suele ser benigno y, habitualmente, con buena respuesta a la corticoterapia sistémica. A diferencia del síndrome de Churg-Strauss no hay afectación de senos paranasales ni infiltrados pulmonares; además, en el caso del síndrome de Churg-Strauss, la vasculitis de vaso pequeño es neutrofílica y leucocitoclástica<sup>43,44</sup>.

### Arteritis eosinofílica del cuero cabelludo

Grosshans y Asch<sup>45</sup> han descrito el caso de una paciente fumadora que desarrolló episodios recurrentes de prurito, urticaria y eosinofilia periférica, junto a una peculiar tromboangitis eosinofílica de las arterias elásticas de mediano calibre del cuero

cabelludo. A excepción de la eosinofilia persistente, el resto de los signos clínicos fueron autorresolutivos y no se comprobó ningún otro hallazgo clínico o biológico de enfermedad sistémica. Los autores proponen interpretar este cuadro como una entidad clinicopatológica individualizada, fácilmente distinguible de otras vasculopatías obliterantes (como la enfermedad de Buerger) o de vasculitis sistémicas (como el síndrome de Churg-Strauss) por la limitación y localización de los vasos afectados, así como por su naturaleza benigna y autorresolutiva sin necesidad de tratamiento.

Es posible que el cuadro descrito por Grosshans sea un trastorno bastante afín al que, previamente, se había denominado arteritis temporal juvenil. Ésta afecta a individuos jóvenes, en forma de lesiones nodulares o funiculares, indoloras, localizadas en cabeza y cuello, debidas a la oclusión de la luz arterial por proliferación intimal y densos infiltrados de linfocitos y eosinófilos intravasculares y extravasculares. Este tipo de tromboangitis obliterante se distingue fácilmente de la clásica arteritis de la temporal, desde el punto de vista clínico, por el grupo de edad afectado y la ausencia de complicaciones sistémicas del tipo de cefalea, mialgia, anemia, fiebre o pérdida de visión y, desde el punto de vista histopatológico, por la presencia de eosinófilos y ausencia de infiltrado granulomatoso y células gigantes<sup>46</sup>. Recientemente, se han discutido los posibles vínculos nosológicos entre la arteritis temporal juvenil y la enfermedad de Kimura<sup>47</sup>.

### Miositis-perimiositis eosinofílica

En el concepto de miositis-perimiositis eosinofílica (MPE) se incluye un grupo de infrecuentes enfermedades musculares idiopáticas inflamatorias, asociadas a eosinofilia tisular y periférica, de curso clínico benigno, con buena respuesta terapéutica a antiinflamatorios o esteroides (AINE) y sin evidencia de afectación sistémica<sup>48</sup>. Los principales hallazgos histopatológicos son infiltrados inflamatorios en el perimio con abundantes eosinófilos y, ocasionalmente, mionecrosis. El diagnóstico requiere la previa exclusión de parasitosis subyacente, síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinofílica, vasculitis sistémicas con eosinofilia (síndrome de Churg-Strauss y panarteritis nudosa [PAN]), síndrome hipereosinofílico, reacciones farmacológicas y miopatías idiopáticas no eosinofílicas.

Recientemente, en una revisión de 26 casos publicados de MPE<sup>49</sup>, se ha señalado la presencia asociada de manifestaciones cutáneas en 10 de los casos (38%). Éstas incluyen, por orden descendente de frecuencia, induración subcutánea profunda (edema sólido), eritema, urticaria-angioedema y lesiones papulosas eritematosas.

Es posible que algunos de los pacientes diagnosticados de síndrome hipereosinofílico, con

lesiones cutáneas de angioedema y un pronóstico más favorable presenten, en realidad, diferentes enfermedades eosinofílicas benignas idiopáticas, como la MPE o el angioedema episódico con eosinofilia. Se trata de enfermedades limitadas a órganos específicos, como la piel o el músculo, y en las que no existen lesiones cardíacas asociadas mediadas por eosinófilos. No puede descartarse, sin embargo, que estas enfermedades representen, de hecho, el extremo benigno del espectro clínico del síndrome hipereosinofílico.

## ENFERMEDADES EOSINOFÍLICAS ASOCIADAS CON FIBROSIS

Dentro de las enfermedades cutáneas esclerodermiformes, denominadas así porque se asocian a fibrosis dérmica y se asemejan a la esclerodermia, hay algunas que se acompañan de un infiltrado tisular de eosinófilos. Se incluyen dentro de este grupo tres dermatosis muy poco frecuentes y, para muchos autores, estrechamente relacionadas entre sí: la fascitis eosinofílica, el síndrome eosinofilia-mialgia y el síndrome del aceite tóxico. La activación de los eosinófilos, y una alteración secundaria en la regulación de la síntesis del colágeno en los fibroblastos, parece ser un mecanismo etiopatogénico común en estas entidades<sup>50,51</sup>.

Algunos autores han sugerido el término de «fascitis-paniculitis»<sup>52,53</sup> para agrupar ciertas enfermedades que cursan con inflamación de la fascia y del tejido celular subcutáneo (septos fibrosos y lóbulos grasos). Este patrón histológico se encuentra en las tres entidades que nos ocupan y, además, en la morfea profunda y en la paniculitis lúpica<sup>52</sup>, en la enfermedad injerto contra huésped<sup>54</sup>, después del tratamiento radioterápico<sup>55</sup>, en determinadas infecciones<sup>56</sup> y asociado a ciertas neoplasias<sup>57</sup>.

### Fascitis eosinofílica de Schulman

En la fascitis eosinofílica o síndrome de Schulman, también denominada fascitis difusa con eosinofilia<sup>58</sup>, la afectación, aunque puede ser diseminada, está típicamente limitada a las extremidades y respeta, en general, las partes más distales. Es más frecuente en el sexo masculino y, en ocasiones, puede estar desencadenada de forma brusca por un esfuerzo físico inusual. Comienza con edema, eritema y dolor en la piel de las extremidades que evoluciona hacia la induración y la aparición de contracturas musculares que limitan la movilidad. La piel adquiere un característico aspecto abollonado (fig. 5) debido a la retracción del tejido celular subcutáneo entre los grupos musculares<sup>59,60</sup>. Suele acompañarse de eosinofilia en sangre periférica<sup>61</sup>, aumento de la

velocidad de sedimentación globular (VSG) e hipergammaglobulinemia<sup>60</sup>.

En el estudio histopatológico se observa un engrosamiento y una fibrosis de la fascia y de los septos del tejido celular subcutáneo, acompañados de un infiltrado polimorfo, con linfocitos, células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos. En ocasiones, los eosinófilos son muy numerosos, pero lo más habitual es que sólo aparezcan aumentados focalmente<sup>62</sup>. En las fases avanzadas, la afectación se extiende a la dermis profunda y los hallazgos histológicos son indistinguibles de los de la esclerodermia.

En relación con lo anterior, algunos autores, consideran a la fascitis eosinofílica como una forma de esclerodermia localizada y profunda<sup>63,65</sup>. Sin embargo, y a diferencia de ésta, el fenómeno de Raynaud y la afectación de órganos internos son muy raros<sup>66</sup>, aunque se ha descrito algún caso aislado de afectación renal<sup>67</sup>. Además, suele responder al tratamiento precoz con corticoides orales e, incluso ocasionalmente, la remisión puede ser espontánea<sup>68,69</sup>. Se ha descrito su asociación con síndromes mieloproliferativos, linfomas de células T<sup>70,71</sup> y con distintas enfermedades del tejido conjuntivo<sup>72,73</sup>, y se ha implicado a la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* en su etiopatogenia<sup>74</sup>.

### Síndrome eosinofilia-mialgia

El síndrome eosinofilia-mialgia es otro cuadro clínico esclerodermiforme que se observó por primera vez en 1989 como consecuencia de la ingesta de complejos vitamínicos y fármacos que contenían L-triptófano<sup>75,76</sup>. Los pacientes afectados por este síndrome presentan lesiones cutáneas similares a las descritas en la fascitis eosinofílica junto con mialgias y habitualmente una marcada eosinofilia periférica<sup>77,78</sup>. A diferencia de la fascitis eosinofílica, este síndrome cursa con frecuencia, con un exantema pruriginoso, fiebre, polineuropatía y afectación visceral (encefalopatía, neumonitis, miocarditis, etc.) que incluso puede ser mortal<sup>79,80</sup>. En el estudio histopatológico se observa un infiltrado inflamatorio linfocitario que puede afectar además de a la fascia y al tejido celular subcutáneo, a todo el espesor de la dermis<sup>81</sup>. La eosinofilia tisular suele ser poco llamativa<sup>82</sup>.

### Síndrome del aceite tóxico

El denominado síndrome del aceite tóxico surgió en 1981 en algunas regiones de España, a partir de una intoxicación epidémica por aceite de colza adulterado<sup>83</sup>. Este síndrome tiene dos fases distintas en su curso evolutivo. La fase aguda se caracteriza por la aparición de un exantema escarlatiniforme o morbiliforme, pruriginoso, acompañado de neumonitis, síntomas gastrointestinales, mialgias y eosinofilia. Varios estudios han puesto de manifiesto el posible papel patogénico del eosinófilo, sobre todo en

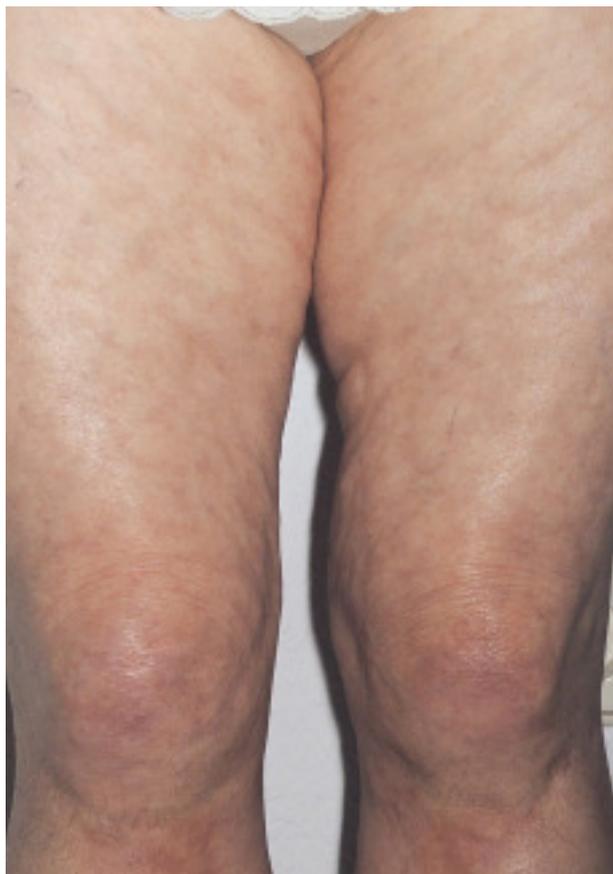


Fig. 5.—Fascitis eosinofílica. Aspecto cutáneo abollonado.

la fase aguda de la enfermedad, al demostrar la infiltración de distintos tejidos por estas células<sup>84</sup>. La fase crónica aparece a partir del quinto o sexto mes del comienzo de la enfermedad. Durante ella se observan alteraciones neuromusculares (atrofia muscular, pérdida de la sensibilidad), acompañadas en algunos pacientes por unas lesiones cutáneas que pueden adquirir una gran similitud clínica e histopatológica con la fascitis eosinofílica y la esclerodermia<sup>85</sup>. Aparecen en la piel zonas de edema e induración que pueden ser localizados o afectar a gran parte del tegumento y que pueden llevar a la aparición de importantes contracturas articulares y deformidades. En el estudio histopatológico se observa una marcada fibrosis que alcanza el tejido celular subcutáneo junto con atrofia de las glándulas sudoríparas y del epitelio folicular. También en esta fase la afectación visceral (esofágica, pulmonar y ocasionalmente renal) puede ser importante y condicionar el pronóstico de esta enfermedad<sup>86</sup>.

Más de 20 años después de su descripción inicial, siguen siendo numerosos los estudios que pretenden identificar el agente causal y esclarecer la patogenia de esta enfermedad, con el objetivo de poder prevenir nuevas enfermedades similares que pudieran surgir en

**TABLA 1. OTRAS DERMATOSIS CON EOSINOFILIA TISULAR (EOSINOFILIA SECUNDARIA)**


---

Dermatitis eosinofílica de las enfermedades mieloproliferativas
Erupción eosinofílica polimorfa asociada a radioterapia
Dermatitis del embarazo (herpes gestacional, erupción polimorfa del embarazo)
Foliculitis eosinofílica asociada a la infección por VIH
Dermatitis parasitarias y reacciones a picaduras de insecto
Prurigo nodular
Toxicodermias y síndromes de hipersensibilidad medicamentosa
Pustulosis exantemática aguda generalizada, variedad eosinofílica
Vasculitis por hipersensibilidad
Dermatitis ampollas autoinmunes (pénfigo, pénfigoide ampolloso)
Urticaria-angioedema
Ecemas (dermatitis atópica, ecema de contacto)
Linfomas cutáneos (micosis fungoide, síndrome de Sézary)
Granuloma eosinófilo
<i>Incontinentia pigmenti</i>

---

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**TABLA 2. PRINCIPALES DERMATOSIS EN LAS QUE PUEDE OBSERVARSE ESPONGIOSIS EOSINOFÍLICA****Enfermedades ampollas autoinmunes**

Pénfigo (vulgar, foliáceo, herpetiforme)  
 Pénfigoide ampolloso  
 Herpes gestacional

**Ecemas agudos**

Dermatitis atópica  
 Ecema alérgico de contacto

**Parasitosis y picaduras de artrópodos****Toxicodermias**

*Incontinentia pigmenti*

Eritema tóxico del recién nacido

Foliculitis pustulosa eosinofílica

---



Fig. 6.—Dermatitis eosinofílica de las enfermedades mieloproliferativas.

nuevas enfermedades similares que pudieran surgir en el futuro<sup>87-89</sup>.

**Otras dermatosis con eosinofilia tisular (eosinofilia secundaria)**

Existen otras muchas dermatosis que también se acompañan de un infiltrado tisular de eosinófilos, pero que, debido a su gran heterogeneidad, resultan difíciles de clasificar en un grupo común (tabla 1). Se han denominado *dermatosis con eosinofilia tisular secundaria*, ya que en ellas la presencia de eosinófilos suele ser un hallazgo secundario, si bien en ocasiones constituye un dato clave para poder orientar el diagnóstico (enfermedades parasitarias, reacciones a drogas). Aunque de forma inconstante, estas enfermedades se acompañan también de eosinofilia periférica. Además, es bien conocido el papel patógeno del eosinófilo y de sus proteínas citoplasmáticas en alguna de las dermatosis de este grupo, como toxicodermias<sup>90</sup>, dermatitis atópica<sup>90-92</sup>, urticaria<sup>93,94</sup>, pénfigoide ampolloso<sup>90,95</sup>, *incontinentia pigmenti*<sup>96</sup>.

Los eosinófilos pueden hallarse bien formando parte más o menos importante del infiltrado inflamatorio de la dermis, bien invadiendo la epidermis. Cuando esta exocitosis de eosinófilos se acompaña de edema intercelular (espongiosis), estamos ante el patrón histológico denominado *espongiosis eosinofílica*, término propuesto por Emerson y Wilson-Jones<sup>97</sup> en 1968, en su descripción inicial a propósito de 7 pacientes con pénfigo. La espongiosis eosinofílica es un hallazgo prácticamente constante en ciertas enfermedades como la *incontinentia pigmenti* (fase vesiculoampollosa), el eritema tóxico neonatal o la foliculitis pustulosa eosinofílica (afectando la pared del infundíbulo folicular). Además, puede encontrarse con una frecuencia variable en gran cantidad de dermatosis<sup>98-101</sup>; entre ellas destacan las enfermedades ampollas autoinmunes, fundamentalmente las distintas formas de pénfigo<sup>97,102-105</sup> y el pénfigoide ampolloso<sup>106</sup>, en las cuales la espongiosis eosinofílica suele observarse en sus fases iniciales y, en ocasiones, como único hallazgo histopatológico<sup>100</sup> (tabla 2).

Dentro de este grupo de dermatosis con eosinofilia tisular secundaria, hay algunas enfermedades de reciente descripción que presentan ciertas características peculiares y que se comentan brevemente a continuación.

**Dermatitis eosinofílica de las enfermedades mieloproliferativas**

Se trata de un término acuñado por Byrd et al<sup>107</sup> en 2001 en referencia a una erupción cutánea papulosa o vesiculoampollosa, pruriginosa y resistente a los tratamientos habituales (fig. 6), que aparece en pacientes con discrasias o neoplasias hematológicas y que se caracteriza histopatológicamente por un infiltrado linfocitario con abundantes eosinófilos

en dermis superficial y profunda. Para poder establecer este diagnóstico deben excluirse otras causas conocidas de eosinofilia tisular. Su etiopatogenia es desconocida y la fototerapia con luz ultravioleta B de banda estrecha debe considerarse la primera alternativa terapéutica, si bien muchas veces los resultados son desalentadores.

Esta entidad se corresponde probablemente con la, hasta entonces, denominada *reacción exagerada a picaduras de insectos o artrópodos*, descrita también en pacientes con neoplasias hematológicas y que recibe este nombre debido a su similitud clínica e histopatológica (abundancia de eosinófilos) con las picaduras de artrópodos<sup>108,109</sup>. Sin embargo, y debido a que en la mayor parte de los casos no puede recogerse el antecedente de picaduras en la anamnesis, esta denominación parece menos apropiada. Además, y teniendo en cuenta que esta dermatosis, incluso en el trabajo de Byrd, aparece no sólo en las enfermedades mieloproliferativas, sino también en otros tipos de neoplasias hematológicas como la leucemia linfocítica crónica<sup>107,108,110</sup>, creemos que quizá sería aún más correcto hablar de *dermatosis eosinofílicas de las enfermedades o neoplasias hematológicas*.

#### **Erupción eosinofílica polimorfa y pruriginosa asociada a radioterapia**

Es una dermatosis descrita en 1999 por Rueda et al<sup>111</sup> y que, en su serie, aparece en el 17 % de 83 pacientes con cáncer durante el tratamiento con radioterapia. Consiste en la aparición de una erupción cutánea polimorfa (pápulas eritematosas, vesículas o ampollas y excoriaciones), localizada fundamentalmente en las extremidades inferiores, y acompañada de un prurito que suele ser generalizado. En ocasiones estas lesiones son persistentes, incluso una vez terminado el tratamiento. En un caso, reflejado recientemente en la literatura<sup>112</sup>, la erupción surgió varios meses después de finalizada la radioterapia. El estudio histopatológico muestra la presencia de un infiltrado con numerosos eosinófilos en la epidermis, dermis (intersticial y perivascular) y tejido celular subcutáneo. A diferencia del penfigoide ampolloso, con el que histológicamente hay que establecer el diagnóstico diferencial, los estudios de inmunofluorescencia revelan depósitos de IgM y C3 perivascularmente y no en la unión dermoepidérmica.

#### **Foliculitis eosinofílica asociada a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana**

Aunque la asociación entre la foliculitis pustulosa eosinofílica y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ya había sido descrita con anterioridad<sup>113</sup>, a partir del trabajo de Rosenthal et al<sup>114</sup> en 1991 se tiende a considerar a la foliculitis eosinofílica asociada a la infección por VIH como una entidad clínica diferenciada de la

enfermedad de Ofuji y que comparte únicamente con ésta sus características histopatológicas. Se caracteriza clínicamente por la presencia de múltiples pápulas foliculares de curso crónico y localizadas en la cabeza, tronco y raíz de miembros. Además, y también a diferencia de la enfermedad de Ofuji, el prurito está siempre presente y no existe leucocitosis; al contrario, el recuento de leucocitos puede estar disminuido y el número de linfocitos CD4 suele ser menor de 300/  $\mu$ l, reflejo en estos pacientes de un estado de inmunodepresión. La fototerapia con luz ultravioleta B es efectiva para su tratamiento, pero se requiere un tiempo prolongado, por lo que debe ser manejada con precaución en este tipo de pacientes inmunodeprimidos. Una alternativa terapéutica la constituyen los corticoides tópicos de alta potencia.

#### **Pustulosis exantemática aguda generalizada, variedad eosinofílica**

Descrita por Deylot et al<sup>115</sup> en 1980, consiste en la aparición brusca de un exantema pustuloso diseminado, acompañado de fiebre y neutrofilia, con tendencia a la autoinvolución y que tiene como causa más frecuente los fármacos, principalmente los antibióticos. Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por la presencia de pústulas neutrofilicas espongiiformes superficiales, acompañadas de un importante edema de la dermis superior y, ocasionalmente, necrosis de queratinocitos, infiltrado perivascular de eosinófilos y vasculitis<sup>116</sup>. Sin embargo, recientemente, Herrera et al<sup>117</sup> han descrito un caso el que las pústulas estaban constituidas fundamentalmente por eosinófilos, en lugar del habitual neutrófilo, lo cual se interpretó como una variante eosinofílica de esta entidad.

### **ENFERMEDADES ASOCIADAS A EOSINOFILIA PERIFÉRICA**

#### **Angioedema episódico con eosinofilia o síndrome de Gleich**

El angioedema episódico con eosinofilia fue descrito por primera vez en 1984 por Gleich et al<sup>118</sup> y se caracteriza por la asociación de angioedema recurrente, urticaria, fiebre y concentraciones séricas elevadas de IgM. Durante los ataques de esta enfermedad se produce un aumento del peso corporal y una leucocitosis importante (de hasta 100.000/  $\mu$ l) correspondiendo incluso más del 50 % de estos leucocitos a eosinófilos<sup>119-122</sup>. En caso de realizar estudio histológico de una zona de angioedema se encuentra edema dérmico y un infiltrado difuso perivascular de linfocitos, histiocitos y eosinófilos, generalmente desgranulados. Los corticoides por vía sistémica logran una rápida remisión de los síntomas pero no previenen

las recidivas, por lo cual resulta muchas veces necesario realizar un tratamiento de mantenimiento con dosis bajas<sup>119</sup>. El síndrome de Gleich, si bien tiene características comunes con el síndrome hipereosinofílico, se diferencia de éste por su carácter cíclico y su buen pronóstico debido a la ausencia de afectación visceral.

En los últimos años autores japoneses<sup>123-125</sup> han descrito, en mujeres orientales jóvenes, un tipo de angioedema de carácter no episódico y con diferencias clínicas y evolutivas con respecto al inicialmente descrito por Gleich. Por ello, han propuesto la clasificación del angioedema con eosinofilia en dos tipos: angioedema recurrente (tipo Gleich) y angioedema no recurrente.

La etiopatogenia del síndrome de Gleich es desconocida. Probablemente la eosinofilia periférica y de los tejidos<sup>119,126,127</sup> sea secundaria a la activación de linfocitos T por estímulos desconocidos. La liberación de distintas interleucinas (IL-2, IL-5) sería responsable del reclutamiento y la activación de los eosinófilos que, tras la desgranulación y liberación de su contenido citotóxico, provocarían las lesiones tisulares. Kawano et al<sup>128</sup> han señalado que los eosinófilos del angioedema cíclico con eosinofilia no expresan el marcador CD-69 en la superficie celular (un marcador de actividad celular) y han propuesto que su ausencia podría explicar el carácter benigno de esta enfermedad, a diferencia de lo que sucede en el síndrome hipereosinofílico.

### Síndrome hipereosinofílico

El síndrome hipereosinofílico es una enfermedad multisistémica caracterizada por eosinofilia en sangre periférica e infiltración de eosinófilos en distintos órganos<sup>129,130</sup>. Inicialmente descrito por Hardy y Anderson<sup>131</sup> en 1968, Chusid et al<sup>132</sup> establecieron posteriormente los siguientes criterios diagnósticos: a) eosinofilia en sangre periférica superior a 1.500/  $\mu$ l de al menos 6 meses de duración; b) ausencia de cualquier causa reconocida de eosinofilia, y c) lesiones viscerales secundarias a la infiltración de los tejidos por eosinófilos.

El síndrome hipereosinofílico afecta a varones con más frecuencia que a mujeres, en una proporción 9:1<sup>133,134</sup>. Es más común en la edad adulta, aunque se ha descrito en todos los grupos de edades, incluyendo la infancia y la adolescencia<sup>133,135</sup>. Las manifestaciones clínicas más frecuentes están relacionadas con la afectación cardíaca, hematológica, neurológica, gastrointestinal, pulmonar, renal y cutánea.

La afectación cutánea es frecuente (más del 50% de los casos) y polimorfa. Ninguna expresión clínica es específica. Las lesiones más frecuentes son pápulas y nódulos eritematosos y pruriginosos, o angioedema y urticaria con dermatografismo<sup>136</sup>. Los pacientes con angioedema y urticaria suelen presentar un curso

benigno de la enfermedad, sin complicaciones cardíacas y neurológicas y con buena respuesta al tratamiento<sup>136</sup>. Por el contrario, la aparición de ulceraciones mucosas bucogenitales, así como oculares y digestivas, parece estar relacionada con formas de mal pronóstico<sup>137</sup>. Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes relacionadas con el síndrome hipereosinofílico incluyen: microtrombos vasculares, vasculitis<sup>138</sup>, necrosis digital, lesiones vesículo-ampollosas, eritrodermia, eritema anular centrífugo<sup>139</sup>, eritema *elevatum diutinum*, prurito acuagénico, alopecia y distrofia ungueal. Se ha descrito algún ejemplo de síndrome hipereosinofílico precediendo al desarrollo de papulosis linfomatoide y linfoma de células T<sup>140</sup>. En ocasiones, la afectación cutánea por el síndrome hipereosinofílico puede ser aislada sin que, tras un estudio completo de extensión, sea posible encontrar ninguna otra anomalía visceral<sup>141,142</sup>.

La histología de las lesiones cutáneas resulta poco específica. En general, consiste en un infiltrado inflamatorio mixto perivascular de células mononucleares y eosinófilos<sup>136</sup>.

La etiopatogenia sigue siendo desconocida, pero cada vez más argumentos implican a los linfocitos T en la responsabilidad de la eosinofilia. Se han demostrado niveles séricos elevados del receptor soluble de la IL-2<sup>143</sup> y, sobre todo, una proliferación clonal de linfocitos T CD3- y CD4+ de fenotipo Th2, secretora de IL-2, IL-4, IL-5 e IL-13<sup>144</sup>.

El objetivo del tratamiento en el síndrome hipereosinofílico es mantener la cifra de eosinófilos por debajo de 1.000/  $\mu$ l. Se ha propuesto una clasificación terapéutica en 4 grupos, según el grado de afectación clínica y biológica, para cada uno de los cuales la actitud varía desde la abstinencia terapéutica (sólo seguimiento clínico y analítico cada 3-6 meses) en pacientes con afectación limitada a un solo órgano (con excepción del corazón y el sistema neurológico), hasta la necesidad de tratamientos agresivos con corticoides asociados a citostáticos en pacientes con afectación multisistémica y alteraciones hematológicas con progresión leucémica<sup>145</sup>.

### COMENTARIO

Las enfermedades cutáneas caracterizadas por infiltrados eosinofílicos representan un grupo patológico heterogéneo en el que no parece fácil encontrar factores comunes que promuevan una interpretación global<sup>146,147</sup>. Desde el punto de vista clínico, comprenden tanto dermatosis generalizadas como lesiones localizadas, y su expresividad varía desde un simple edema, formación de vesículas y ampollas, lesiones eczematosas, erupciones papulosas o cambios fibromatosos de tejidos profundos. En muchos de los casos, existe prurito más o menos intenso como síntoma acompañante<sup>148</sup>. La heterogeneidad

caracteriza, también, los hallazgos histopatológicos; así, el infiltrado eosinofílico puede involucrar preferentemente la epidermis (enfermedad de Ofuji), la dermis (celulitis de Wells, granuloma facial), o tejidos blandos más profundos como hipodermis, fascia o músculo (morfea, fascitis eosinofílica, úlcera eosinofílica)<sup>148</sup>. Además, la eosinofilia puede ser sólo tisular local (picaduras de insecto), sólo sanguínea sin infiltración tisular (algunas reacciones medicamentosas), o en ambas localizaciones (penfigoide, celulitis de Wells)<sup>149</sup>.

Uno de los argumentos esgrimidos a favor de la visión integradora aceptada para las dermatosis neutrofílicas<sup>150</sup> consiste en la existencia de cuadros mixtos o de superposición en los cuales resulta difícil discriminar entre una u otra de las posibles enfermedades del grupo, tal como ocurre, por ejemplo, entre el pioderma gangrenoso superficial ampolloso y formas atípicas del síndrome de Sweet. Tal circunstancia no ocurre entre las enfermedades del grupo de las dermatosis eosinofílicas; cada una de ellas posee unas características clinicopatológicas distintivas, no existen ejemplos de cuadros de superposición y no parece justificable su interpretación como el espectro de una pretendida única enfermedad.

Por lo tanto, para el conjunto de dermatosis eosinofílicas sólo resulta común la naturaleza de la célula efectora inmunitaria predominante y, en relación directa con ello, la eventual asociación coincidente con ciertos factores etiopatogénicos conocidos determinantes de eosinofilia. Así pues, no puede resultar extraño que unos mismos agentes, inductores de una respuesta inmunitaria con hipereosinofilia, puedan aparecer en relación con varios de los tipos de enfermedad cutánea por eosinófilos. Se ha descrito, incluso, algún ejemplo de coexistencia de varias enfermedades cutáneas eosinofílicas, como la foliculitis pustulosa eosinofílica y la enfermedad de Kimura o la celulitis eosinofílica<sup>151</sup>.

Resulta interesante, también, recordar que los infiltrados eosinofílicos cutáneos son habitualmente infiltrados mixtos en los que, junto a los eosinófilos, están presentes también linfocitos, monocitos o neutrófilos<sup>148</sup>. Este hecho contrasta con los infiltrados eosinofílicos esencialmente monomorfos que ocurren en otros órganos, como, por ejemplo, los encontrados en una mucosa intestinal con oxiuriasis. Parece por lo tanto que, en la piel especialmente, los múltiples sistemas efectores de la inmunidad actúan como una red intercoordinada. La presencia de eosinófilos puede interpretarse, así, sólo como una más de las consecuencias del patrón de respuesta inmunitaria con predominio del linfocito Th2, en contraste con el patrón Th1 en que son atraídos neutrófilos y macrófagos como células efectoras<sup>152</sup>.

Las dermatosis eosinofílicas, por lo tanto, reflejan fenómenos de reactividad inmunitaria, local o sistémica, frente a conocidos antígenos externos

(helmintos, proteínas de artrópodos, medicamentos) o autoantígenos (penfigoide, neoplasias), si bien en la mayoría de las enfermedades clásicas el agente causal sigue siendo desconocido<sup>153</sup>. Para comprender adecuadamente la etiopatogenia de cada una de estas enfermedades será obligado tanto conocer los antígenos implicados, como entender mejor la función efectora del eosinófilo en las reacciones inflamatorias cutáneas, su papel modulador y las circunstancias en que, por el contrario, predominan sus efectos citotóxicos generadores de enfermedad<sup>149</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz RA, Janniger CK. Erythema toxicum neonatorum. *Cutis* 1996;58:153-5.
2. Requena C, Febrer MI, Navarro M, Escutia B, Marí JI, Aliaga A. Eritema tóxico neonatal pustuloso. *Actas Dermosifiliogr* 2000;91:289-91.
3. Bassukas ID. Is erythema toxicum neonatorum a mild self-limited acute graft-versus-host-reaction from maternal-to-fetal lymphocyte transfer? *Med Hypoth* 1992;38: 334-8.
4. Van Praag MCG, Van Rooij RWG, Folkers E, Spritzer R, Menke HE, Oranje AP. Diagnosis and treatment of pustular disorders in the neonate. *Pediatr Dermatol* 1997;14: 131-43.
5. Ferrándiz C, Coroleu W, Ribera M, Lorenzo JC, Natal A. Sterile transient neonatal pustulosis is a precocious form of erythema toxicum neonatorum. *Dermatology* 1992; 185:18-22.
6. Dromy R, Raz A, Metzker A. Infantile acropustulosis. *Pediatr Dermatol* 1991;8:284-7.
7. Manzini AJ, Frieden IJ, Paller AS. Infantile acropustulosis revisited: History of scabies and response to topical corticosteroids. *Pediatr Dermatol* 1998;15:337-41.
8. Vignon-Pennamen MD, Wallach D. Infantile acropustulosis. A clinicopathologic study of six cases. *Arch Dermatol* 1986;122:1155-60.
9. Newton JA, Salisbury J, Marsden A, McGibbon DH. Acropustulosis of infancy. *Br J Dermatol* 1986;735-9.
10. Humeau S, Bureau B, Litoux P, Stalder JF. Infantile acropustulosis in six immigrant children. *Pediatr Dermatol* 1995;12:211-4.
11. Lucky AW, Esterly NB, Heskell N, Krafchik BR, Solomon LM. Eosinophilic pustular folliculitis in infancy. *Pediatric Dermatol* 1984;1:202-6.
12. Buckley DA, Munn SE, Higgins EM. Neonatal eosinophilic pustular folliculitis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:251-5.
13. Dupond AS, Aubin F, Bourezane Y, Faivre B, Van Landuyt H, Humbert PH. Eosinophilic pustular folliculitis in infancy: Report of two affected brothers. *Br J Dermatol* 1995;132:296-9.
14. Larralde M, Morales S, Santos Muñoz A, Lamas F, Schroh R, Corbella C. Eosinophilic pustular folliculitis in infancy: Report of two new cases. *Pediatr Dermatol* 1999;16:118-20.
15. Taieb A, Bassan-Andrieu L, Maleville J. Eosinophilic pustulosis of the scalp in childhood. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:55-60.

16. Duarte AM, Kramer J, Yusk JW, Paller A, Schachner LA. Eosinophilic pustular folliculitis in infancy and childhood. *Am J Dis Child* 1993;147:197-200.
17. Vicente J, España A, Idoate M, Iglesias ME, Quintanilla E. Are eosinophilic pustular folliculitis of infancy and infantile acropustulosis the same entity? *Br J Dermatol* 1996;135:807-9.
18. Peterson A, Jarratt M. Annular erythema of infancy. *Arch Dermatol* 1981;117:145-8.
19. Toonstra J, De Wit FE. «Persistent» annular erythema of infancy. *Arch Dermatol* 1984;120:1069-72.
20. Hebert AA, Esterly NB. Annular erythema of infancy. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:339-43.
21. Helm TN, Bass J, Chang LW, Bergfeld WF. Persistent annular erythema of infancy. *Pediatr Dermatol* 1993;10:46-8.
22. Winkelmann RK, Frigas E. Eosinophilic panniculitis: A clinicopathologic study. *J Cutan Pathol* 1986;13:1-12.
23. Adame J, Cohen PR. Eosinophilic panniculitis: Diagnostic considerations and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:229-34.
24. Requena L, Sanchez Yús E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:325-61.
25. Acland KM, Churchyard A, Fletcher CL, Turner K, Lees A, Dowd PM. Panniculitis in association with apomorphine infusion. *Br J Dermatol* 1998;138:480-2.
26. Nakayama F. Panniculitis with eosinophilic infiltration due to gabexate mesilate (FOY): Possibility of allergic reaction. *J Dermatol* 1997;24:235-42.
27. Samlaska CP, De Lorimier AJ, Heldman LS. Eosinophilic panniculitis. *Pediatr Dermatol* 1995;12:35-8.
28. Gómez Rodríguez N, Ortiz-Rey JA, De la Fuente Buceta A, Ibáñez Ruan J. Auto-induced eosinophilic panniculitis: A diagnostic dilemma. *An Med Interna* 2001;18:635-7.
29. Kato N. Eosinophilic panniculitis. *J Dermatol* 1993;20:185-7.
30. Burket JM, Burket BJ. Eosinophilic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:161-4.
31. Kaminsky CA, De Kaminsky AR, Costantini SE, Abulafia J. Eosinophilic migratory nodular panniculitis (human gnathostomiasis). *Med Cutan Ibero Lat Am* 1989;17:158-62.
32. Ollague W. Gnathostomiasis (nodular migratory eosinophilic panniculitis). *J Am Acad Dermatol* 1985;13:835-6.
33. Ollague Torres JM, Ollague Loaiza W. Histologic chronology of eosinophilic migratory nodular panniculitis (gnathostomiasis). *Med Cutan Ibero Lat Am* 1987;15:85-8.
34. Ruiz-Maldonado R. Successful treatment of nodular migratory eosinophilic panniculitis (human gnathostomiasis) with phenilbutazone. *Int J Dermatol* 1991;30:522.
35. Perez C, Vives R, Montes M, Ostiz S. Recurrent eosinophilic panniculitis associated with Fasciola hepatica infection. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:900-2.
36. Glass LA, Zaghoul AB, Solomon AR. Eosinophilic panniculitis associated with chronic recurrent parotitis. *Am J Dermatopathol* 1989;11:555-9.
37. Yomoda M, Inoue M, Nakama T, Mori O, Chen KR, Hashimoto T. Cutaneous eosinophilic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 1999;140:754-5.
38. Chen KR, Su WP, Pittelkow MR, Conn DL, George T, Leiferman KM. Eosinophilic vasculitis in connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:173-82.
39. Chen KR, Su WP, Pittelkow MR, Leiferman KM. Eosinophilic vasculitis syndrome: Recurrent cutaneous eosinophilic necrotizing vasculitis. *Semin Dermatol* 1995;14:106-10.
40. Jang KA, Lim YS, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Hypereosinophilic syndrome presenting as cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis and Raynaud's phenomenon complicated by digital gangrene. *Br J Dermatol* 2000;143:641-4.
41. Launay D, Delaporte E, Gillot JM, Janin A, Hachulla E. An unusual cause of vascular purpura: Recurrent cutaneous eosinophilic necrotizing vasculitis. *Acta Derm Venereol* 2000;80:394-5.
42. Chen KR, Pittelkow MR, Su D, Gleich J, Newman W, Leiferman KM. Recurrent cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis. A novel eosinophil-mediated syndrome. *Arch Dermatol* 1994;130:1159-66.
43. Finan MC, Winkelmann RK. The cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Churg-Strauss granuloma) and systemic disease: A review of 27 cases. *Medicine* 1983;62:142-58.
44. Drage LA, Davis MD, De Castro F, Van Keulen V, Weiss EA, Gleich GJ, et al. Evidence for pathogenic involvement of eosinophils and neutrophils in Churg-Strauss syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:209-16.
45. Grosshans E, Asch PH. Eosinophilic arteritis of the scalp. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:545-8.
46. Lie JT, Gordon LP, Titus JL. Juvenile temporal arteritis. *JAMA* 1975;234:496-9.
47. Watanabe C, Koga M, Honda Y, Oh-I T. Juvenile temporal arteritis is a manifestation of Kimura disease. *Am J Dermatopathol* 2002;24:43-9.
48. Trueb RM, Becker-Wegerich P, Hafner J, Wuthrich B, Burg G. Relapsing eosinophilic perimyositis. *Br J Dermatol* 1995;133:109-14.
49. Trueb RM, Pericin M, Winzeler B, Wuthrich B, Burg G. Eosinophilic myositis/perimyositis: Frequency and spectrum of cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:385-91.
50. Varga J, Kahari VM. Eosinophilia-myalgia syndrome, eosinophilic fasciitis, and related fibrosing disorders. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:562-70.
51. Birkland TP, Cheavens MD, Pincus SH. Human eosinophils stimulate DNA synthesis and matrix production in dermal fibroblasts. *Arch Dermatol Res* 1994;286:312-8.
52. Naschitz JE, Boss JH, Misselvich I, Yeshurun D, Rosner I. The fasciitis-panniculitis syndromes. Clinical and pathological features. *Medicine* 1996;75:6-16.
53. Naschitz JE, Yeshurun D, Zuckerman E, Rosner I, Shajrawi I, Misselvitich I, et al. The fasciitis-panniculitis syndrome: Clinical spectrum and response to cimetidine. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:211-20.
54. Janin A, Socie G, Devergie A, Aractingi S, Esperou H, Verola O, et al. Fasciitis in chronic graft-versus-host disease. A clinicopathologic study of 14 cases. *Ann Intern Med* 1994;120:993-8.
55. Winkelmann RK, Grado GL, Quimby SR. Pseudosclerodermatous panniculitis after irradiation: An

- unusual complication of megavoltage treatment of breast carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1993;68:122-7.
56. Zuckerman E, Naschitz JE, Yeshurun D, Wellisch G, Shajrawi I, Boss JH. Fasciitis-panniculitis in acute brucellosis. *Int J Dermatol* 1994;33:57-9.
  57. Naschitz JE, Yeshurun D, Zuckerman E, Rosenbaum M, Missellevitch I, Shajrawi I, et al. Cancer-associated fasciitis-panniculitis. *Cancer* 1994;73:231-5.
  58. Schulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammablobulinemia and eosinophilia. *J Rheumatol* 1974;1:46.
  59. Chanda JJ, Callen JP, Taylor W. Diffuse fasciitis with eosinophilia. *Arch Dermatol* 1978;114:1522-4.
  60. Golitz LE. Fasciitis with eosinophilia: The Schulman syndrome. *Int J Dermatol* 1980;19:552-5.
  61. Falanga V, Medsger TA Jr. Frequency, levels, and significance of blood eosinophilia in systemic sclerosis, localized scleroderma, and eosinophilic fasciitis. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:648-56.
  62. Barnes L, Rodnan GP, Medsger TA Jr, Short D. Eosinophilic fasciitis. A pathological study of twenty cases. *Am J Pathol* 1979;96:493-518.
  63. Williams HJ, Ziter FA, Banta CA. Childhood eosinophilic fasciitis-progression to linear scleroderma. *J Rheumatol* 1986;13:961-2.
  64. Jarrat M, Bybee JD, Ramsdell W. Eosinophilic fasciitis: An early variant of scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:221-6.
  65. Nelson AM. Localized forms of scleroderma, including morphea, linear scleroderma, and eosinophilic fasciitis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:473-6.
  66. Bennet RM, Herron A, Keogh L. Eosinophilic fasciitis. Case report and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 1977;36:354-9.
  67. Kirschstein M, Helmchen U, Jensen R, Kuster RM, Lehmann H. Kidney involvement in a 17-year-old boy with eosinophilic fasciitis. *Clin Nephrol* 1999;52:183-7.
  68. Lee P. Eosinophilic fasciitis-new associations and current perspectives. *J Rheumatol* 1981;8:6-8.
  69. Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michel CJ, Doyle JA, Moore SB. Eosinophilic fasciitis: Clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:221-31.
  70. Chan LS, Hanson CA, Cooper KD. Concurrent eosinophilic fasciitis and cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1991;127:862-5.
  71. Naschitz JE, Misselevich I, Rosner I, Yeshurun D, Weiner P, Amar M, et al. Lymph-node-based malignant lymphoma and reactive lymphadenopathy in eosinophilic fasciitis. *Am J Med Sci* 1999;318:343-9.
  72. Gallardo F, Vadillo M, Mitjavila F, Servitje O. Systemic lupus erythematosus after eosinophilic fasciitis: A case report. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:283-5.
  73. Mensing H, Schimdt KU. Diffuse fasciitis with eosinophilia associated with morphea and lichen sclerosus et atrophicus. *Acta Derm Venereol* 1985;65:80-3.
  74. Hashimoto Y, Takahashi H, Matsuo S, Hirai K, Takemori N, Nakao M, et al. Polymerase chain reaction of *Borrelia burgdorferi* flagellin gene in Shulman syndrome. *Dermatology* 1996;192:136-9.
  75. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, Greenfield B, Ting M, Gleich GJ. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990;322:869-73.
  76. Douglas AS, Eagles JM, Mowat NA. Eosinophilia myalgia syndrome associated with tryptophan. *BMJ* 1990;301:387.
  77. Kaufman LD, Seidman RJ, Philips ME, Gruber BL. Cutaneous manifestations of the L-tryptophan-associated eosinophilia-myalgia syndrome: A spectrum of sclerodermatous skin disease. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1063-9.
  78. Oursler JR, Farmer ER, Roubenoff R, Mogavero HS, Watson RM. Cutaneous manifestations of the eosinophilia-myalgia syndrome. *Br J Dermatol* 1992;127:138-46.
  79. Uitto J, Varga J, Peltonen J, Jiménez SA. Eosinophilia-myalgia syndrome. *Int J Dermatol* 1992;31:223-8.
  80. Kaufman LD. The eosinophilia-myalgia syndrome: Current concepts and future directions. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:87-91.
  81. Feldman SR, Silver RM, Maize JC. A histopathologic comparison of Schulman's syndrome (diffuse fasciitis with eosinophilia) and the fasciitis associated with the eosinophilia-myalgia syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:95-100.
  82. Lin JD, Phelps RG, Gordon ML, Hilfer JB, Wolfe DE, Venkateshan VS, et al. Pathologic manifestations of the eosinophilia myalgia syndrome: Analysis of 11 cases. *Hum Pathol* 1992;23:429-37.
  83. Iglesias JL, De Moragas JM. The cutaneous lesions of the Spanish toxic oil syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:159-60.
  84. Ten RM, Kephart GM, Posada M, Abaitua I, Soldevilla L, Kilbourne EM, et al. Participation of eosinophils in the toxic oil syndrome. *Clin Exp Immunol* 1990;82:313-7.
  85. Iglesias L, Vanaclocha F. Scleroderma and environment. Cutaneous manifestations of toxic oil syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 1991;118:954-61.
  86. Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Perez-Ruiz F, Mancebo L. Toxic oil syndrome: A long-term follow-up of a cohort of 322 patients. *Medicine* 1993;72:285-95.
  87. Posada M, Philen RM, Borda AI. Toxic oil syndrome: The perspective after 20 years. *Epidemiol Rev* 2001;23:231-47.
  88. Gelpi E, De la Paz MP, Terracini B, Abaitua I, Cámara AG, Kilbourne EM, et al. The Spanish toxic oil syndrome 20 years after its onset: A multidisciplinary review of scientific knowledge. *Environ Health Perspect* 2002;110:457-64.
  89. Bell SA. The toxic oil syndrome: An example of an exogenously induced autoimmune reaction. *Toxic oil syndrome. Mol Biol Rep* 1996;23:261-3.
  90. Czarnetzki BM, Kalveram KJ, Dierksmeier V. Eosinophil chemotactic factor levels in patients with bullous pemphigoid, drug reactions and atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1979;73:163-5.
  91. Kapp A. The role of eosinophils in the pathogenesis of atopic dermatitis-eosinophil granule proteins as markers of disease activity. *Allergy* 1993;48:1-5.
  92. Tanakay, Delaporte E, Dubucquoi S, Gounni AS, Porchet E, Capron A, et al. Interleukin-5 messenger RNA and immunoreactive protein expression by activated eosinophils

- in lesional atopic dermatitis skin. *J Invest Dermatol* 1994; 103:589-92.
93. Peters MS, Schroeter AL, Kephart GM, Gleich GJ. Localization of eosinophil granule major basic protein in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1983;81:39-43.
  94. Haas N, Motel K, Czarnetzki B. Comparative immunoreactivity of the eosinophil constituents MBP and ECP in different types of urticaria. *Arch Dermatol Res* 1995;287: 180-5.
  95. Stahle-Backdahl M, Inoue M, Giudice GJ, Parks WC. kD gelatinase is produced by eosinophils at the site of blister formation in bullous pemphigoid and cleaves the extracellular domain of recombinant 180-kD bullous pemphigoid autoantigen. *J Clin Invest* 1994;93:2022-30.
  96. Thyresson NH, Goldberg NC, Tye MJ, Leiferman KM. Localization of eosinophil granule major basic protein in incontinentia pigmenti. *Pediatr Dermatol* 1991;8:102-6.
  97. Emmerson RW, Wilson-Jones E. Eosinophilic spongiosis in pemphigus: A report of an unusual histological change in pemphigus. *Arch Dermatol* 1968;97:252-7.
  98. Fonseca E, Contreras F. Espongiosis eosinofílica. *Piel* 1986;2:46-52.
  99. Crotty C, Pittelkow M, Muller SA. Eosinophilic spongiosis: A clinicopathologic review of seventy-one cases. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:337-43.
  100. Ruiz E, Deng JS, Abell EA. Eosinophilic spongiosis: A clinical, histologic, and immunopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:973-6.
  101. Machado-Pinto J, McCalmont TH, Golitz LE. Eosinophilic and neutrophilic spongiosis: Clues to the diagnosis of immunobullous diseases and other inflammatory disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:308-16.
  102. Bordas X, Palou J, Castel T, Lecha V. Espongiosis eosinofílica. A propósito de dos observaciones. *Actas Dermosifiliogr* 1981;72:119-32.
  103. Brodersen I, Frenzt G, Thomsen K. Eosinophilic spongiosis in early pemphigus foliaceus. *Acta Derm Venereol* 1978;58:368-9.
  104. Pearson RW, O'Donoghue M, Kaplan SJ. Pemphigus vegetans: Its relationship to eosinophilic spongiosis and favorable response to dapsone. *Arch Dermatol* 1980;116: 65-8.
  105. Bauer R, Stadler R, Immel C, Orfanos CE. Acantholysis and eosinophilic spongiosis: Pemphigus herpetiformis. Successful retinoid therapy. *Hautarzt* 1983;34:13-7.
  106. Nishioka K, Hashimoto K, Katayama I, Sarashi C, Kubo T, Sano S. Eosinophilic spongiosis in bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1984;120:1166-8.
  107. Byrd JA, Scherschun L, Chaffins ML, Fivenson DP. Eosinophilic dermatosis of myeloproliferative disease: Characterization of a unique eruption in patients with hematologic disorders. *Arch Dermatol* 2001;137:1368-80.
  108. Davis MD, Perniciaro C, Dahl PR, Randle HW, McEvoy MT, Leiferman KM. Exaggerated arthropod-bite lesions in patients with chronic lymphocytic leukemia: A clinical, histopathologic, and immunopathologic study of eight patients. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:27-35.
  109. Barzilai A, Shpiro D, Goldberg I, Yacob-Hirsch Y, Díaz-Cascajo C, Meytes D, et al. Insect bite-like reaction in patients with hematologic malignant neoplasms. *Arch Dermatol* 1999;135:1503-7.
  110. Kolbusz RV, Micetich K, Armin AR, Massa MC. Exaggerated response to insect bites: An unusual cutaneous manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Int J Dermatol* 1989;28:186-7.
  111. Rueda RA, Valencia IC, Covelli C, Escobar C, Alzate A, Saldarriaga B, et al. Eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy. *Arch Dermatol* 1999;135:804-10.
  112. Gallego H, Wilke MS, Lewis EJ. Delayed EPPER Syndrome. *Arch Dermatol* 2001;137:821-2.
  113. Soeprono FF, Schinella RA. Eosinophilic pustular folliculitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:1020-2.
  114. Rosenthal D, LeBoit PE, Klumpp L, Berger TG. Human immunodeficiency virus-associated eosinophilic folliculitis. *Arch Dermatol* 1991;127:206-9.
  115. Deylot C, Bioulac P, Dourre MS. Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées á propos de 4 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1980;107:37-48.
  116. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Borseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 1991; 127:1333-8.
  117. Herrera M, Suárez R, Repáraz JC, Vigaray J, Sánchez E. Pustulosis exantemática aguda generalizada: variante eosinofílica. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:167-73.
  118. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux P, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984;310:1621-6.
  119. Wolf C, Pehamberger H, Breyer S, Leiferman KM, Wolf K. Episodic angioedema with eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:21-7.
  120. Schiavino D, Gentiloni N, Murzilli F, Gebreselassie M, La Rocca LM, Patriarca G. Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome). *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990;18:233-6.
  121. Kuhne U, Marsh WC. Episodic angioedema with eosinophilia: Precursor lesions and relevance of histology. A case report. *Acta Derm Venereol* 1991;71:83-4.
  122. Emonet S, Kaya G, Hauser C. Gleich's syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:616-8.
  123. Chikama R, Hosokawa M, Miyazawa T, Miura R, Suzuki T, Tagami H. Non episodic angioedema associated with eosinophilia: Report of 4 cases and review of 33 young female patients reported in Japan. *Dermatology* 1998;197:321-5.
  124. Shikiji T, Urano Y, Takiwaki H, Arase S. A case of episodic angioedema associated with eosinophilic. *J Med Invest* 1997;44:103-8.
  125. Mizukawa Y, Shiohara T. The cytokine profile in a transient variant of angioedema with eosinophilia. *Br J Dermatol* 2001;144:169-74.
  126. Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J, Silver JE, Bower J, Gonchoroff N, et al. Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. *Blood* 1992;79:688-92.
  127. Putterman C, Barak V, Caraco Y, Neuman T, Shalit M. Episodic angioedema with eosinophilia: A case associated with T cell activation and cytokine production. *Ann Allergy* 1993;70:243-8.
  128. Kawano M, Muramoto H, Tsunoda S, Koni I, Mabuchi H, Miyawaki T. Absence of CD69 expression on peripheral

- eosinophils in episodic angioedema and eosinophilia. *Am J Hematol* 1996;53:43-5.
129. Weller PF. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Arch Dermatol* 1996;132:583-5.
  130. Leiferman KH. Hypereosinophilic syndrome. *Semin Dermatol* 1995;14:122-8.
  131. Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med* 1968;68:1220-9.
  132. Chusid MJ, Dale DC, West BC. The hypereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:1-27.
  133. Spry CJF. The hypereosinophilic syndrome: Clinical features, laboratory findings and treatment. *Allergy* 1982;37: 539-51.
  134. Weller PF, Bublej GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83:2759-79.
  135. Wynn SR, Sachs MI, Keating MU. Idiopathic hypereosinophilic syndrome in a 5 1/2 month old infant. *J Pediatr* 1987;111:94-7.
  136. Dereure O, Meyer F, Ciurana AJ, Guilhon JJ. Dermatological manifestations of idiopathic hypereosinophilic syndrome: An unusual observation with protracted course and literature review. *Eur J Dermatol* 1994;4:110-6.
  137. Leiferman KM, O'Duffy JD, Perry HO, Greipp PR, Giuliani ER, Gleich GJ. Recurrent incapacitating mucosal ulcerations. A prodrome of the hypereosinophilic syndrome. *JAMA* 1982;247:1018-20.
  138. Sanchez JL, Padilla MA. Hypereosinophilic syndrome. *Cutis* 1982;29:490-5.
  139. Shelley WB, Shelley ED. Erythema annulare centrifugum as the presenting sign of the hypereosinophilic syndrome: Observation on therapy. *Cutis* 1985;35:53-5.
  140. Whittaker SJ, Jones RR, Spry CJF. Lymphomatoid papulosis and its relationship to «idiopathic» hypereosinophilic syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:339-44.
  141. Offidani A, Bernardini ML, Simonetti O, Simoncini C, Giangiacomi M, Bossi G. Hypereosinophilic dermatosis: Skin lesions as the only manifestation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome? *Br J Dermatol* 2000;143: 675-7.
  142. Roufosse F, Simonart T, Cogan E. Skin lesions as the only manifestation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 2001;144:639.
  143. Prin L, Plumas J, Gruart V, Loiseau S, Aldebert D, Ameisen JC. Elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptor: a marker of disease activity in the hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1991;78:2626-32.
  144. Brugnani D, Airo P, Rossi G, Bettinardi A, Simon HU, Garza L, et al. A case of hypereosinophilic syndrome is associated with the expansion of a CD3- CD4+ T-cell population able to secrete large amounts of interleukin-5. *Blood* 1996;87:1416-22.
  145. Jameson MD, Seagraves SD. Idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Postgrad Med* 1988;84:93-101.
  146. Dubost-Brama A, Dubucquoi S, Janin A, Capron M, Delaporte E. Éosinophiles et peau: actualités. *Ann Dermatol Venerol* 1996;123:498-509.
  147. Dubost-Brama A, Dubucquoi S, Capron M, Delaporte E. Peau et éosinophilie. *Encycl Med Chir Dermatologie* 2000;98-705-A-10,13 p.
  148. Christophers E. Eosinophilic diseases of the skin. *Chem Immunol* 2000;76:230-43.
  149. Tuneu A. El eosinófilo. Estructura, función y su participación en patología cutánea. *Piel* 1987;2:233-40.
  150. Vignon-Pennamen MD, Wallach D. Cutaneous manifestations of neutrophilic disease. A study of seven cases. *Dermatologica* 1991;183:255-64.
  151. Andreano JM, Kantor GR, Bergfeld WF, Tuthill RJ, Taylor JS. Eosinophilic cellulitis and eosinophilic pustular folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:934-6.
  152. España A, Sánchez-Carpintero I. Patrones de secreción de citocinas en algunas enfermedades que cursan con eosinofilia. En: España Alonso A, Quintanilla Gutiérrez E, editores. *Fisiopatología de las enfermedades cutáneas III*. Madrid: Aula Médica, 2000; p. 255-86.
  153. Leiferman KM. A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:1101-12.