

## Dermatosis eosinofílicas

### Eosinophilic dermatoses

Sara González Trujillo<sup>1</sup>

Luz Marina Gómez Vargas<sup>2</sup>

Rodrigo Restrepo Molina<sup>3</sup>

Recibido: Junio 29 de 2006

Aprobado: Agosto 8 de 2006

### RESUMEN

**L**A PRESENCIA de eosinófilos es un hallazgo útil que conduce al diagnóstico de varias enfermedades cutáneas. En ocasiones ellos son inespecíficos y requieren de una estricta correlación clínica.

En este artículo se revisa información acerca de la patogénesis, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de las patologías que característicamente cursan con eosinófilos a nivel tisular.

**Palabras clave:** Eosinófilo, síndrome de Wells, síndrome de Shulman, granuloma facial, síndrome de hipereosinofilia.

### SUMMARY

The presence of eosinophils is an useful finding that contributes to the diagnosis of many cutaneous diseases. Some times they are inespecific and need clinical correlation.

This article reviews information about the pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of pathologies that are associated with eosinophils in tissues.

**Key words:** Eosinophil, Wells syndrome, Shulman syndrome, faciale granuloma, hypereosinophilic syndrome.

### INTRODUCCIÓN

Los eosinófilos fueron descritos por Paul Ehrlich en 1879.<sup>1</sup> Estos se caracterizan por tener núcleo bilobulado o trilobulado y citoplasma rico en gránulos que toman fácilmente la coloración de eosina.<sup>2</sup> Los gránulos están compuestos por dos partes: el core y la matriz. El core es el sitio de producción de la proteína básica mayor (PBM), la cual se destaca por su potente actividad contra helmintos, protozoos, bacterias y células tumorales, además de inducir la liberación de histamina por parte de los basófilos y mastocitos. Esta proteína se encuentra en altas cantidades durante el embarazo con el fin de inhibir la proteína A, que es la encargada de degradar factores de crecimiento similares a la insulina.<sup>1,3</sup>

En la matriz se producen la proteína catiónica, la neurotoxina derivada de los eosinófilos y la peroxidasa con múltiples propiedades contra agentes infecciosos (Tabla 1).<sup>2,3</sup>

**Tabla 1:** Proteínas de la matriz de los eosinófilos y sus funciones.

| Proteína catiónica                              | Peroxidasa                                                        | Neurotoxina                       |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Actividad citotóxica                            | Inactiva los leucotrienos C, D E4                                 | Lesiva para neuronas mielinizadas |
| Propiedades neurotóxicas y antivirales          | Induce liberación de histamina por la degranulación de mastocitos | Propiedad antiviral               |
| Potente contra helmintos, protozoos y bacterias | Potente toxina contra células tumorales, helmintos y bacterias    | Actividad ribonucleoproteínasa    |

1 Residente III Dermatología de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín – Colombia.

2 Dermatóloga – Asesora de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín – Colombia.

3 Patólogo – Asesor de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín – Colombia.

Correspondencia: Sara González Trujillo Cra. 43A No. 25B Sur 108 Apto. 403. Teléfono: 331 3419. saragonzalez@epm.net.co

## Educación médica continuada

Los eosinófilos expresan varios receptores que mantienen la comunicación con el medio extracelular. Estos pueden ser moléculas de adhesión, quimioquinas, fracciones de inmunoglobulinas y complemento, o sustancias solubles como lípidos y citoquinas. La presencia de estos, en especial las fracciones de inmunoglobulinas y complemento, le confieren la función efectora contra parásitos y células blanco.<sup>1</sup>

La inmunoglobulina A secretora es capaz de inducir degranulación del eosinófilo, lo que indica su papel en la inmunidad de las mucosas.<sup>1</sup>

Adicionalmente posee receptores para interleuquina 3 (IL3), interleuquina 5 (IL5), interferón alfa y gamma y para el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos que le confieren varias de sus funciones y regulan su sobrevivencia a nivel tisular.<sup>1,3</sup>

La infiltración de los eosinófilos a nivel tisular es el resultado de varios pasos:

### 1. Diferenciación y proliferación en la médula ósea

Los eosinófilos son derivados de la célula pluripotencial, que puede originar tanto la serie basófila como la eosinófila. Factores como las IL3 e IL5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos son particularmente importantes en su desarrollo. La IL5 es considerada el factor más importante en la diferenciación y maduración de los eosinófilos en la médula ósea, y su papel es indispensable en todas las funciones de aquéllos, ya que es capaz de promover la movilización desde la médula ósea, alterar la expresión de moléculas de adhesión, prolongar la sobrevivencia, estimular la función y favorecer la degranulación.<sup>3,4,5</sup>

### 2. Adhesión y migración

Los eosinófilos maduros son liberados a la circulación periférica e ingresan en los tejidos mediante la interacción de las integrinas y selectinas con sus receptores en las células endoteliales. El primer paso está mediado por la P selectina que facilita la adhesión a las células endoteliales mediante las integrinas beta 1 (antígeno tardío 4) y beta 2 (CD18).<sup>3</sup>

### 3. Quimioatracción

Está dada por sustancias que favorecen el paso de los eosinófilos de la circulación a los tejidos periféricos. Entre ellas se encuentran derivados del ácido araquidónico

como el leucotrieno B4, factor activador de las plaquetas; IL3 e IL5, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y fracciones del complemento, principalmente de C5. Estas sustancias median el reclutamiento de eosinófilos, pero no son específicas para éstos. Estudios recientes postulan que dos nuevas sustancias de la familia de las quimioquinas, las eotaxinas 1 y 2,<sup>6</sup> son específicas para estas células.<sup>1,3</sup>

Los tejidos más ricos en eosinófilos son la piel, el pulmón y el tracto gastrointestinal.<sup>2,3</sup>

### 3. Sobrevivencia y acumulación tisular

Los eosinófilos pueden sobrevivir en los tejidos por largos periodos (varias semanas), dependiendo de las citoquinas del microambiente. El mecanismo mediante el cual sobreviven en el tejido no se conoce completamente. Estudios *in vitro* han demostrado que la presencia de IL3, IL5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos inhiben la apoptosis por 12 a 14 días. En contraste, los eosinófilos sobreviven menos de 48 horas si estas citoquinas están ausentes. Adicionalmente estos pueden regular la sobrevivencia de manera autocrina mediante la producción de citoquinas en respuesta a los componentes de la matriz extracelular.<sup>1,3</sup>

Con base en los mecanismos anteriores, los eosinófilos pueden estar presentes en un sinnúmero de enfermedades cutáneas y extracutáneas (Tabla 2).

A continuación se hace mención especial del síndrome de Wells, del síndrome de Shulman, del granuloma facial y del síndrome de hipereosinofilia.

## SÍNDROME DE WELLS

La celulitis eosinofílica fue descrita por Wells en 1971 como una "dermatitis granulomatosa recurrente acompañada de eosinofilia periférica", pero fueron Spiegel y Winkel quienes en 1979 propusieron el epónimo de síndrome de Wells.<sup>6,7</sup>

### Etiología

Hasta la fecha se considera un trastorno cutáneo infrecuente, de etiología desconocida. Parece que el evento clave es una inadecuada respuesta de los eosinófilos, cuya infiltración tisular depende de una adecuada interacción con el endotelio vascular. Para que esta interacción se lleve a cabo deben estar presentes algunas moléculas de adhesión

## Dermatosis eosinofílicas

**Tabla 2:** Enfermedades que cursan con eosinófilos a nivel tisular.

|                                    |                                                 |
|------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Enfermedades vesículo ampollas     | • Dermatitis herpetiforme                       |
|                                    | • Penfigoide ampolloso                          |
|                                    | • Reacción ampollosa por picaduras de insecto   |
|                                    | • Pénfigo vegetante                             |
|                                    | • Penfigoide gestacional                        |
|                                    | • Espongiosis eosinofílica                      |
|                                    | • Eritema tóxico neonatal                       |
| Desórdenes de los vasos sanguíneos | • Urticaria                                     |
|                                    | • Vasculitis por hipersensibilidad              |
|                                    | • Vasculitis eosinofílica                       |
|                                    | • Churg- Strauss                                |
|                                    | • Arteritis temporal juvenil                    |
|                                    | • Hiperplasia angioliñoide con hipereosinofilia |
|                                    | • Enfermedad de Kimura                          |
| Infecciones                        | • Dermatofitos                                  |
|                                    | • Parásitos                                     |
| Misceláneos                        | • Síndrome de hipereosinofilia                  |
|                                    | • Síndrome de Wells                             |
|                                    | • Incontinencia pigmenti                        |
|                                    | • Dermatitis de contacto alérgica               |
|                                    | • Reacciones a medicamentos                     |
|                                    | • Foliculitis pustular eosinofílica             |
|                                    | • Paniculitis eosinofílica                      |
|                                    | • Síndrome de Shulman                           |
| Tumores                            | • Histiocitosis de células de langerhans        |
|                                    | • Granuloma eosinofílico                        |
|                                    | • Xantogranuloma juvenil                        |
|                                    | • Papulosis linfomatoide                        |
|                                    | • Carcinoma escamocelular                       |
|                                    | • Queratoacantoma                               |
|                                    | • Melanoma                                      |

y citoquinas. Publicaciones recientes destacan el papel de la IL5, ya que ésta es capaz de promover la movilización de eosinófilos a partir de la médula ósea, alterar la expresión de moléculas de adhesión, prolongar la supervivencia, estimular la función y finalmente facilitar la degranulación.<sup>4,8</sup>

Otros autores postulan que la enfermedad se presenta como una respuesta de hipersensibilidad local secundaria

a trastornos mieloproliferativos, infecciones bacterianas y virales (Herpes simple y Zoster), infestaciones parasitarias, picaduras de insectos y algunos medicamentos, entre los que se encuentran el ácido acetilsalicílico, la penicilina G, la bleomicina y los anestésicos locales.<sup>6,7,9</sup>

### Epidemiología

Sesenta casos han sido reportados en la literatura, la mayoría de ellos en adultos jóvenes con una media de edad de 37 años, sin que exista predilección racial o de sexo. Solo hay 20 casos reportados en niños y 2 casos congénitos.<sup>6,7</sup>

### Características clínicas

De manera clásica, la enfermedad se presenta con episodios recurrentes y de inicio súbito, caracterizados por prurito y sensación de ardor que posteriormente se acompañan de placas infiltradas o nódulos edematosos de borde violáceo que se extienden centrífugamente semejando una celulitis infecciosa. Las lesiones se auto resuelven en un periodo de 2 a 8 semanas y dejan pigmentación residual de aspecto esclerodermiforme, que eventualmente puede resolverse por completo.<sup>7,8,9</sup>

Las áreas comprometidas con mayor frecuencia son las extremidades y el tronco.<sup>7</sup> El compromiso del cuero cabelludo es poco frecuente, y puede ocasionar alopecia cicatricial.<sup>12</sup>

Entre las presentaciones atípicas pueden presentarse vesículas, pápulas y ampollas hemorrágicas (Figura 1),<sup>6,10</sup> al igual que lesiones que siguen las líneas de Blaschko y que para algunos autores representan un mosaicismo cutáneo.<sup>11</sup>



**Figura 1. Síndrome de Wells ampolloso. Placas eritematosas compuestas por múltiples vesículas y ampollas en las extremidades inferiores.**

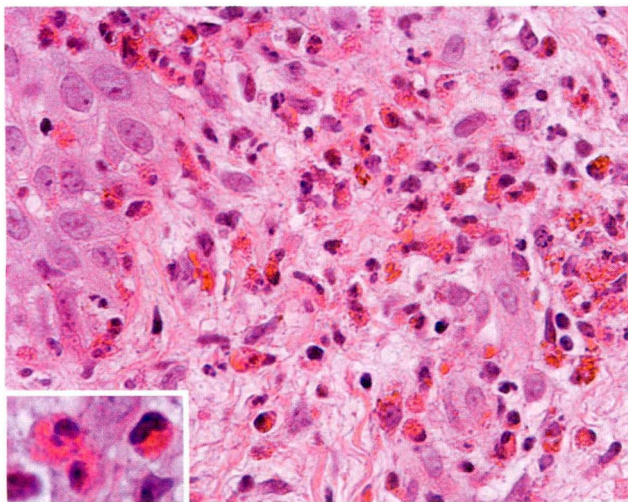
## Educación médica continuada

Una minoría de pacientes presenta síntomas sistémicos como fiebre, malestar general y artralgias.<sup>7,8</sup>

Hasta en el 50% de los casos hay grados variables de eosinofilia periférica.<sup>6</sup>

### Hallazgos histopatológicos

Las lesiones recientes muestran infiltrado eosinofílico difuso en la dermis que incluso puede extenderse hasta el tejido celular subcutáneo, la fascia y el músculo (Figura 2). Algunas veces se desarrollan ampollas subepidérmicas secundarias a edema en la dermis papilar, que caracteriza las formas ampollosas. La epidermis puede mostrar grados variables de espongiosis.



**Figura 2. Síndrome de Wells. Infiltrado de eosinófilos en la dermis superficial. Detalle en el que se observa el citoplasma granular y núcleo bilobulado de los eosinófilos.**

Luego de 1 a 3 semanas los eosinófilos se degranulan y liberan la proteína básica mayor, que se deposita dentro de las fibras de colágeno y dan lugar a las características “figuras en llama”.<sup>6,8,12</sup> Estas, aunque características de la enfermedad, no son patognomónicas, ya que pueden estar presentes en otras patologías cutáneas como el penfigoide ampollosa, el herpes gestacional, algunos tipos de eczema, picaduras de artrópodos y el prurigo.<sup>8,9</sup>

En etapas tardías pueden encontrarse granulomas y células gigantes multinucleadas, o bien histiocitos fagocitados alrededor de las figuras en llama.<sup>6,12</sup>

La inmunofluorescencia directa es negativa. Ocasionalmente pueden observarse depósitos de la proteína básica mayor dentro de las figuras en llama y restos de fibrina y complemento (C3).<sup>6,12</sup>

### Diagnóstico

Se realiza con los hallazgos clínicos e histopatológicos. Clínicamente son lesiones recurrentes, semejantes a la celulitis infecciosa, que no responden a los antibióticos administrados. En la biopsia de piel los hallazgos característicos son las figuras en llama, pero debe tenerse en cuenta que éstas se presentan en otras enfermedades cutáneas y que por sí solas no constituyen el diagnóstico.<sup>6,8</sup>

## ENFERMEDADES ASOCIADAS

Varios casos reportados asocian la aparición de síndrome de Wells con otras enfermedades como leucemias, linfomas, carcinoma de colon, morfea, liquen escleroso y atrófico, y acantosis nigricans. Igualmente puede encontrarse dentro del espectro de otras patologías que cursan con eosinofilia como el síndrome de hipereosinofilia, la enfermedad de Ofuji y la paniculitis eosinofílica.<sup>4, 6, 13, 14</sup>

### Tratamiento

Los autores que reportan asociación con otras enfermedades han observado mejoría del síndrome de Wells luego de un tratamiento adecuado de la patología subyacente.<sup>8</sup>

No hay guías de manejo establecidas. La mayoría de los pacientes reportados han sido tratados con esteroides orales a dosis de 10 a 80 mg/día con buena respuesta en pocos días, o con esteroides tópicos de alta potencia en las formas localizadas.<sup>7</sup>

En los pacientes que no mejoran con esta terapia o que presentan cuadros recurrentes, en los que puedan desarrollarse los efectos adversos de la terapia con esteroides a largo plazo, pueden utilizarse minociclina, dapsona, griseofulvina y antihistamínicos.<sup>4,6,7,9</sup>

Igualmente se ha reportado buena respuesta con ciclosporina a dosis de 1.25-2.5 mg/kg/día por 3 a 4 semanas, y con interferón alfa, ya que éste ha demostrado su capacidad para inhibir la IL5 y la formación de colonias de eosinófilos.<sup>7,9</sup> No se ha reportado mejoría con el uso de antibióticos dada la ausencia de infección causal.

## Dermatosis eosinofílicas

### Pronóstico

La evolución de la enfermedad es impredecible; algunas veces es transitoria y autolimitada, pero es más frecuente la cronicidad con múltiples recurrencias.

Ante la posibilidad de asociación con enfermedades neoplásicas, principalmente hematológicas, se recomienda un seguimiento periódico.<sup>9</sup>

### SÍNDROME DE SHULMAN

La fascitis eosinofílica fue descrita por Shulman en 1974 como una enfermedad inflamatoria del tejido conectivo, poco frecuente, caracterizada por engrosamiento e induración profunda de la fascia muscular que puede asociarse con hipergamaglobulinemia y eosinofilia periférica.<sup>15</sup>

### Etiología

La etiología de la enfermedad es desconocida. Algunos autores la consideran dentro del espectro de las esclerodermias, aunque, en contraste con éstas, no cursa con fenómeno de Raynaud y tampoco comparte su perfil serológico.<sup>16,17</sup>

A nivel tisular se ha observado que los fibroblastos de las áreas comprometidas producen mayores cantidades de colágeno tipos I, III y IV, y que expresan en la superficie algunos factores de crecimiento como el factor transformador de crecimiento beta1 y el factor de crecimiento de tejido conectivo, lo que explica en parte la induración y el engrosamiento característicos de la enfermedad. Adicionalmente se ha observado asociación con factores ambientales como uso de L-triptofano e infecciones por *borrelia burgdorferi*.<sup>18</sup>

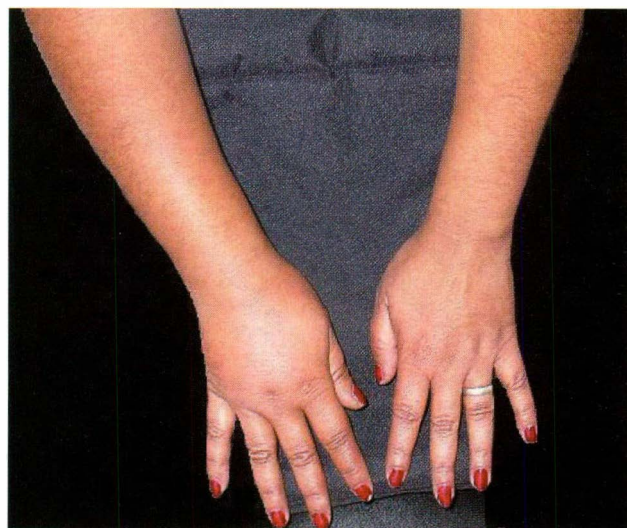
### Epidemiología

No hay datos epidemiológicos en la literatura y se carece de estudios con grupos de pacientes. Hasta ahora sólo se cuenta con reportes aislados de casos. Los pacientes que con mayor frecuencia presentan la enfermedad son adultos de mediana edad, aunque se han reportado casos en niños y ancianos. No hay predilección por raza ni sexo.<sup>18</sup>

### Características clínicas

La enfermedad se caracteriza por episodios de inflamación, induración y engrosamiento simétrico de las extremidades. Inicialmente las áreas afectadas se tornan

dolorosas, edematosas y levemente eritematosas en forma difusa, y dan un aspecto de piel de naranja (Figura 3); posteriormente hay engrosamiento de la fascia muscular que rápidamente lleva a contracturas en flexión y disminución de la movilidad articular.<sup>15,18</sup>



**Figura 3. Síndrome de Shulman. Eritema y aspecto de piel de naranja acompañado de engrosamiento simétrico de las extremidades superiores.**

El compromiso de la fascia puede llevar a separación de algunos grupos musculares, dando el signo de la ranura. Además puede acompañarse de depresión de las venas superficiales, y es lo que se conoce como venas sumergidas.<sup>1</sup>

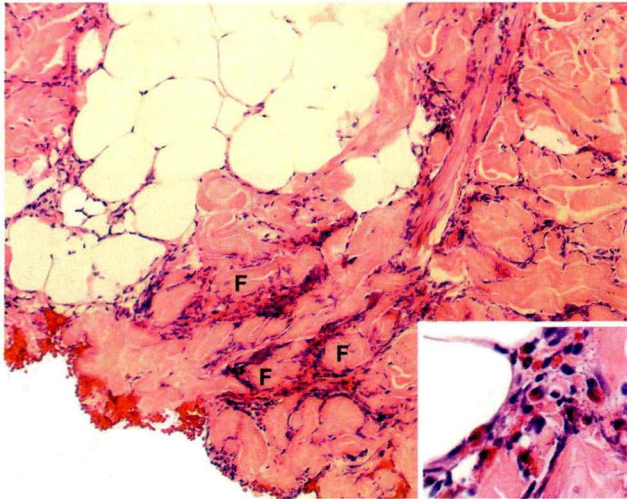
Se ha descrito compromiso del tronco, e incluso formas generalizadas, aunque con menor frecuencia.<sup>1</sup>

Las manifestaciones extracutáneas son raras. Se han reportado poliartritis, tenosinovitis, miositis, síndrome del túnel del carpo, dismotilidad esofágica, fibrosis pulmonar, pericarditis y alteraciones mielodisplásicas.<sup>4,15,18</sup>

### Hallazgos histopatológicos

Las lesiones tempranas muestran compromiso de los septos interlobares, el tejido celular subcutáneo y la fascia muscular con edema e infiltrado inflamatorio compuesto en su mayoría por eosinófilos, linfocitos, histiocitos y células plasmáticas.<sup>4,15,18</sup> Ocasionalmente se encuentran figuras en llama (Figura 4).

## Educación médica continuada



**Figura 4: Síndrome de Shulman. El compromiso inflamatorio es en la dermis profunda y el tejido graso subcutáneo, en la forma de infiltrado por eosinófilos que se degranulan en el colágeno formando figuras en llama (F). Detalle en el que se observa infiltrado eosinofílico en la interfase entre el tejido graso y el colágeno.**

A medida que la enfermedad avanza los planos anatómicos descritos muestran fibrosis y engrosamiento marcado que pueden llegar hasta la dermis.<sup>15,18</sup>

Varios de los hallazgos histopatológicos tardíos se sobrepone con los encontrados en la esclerosis sistémica, lo que los hace indistinguibles.<sup>1</sup>

### Diagnóstico

Se basa en los hallazgos clínicos, de laboratorio, y se confirma con la histopatología. Clínicamente debe sospecharse en todo paciente joven con fibrosis progresiva de las extremidades a quien se le haya descartado esclerosis localizada o generalizada mediante los hallazgos al examen físico y el perfil inmunológico. Entre las anomalías en las pruebas de laboratorio se han encontrado grados variables de eosinofilia periférica en el 63% de los casos, así como hipergamaglobulinemia en el 35% y aumento de la velocidad de sedimentación globular en el 29%. Reportes recientes correlacionan la actividad de la enfermedad con los niveles de aldolasa plasmática.<sup>15</sup>

En un estudio se encontró un aumento en los rangos de la metaloproteinasas tipo 1 a nivel tisular en los pacientes con enfermedad activa, lo que sugiere su utilidad como mar-

cador de la enfermedad. Esta se correlaciona directamente con los niveles de gamaglobulinas e inmunoglobulina G.<sup>19</sup>

Varios métodos imagenológicos pueden ser útiles para valorar la extensión del compromiso, ayudar a definir el sitio adecuado para la toma de la biopsia y evaluar la efectividad del tratamiento. Entre éstos los más usados son la ecografía de tejidos blandos y la resonancia nuclear magnética, que revelan engrosamiento tanto de la fascia muscular como de las vainas tendinosas, el tejido celular subcutáneo y la piel.<sup>18</sup>

Cabe resaltar la importancia de una adecuada toma de biopsia; ésta debe ser lo suficientemente profunda para evaluar los planos anatómicos comprendidos entre la piel y la fascia muscular. Los hallazgos de ésta dependen directamente de la fase de la enfermedad, y en general lo más llamativo es el infiltrado eosinofílico y la fibrosis.

### Enfermedades asociadas

Algunos autores reportan asociación con morfea en un 29%, así como algunos trastornos hematológicos de tipo mielodisplásico.<sup>18</sup>

### Tratamiento

Hay algunos reportes de mejoría espontánea.<sup>17,18</sup>

Hasta el momento no hay guías claras de manejo y los tratamientos usados se basan en reportes aislados de casos. En general, la enfermedad responde adecuadamente a los esteroides sistémicos a dosis altas y por periodos cortos cuando se inician en estadios tempranos.<sup>1,18</sup> Para los casos refractarios se han descrito otras alternativas como D-penicilamina, antimaláricos, azatioprina, metotrexate, ciclosporina, colchicina, cimetidina y ketotifeno.<sup>4,21</sup> De igual forma se ha demostrado la efectividad de la fototerapia con UVA. El mecanismo por el cual es efectiva se desconoce; al parecer induce la actividad de la colagenasa aumentando la degradación del colágeno y disminuyendo la induración tisular.<sup>15,16</sup>

### Seguimiento

Algunos autores recomiendan un seguimiento periódico de los pacientes, ya que se ha reportado asociación con alteraciones mielodisplásicas que empeoran el pronóstico. En este contexto sería conveniente realizar estudios de médula ósea para descartar este tipo de compromiso en los pacientes con síntomas extracutáneos o alteraciones en las pruebas de laboratorio.<sup>18</sup>

## ***Dermatosis eosinofílicas***

En otro estudio se relacionó la enfermedad con morfea, aunque no se estableció evolución hacia formas sistémicas, lo que también demuestra la importancia del seguimiento clínico.<sup>18</sup>

Debe tenerse en cuenta que la enfermedad puede afectar de forma marcada la calidad de vida de los pacientes debido a las alteraciones de la movilidad articular y las contracturas secundarias.<sup>16</sup>

### **GRANULOMA FACIAL**

El granuloma facial es un trastorno cutáneo idiopático, poco frecuente, caracterizado por placas de color rojo pardo en la cara.<sup>7</sup> El primer caso fue descrito por Wigley en 1945 y posteriormente Pinkus reconoce el término de granuloma facial.<sup>7,20,21</sup> (Figura 5).

En 1948 Lever describe el primer caso de granuloma extrafacial<sup>22,23</sup> y McCann, en 1985, la fibrosis angiocéntrica eosinofílica, considerada la variante mucosa de la enfermedad.<sup>24</sup>

#### **Etiología**

La patogénesis es hasta ahora desconocida. Algunos autores lo consideran una vasculitis leucocitoclástica confinada a la piel.<sup>21</sup> Dicha vasculitis podría ser el resultado de infecciones bacterianas o virales, enfermedades neoplásicas, factores ambientales como la radiación solar, paraproteinemias, crioglobulinemias e hipergamaglobulinemias.<sup>22,23</sup>

La inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgG, IgA, IgM y fracciones de complemento, principalmente C3, en el interior de las paredes de los vasos sanguíneos, lo que sugiere la participación de los complejos inmunes en la patogénesis.<sup>7</sup>

Estudios con inmunoperoxidasa revelan la presencia de linfocitos T ayudadores que se tiñen fuertemente con anticuerpos contra la IL2 y contra antígenos linfocitarios, contrario a lo que ocurre con los queratinocitos, que no toman la tinción. Este fenómeno sugiere un papel importante del interferón gama en la patogénesis de la enfermedad.<sup>22,23</sup>

Algunos autores han demostrado degranulación de los eosinófilos en las lesiones mediante anticuerpos contra la proteína catiónica. Adicionalmente se ha observado mayor reactividad para anticuerpos contra receptores de IL2 y se ha demostrado que la IL5 es un mediador importante.<sup>25</sup>



**Figura 5. Granuloma facial. Placas bien definidas de color rojo pardo localizadas en la cara.**

#### **Epidemiología**

Las lesiones pueden aparecer a cualquier edad, pero en general predomina en hombres de raza blanca y de mediana edad.<sup>7,20,26</sup>

Hasta la fecha solo se han reportado 10 casos de localización extrafacial.<sup>26</sup>

La variante mucosa o fibrosis angiocéntrica eosinofílica predomina en las mujeres en una proporción 3:1. Sólo 15 casos se han reportado, de los cuales 4 se han asociado a lesiones faciales típicas de la enfermedad.<sup>26,27</sup>

## Educación médica continuada

### Características clínicas

El granuloma facial se caracteriza por placas únicas o múltiples bien definidas, de superficie suave, de color rojo pardo, localizadas en la cara (Figura 5), y con menor frecuencia en el tronco, las extremidades, el cuero cabelludo y la mucosa del tracto respiratorio superior (Figura 6).



**Figura 6.** Lesiones típicas del granuloma facial localizadas en la espalda.

Ocasionalmente se encuentran pápulas, nódulos o placas de configuración anular, que pueden acompañarse de telangiectasias, reforzamiento folicular o descamación mínima. Las lesiones son asintomáticas en su mayoría, aunque algunos pacientes pueden cursar con prurito o sensación de ardor.<sup>7,20,23,24,27</sup>

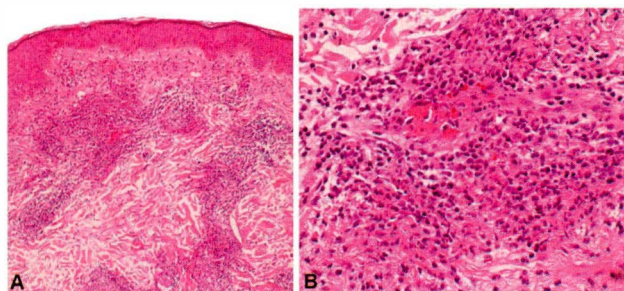
Las áreas comprometidas con mayor frecuencia son la nariz, la frente y la región pre auricular.<sup>23</sup>

Recientemente se describió la variante mucosa del granuloma facial denominada fibrosis angiocéntrica eosinofílica, que compromete la mucosa nasal y la región subglótica. Los síntomas descritos son obstrucción nasal, epistaxis y disnea. En algunos casos estas lesiones se acompañan de las lesiones faciales características.<sup>27</sup>

Actualmente no hay reportes que asocien al granuloma facial con enfermedades sistémicas.<sup>7,21</sup>

### Hallazgos histopatológicos

El hallazgo clásico es el de una vasculitis leucocito-clástica acompañada de depósito de material fibrinoide dentro y alrededor de los vasos sanguíneos.<sup>7,20</sup> En la dermis superficial se encuentra un infiltrado inflamatorio denso y difuso, en patrón de granuloma, compuesto por grandes cantidades de eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas, que típicamente respeta la parte más cercana a la epidermis y es lo que se conoce como "Zona Grenz" (Figura 7).



**Figura 7.** Granuloma facial. Se observa un infiltrado dérmico difuso separado de la epidermis por una banda de colágeno normal. En el centro se observa depósito de fibrina (A). Con mayor aumento se aprecia fibrina intensamente eosinófila rodeada de numerosos polimorfonucleares neutrófilos, algunos eosinófilos y leucocitoclasia (B).

La cantidad de eosinófilos encontrados depende del estadio de las lesiones, ya que en etapas tempranas pueden predominar los neutrófilos, mientras que en lesiones un poco más antiguas los eosinófilos y los cambios fibróticos son más prominentes.<sup>2,7,12,20,23</sup>

### Diagnóstico

Se basa en las lesiones clínicas, pero se considera que el método por excelencia es el estudio histopatológico.<sup>1</sup> Clínicamente las lesiones son características, pero pueden semejar otras enfermedades cutáneas como linfoma,

## Dermatosis eosinofílicas

pseudolinfoma, sarcoidosis, lupus tumidus, rosacea, lepra y enfermedades fotoinducidas.<sup>7,20</sup>

Quizás el diagnóstico diferencial más importante de las lesiones extrafaciales es el eritema elevatum diutinum, ya que la lesión primaria es similar, pero éste tiene predilección por las superficies extensoras de las extremidades y la piel que recubre las articulaciones. La diferencia más importante es la ausencia de Zona Grenz en la biopsia.<sup>1,7,20</sup>

En general, los hallazgos de laboratorio son normales y solo ocasionalmente puede encontrarse eosinofilia periférica.<sup>1,21</sup>

### Tratamiento

Algunos autores han reportado remisión espontánea.<sup>26</sup> Aun no se han realizado estudios controlados que comparen las opciones terapéuticas.<sup>7</sup> El tratamiento es difícil dada la resistencia de la enfermedad a las terapias disponibles.<sup>1,7,20,26</sup>

Entre las terapias médicas se encuentran los esteroides tópicos e intralesionales, la dapsona, los antimaláricos, la isoniazida, la clofazimina, la mostaza nitrogenada y la colchicina.<sup>20</sup>

Terapias ablativas como la crioterapia, la dermabrasión, la electrodisecación, la fototerapia con UVA, y algunos tipos de láser han mostrado buenos resultados, aunque debe tenerse en cuenta el riesgo significativo de cicatriz.<sup>20,26</sup> La resección quirúrgica puede ser curativa, pero se ha reportado un alto índice de recurrencias locales.<sup>1</sup> Un estudio mostró excelentes resultados cosméticos con la combinación de triamcinolona intralesional y crioterapia.<sup>21</sup>

## SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO

El síndrome de hipereosinofilia (SHE) y sus criterios diagnósticos (Tabla 3) fueron descritos por Chusid en 1975. Este se caracteriza por eosinofilia periférica en ausencia de causas conocidas y compromiso multiorgánico.<sup>28,29</sup>

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos del síndrome de hipereosinofilia.

|                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eosinofilia en sangre periférica de al menos 1.500 eosinófilos /microlitro durante un mínimo de 6 meses |
| Signos y síntomas de compromiso multiorgánico                                                           |
| Exclusión de causas conocidas de eosinofilia                                                            |

### Etiología

La etiología de la enfermedad es desconocida. La serie de eventos que van desde la estimulación de los eosinófilos hasta el daño tisular no se conocen con exactitud. Algunos autores han demostrado que uno de los factores precipitantes que llevan a la activación de los eosinófilos es una señal co-estimuladora entre el CD28 y el CD2.<sup>28</sup> Posteriormente hay proliferación clonal anormal de linfocitos Th2 ayudadores, que producen grandes cantidades de IL4 e IL5, esta última conocida por su capacidad para estimular la proliferación de los eosinófilos y promover su degranulación.<sup>29</sup> Igualmente se ha encontrado aumento de los niveles de IL10 e IL2 que estimulan la liberación de la proteína catiónica.<sup>7</sup>

Los eosinófilos pueden reconocerse en la sangre periférica y a nivel tisular con el anticuerpo EG2, el cual tiñe solamente eosinófilos activados, característicos del SHE.<sup>30</sup>

El daño tisular se debe a las proteínas contenidas en los gránulos, entre ellas la proteína básica mayor y la proteína catiónica, que tienen efectos tóxicos para las células del hospedero y pueden ser detectadas en las lesiones mucosas de los pacientes afectados.<sup>28,30</sup>

Reportes recientes indican que la eotaxina, una quimioquina considerada el quimioatrayente más potente y específico de los eosinófilos, es expresada por las células dérmicas de los pacientes con SHE, lo que sugiere un papel importante en la patogénesis.<sup>30</sup>

Algunos autores sugieren que el síndrome de hipereosinofilia representa un grupo heterogéneo de enfermedades, en las cuales hay un trastorno hematológico subyacente (hasta en el 25% de los casos) de las células linfoides o mieloides, y las leucemias mieloides son las que con mayor frecuencia se asocian.<sup>7,31</sup>

### Epidemiología

La distribución de la enfermedad es mundial. La mayoría de casos se presenta en hombres de mediana edad. Igualmente se han informado múltiples alteraciones cromosómicas asociadas como errores de transposición, deleciones parciales y completas y trisomías de los cromosomas 8, 15 y 21.<sup>7,28</sup>

### Características clínicas

La mayoría de las manifestaciones clínicas se deben al daño de los tejidos ocasionados por la liberación de las

## Educación médica continuada

proteínas de los gránulos. El complejo de presentación en la mayoría de los pacientes consiste en astenia, adinamia, fiebre, malestar general y erupción cutánea.<sup>7</sup> El compromiso cutáneo se presenta en el 53% de los pacientes, con lesiones polimorfas e inespecíficas entre las que se encuentran máculas, pápulas, placas o nódulos, que tienen predilección por el tronco y las extremidades. En una minoría de pacientes pueden encontrarse lesiones de eritema anular centrífugo, urticaria y angioedema, eritema giratum repens, lesiones purpúricas o ampollosas, livedo reticularis, prurito acuagénico, síndrome de Wells y eritrodermia.<sup>7,12</sup>

Las mucosas oral y genital pueden mostrar erosiones dolorosas, las cuales se han asociado con un curso más agresivo, y por lo tanto con un peor pronóstico.<sup>1</sup>

Múltiples órganos y sistemas pueden verse afectados (Tabla 4), y el compromiso cardíaco es la mayor causa de mortalidad.<sup>28</sup>

**Tabla 4.** Manifestaciones sistémicas del SHE.

|                                |                                                                                                               |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sistema cardiovascular         | Schock cardiogénico, hipoquinesia, carditis, fibrosis endomiocárdica, trastornos valvulares y síncope.        |
| Sistema Nervioso Central       | Meningitis, mononeuritis, neuropatía periférica, paraparesias, compromiso cerebeloso, epilepsia y papiledema. |
| Pulmón                         | Infiltrados difusos, fibrosis pulmonar y derrame pleural.                                                     |
| Manifestaciones oculares       | Microtrombos. Vasculitis retinal.                                                                             |
| Sistema gastrointestinal       | Gastritis, hepatitis, pancreatitis y ascitis.                                                                 |
| Manifestaciones reumatológicas | Fenómeno de Raynaud, necrosis digital, bursitis y artritis.                                                   |

### Hallazgos histopatológicos

Los hallazgos histológicos varían de acuerdo con la lesión que se estudie. Las pápulas y las lesiones urticariales muestran infiltrado inflamatorio perivascular que compromete toda la dermis con número variable de eosinófilos. En pocos especímenes pueden observarse figuras en llama. En algunos casos puede haber microtrombos que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.<sup>2,12</sup>

### Diagnóstico

Se basa en los criterios diagnósticos mencionados. Entre los diagnósticos diferenciales más importantes se encuentran otras dermatosis eosinofílicas como el síndrome de Wells, el síndrome de Churg Strauss, las infecciones parasitarias y la urticaria. En general, estas se diferencian por los hallazgos de laboratorio característicos del SHE y por el compromiso sistémico, más marcado en este último.<sup>7</sup>

### Tratamiento

Cabe resaltar que la mejoría clínica es directamente proporcional a la disminución del conteo neto en el número de eosinófilos. Para tal fin se han usado múltiples tratamientos y se ha considerado la terapia con esteroides la de elección, con respuesta en el 70% de los casos. La prednisona a dosis de 1 mg/kg/día disminuye los efectos de la liberación de los gránulos, suprime la inflamación y disminuye el conteo total de eosinófilos.

Igualmente la ciclosporina, sumada a los esteroides, es capaz de disminuir la producción de células T e inhibir la IL2 y la IL5.

En los pacientes resistentes a la terapia anterior se han descrito la hidroxiurea a dosis de 1 a 2 g/día y el interferón alfa con buenos resultados.<sup>28</sup>

El clorambucil, la vincristina y el etopósido se reservan para casos refractarios y graves debido al riesgo de leucemias y malignidad que acarrear.<sup>10,31,34</sup> Se ha postulado que la terapia con PUVA puede ser benéfica.<sup>7</sup> Otras terapias son prometedoras pero aún falta experiencia con su uso. Entre ellas se encuentran los inhibidores de IL5, antagonistas de los receptores de IL2, mesilato de imatinib y la fotoquimioterapia extracorpórea.<sup>31,32</sup>

### Pronóstico

Por la asociación con enfermedades malignas, principalmente hematológicas, es recomendable un seguimiento estricto de los pacientes. Varios parámetros de laboratorio pueden sugerir el desarrollo de estas enfermedades. Entre estos se encuentran: disminución de la hemoglobina, trombocitopenia o trombocitosis y aumento en los niveles séricos de vitamina B12.

En general la sobrevida es de 5 años en el 80% de los pacientes que reciben un tratamiento oportuno, y el compromiso cardíaco, principalmente la insuficiencia cardíaca congestiva, representa la mayor causa de mortalidad.<sup>28,31</sup>

**Dermatosis eosinofílicas****ERUPCIÓN EOSINOFÍLICA PRURIGINOSA Y POLIMORFA ASOCIADA A RADIOTERAPIA (EPPER)**

La primera descripción de esta entidad fue realizada en 1999 por Rueda y colaboradores como una secuela cutánea poco frecuente en los pacientes sometidos a radioterapia.<sup>33</sup>

Clinicamente se caracteriza por pápulas y placas pruriginosas que en ocasiones se acompañan de vesículas y ampollas que comprometen tanto áreas irradiadas como no irradiadas, lo cual ayuda a diferenciarla de la radiodermatitis. En general, las lesiones aparecen durante el tratamiento o pocos días después, aunque algunos autores han reportado cuadros de inicio tardío.<sup>33</sup>

Los hallazgos histopatológicos muestran un infiltrado perivascular linfocitocitario con abundantes eosinófilos.

La inmunofluorescencia directa revela depósitos de IgM y C3 a este nivel en el 50% de los casos.<sup>34</sup>

El tratamiento se basa en el uso de antihistamínicos y esteroides tópicos; la fototerapia con UVB se reserva para los pacientes con compromiso extenso o que no respondan al tratamiento instaurado.

El pronóstico es excelente, ya que las lesiones se resuelven pocas semanas después sin dejar secuelas. Hasta la fecha no se ha encontrado aumento de la morbilidad en los pacientes que la presentan.<sup>33,34</sup>

**AGRADECIMIENTOS**

Al doctor José Librado Vásquez por la Figura 2.

**Bibliografía**

1. Rencic A, Beck L. Regulation of the production and activation of eosinophils. In: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen F, Goldsmith L, Katz S, eds. Fitzpatrick's in General Medicine, sixth ed. United States of America: McGraw-Hill; 2003:318-324.
2. Weedon D. Skin Pathology. Ed Churchill Livingstone London; 2002: 1059-1061.
3. Rothenberg M. Eosinophilia. New England Journal of Medicine 1998; 338:1592-1600.
4. Fench L, Shapiro M, Junkins-Hopkins M, Wolfe J, Rook A. Eosinophilic fasciitis and eosinophilic cellulites in a patient with abnormal circulating clonal T cells: increased production of interleukin 5 and inhibition by interferon alfa. Am J Dermatol 2003; 49:1170-1174.
5. España A, Sanz E, Sola B, Gil H. Wells syndrome (eosinophilic cellulitis): correlation between clinical activity, eosinophil levels, eosinophil cation protein and interleukin 5. Br J Dermatol 1999; 140:127-130.
6. Moossavi M, Mehrgan D. Wells syndrome: a clinical and histopathologic review of seven cases. Int J Dermatol 2003; 42:62-67.
7. Stetson C. Dermatitis eosinofílica. En Bolonia J, Jorizzo J, Rapini R, Horn T, Mascaró J, Mancini A, Salashe S, Saurat J, Swing G eds. Dermatología, primera edición. Madrid, España: Elsevier; 2004:403-409.
8. Ludwig R, Grundmann-Kollman M, Holtmeier W, Glas J, Podota M, Kaufmann R, Zollner T. Herpes simple virus type 2 associated eosinophilic cellulitis. Am J Dermatol 2003; 48S60-1.
9. Ghislain P, Eeckhout V. Eosinophilic cellulitis of papulonodular presentation. JEADV 2005; 19:226-227.
10. Schuttelaar M, Jonkman M. Bullous eosinophilic cellulites associated with Churg Strauss syndrome. JEADV 2003; 17:91-93.
11. Sommer S, Wilkinson S, Merchant W. Eosinophilic cellulites following the lines of Blaschko. Clin Exp Dermatol 1999; 24:449-451.
12. McKee P, Calonje E, Granter S. Pathology of the skin with Clinical Correlation. Ed Elsevier, China; 2005; 696-702.
13. Hish K, Ludwig R, Wolter M, Zollner T, Ihardt K, Kaufmann R, Boehncke W. Eosinophilic cellulites associated with colon carcinoma. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2005; 3:530-1.
14. Fujii K, Tanabe H, Kanno Y, Konishi K, Ohgou N. Eosinophilic cellulitis as a cutaneous manifestation of idiopathic hypereosinophilic syndrome. Am J Dermatol 2003; 49:1174-7.
15. Chan V, Soans B, Mathers D. Ultrasound and magnetic resonance imaging features in a patient with eosino-

- philic fasciitis. *Australasian Radiology* 2004; 48:414-417.
16. Schiener R, Behrens- Williams S, Gottloeber P, Pillekamp H, Peter R, Kerscher M. Eosinophilic fasciitis treated with psoralen-ultraviolet a bath photochemotherapy. *Br J Dermatol* 200; 142:804-807.
17. Romano C, Rubegni P, De Aloe G, Stanghellini E, Do Ascenzo L, Andreassi L, Fimiani M. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of eosinophilic fasciitis. *JEADV* 2003; 17:10-13.
18. Valencia C, Chang A, Kirsner R, Kerdel F. Eosinophilic fasciitis responsive to treatment with pulsed estersoids and cyclosporine. *Inter J Dermatol* 1999; 38 (5) 367.
19. Jinnin M, Ihn H, Yamane K, Asano Y, Yazawa N, Tamaki K. Clinical and laboratory investigations serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and 2 in patients with eosinophilic fasciitis. *Br J Dermatol* 2004; 151:407-412.
20. Zargari O. Disseminated granuloma faciale. *Int J Dermatol* 2004; 43:208-210.
21. Dowlati B, Alireza B, Dowlati Y. Granuloma faciale: successful treatment of nine cases with a combination of cryotherapy and intralesional corticosteroid injection. *Int J Dermatol* 1997; 36:548-551.
22. Roussaki-Schulze A, Klimi E, Zaaferiou E, Aroni K, Mpaltopoulos A, Aravantinos E, Mellekos M. Granuloma faciale associated with adenocarcinoma of the prostate. *Int J Dermatol* 2002; 41:901-903.
23. Inanir I, Alvur Y. Granuloma faciale with extrafacial lesions. *Br J Dermatol* 2001; 145:360.
24. Yung A, Wachsmuth R, Ramnath R, Merchant W, Myatt A, Sheehan-Dare R. Eosinophilic angiocentric fibrosis- a rare variant of granuloma faciale which may present to the dermatologist. *Br J Dermatol* 2005; 152:565-567.
25. Selvaag E, Roalda B. Immunohistochemical findings in granuloma faciale. The role of eosinophilic granulocytes. *JEADV* 2000; 14:513-522.
26. Ludwig E, Allam J, Bieber T, Novak N. New treatment modalities for granuloma faciale. *Br J Dermatol* 2003; 149:634-637.
27. Holme S, Laidler P, Holt P. Concurrent granuloma faciale and eosinophilic angiocentric fibrosis. *Br J Dermatol* 2005; 153:842-868.
28. Brito-Babapulle F. Review: The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2003; 121:203-223.
29. Cogan E, Schandene L, Crusiaux A, Cochaux P, Velu T, Goldman M. Clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330:535-538.
30. Tsunemi Y, Idezuki T, Nakamura K, Tamaki K. Termal endothelial cells express eotaxin in hypereosinophilic syndrome. *J Acad Dermatol* 2003; 49:918-921.
31. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome. *Ann Rev Med* 2003; 54:169-184.
32. Gleich G, Leiferman K, Tefferi J, Pardanani A, Butterfield J. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *Lancet* 2002; 359:1577-1578.
33. Werchniak A, Perry A, Dinulos J. Eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy (EPPER) in a patient with breast cancer. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:728-729.
34. Rueda R, Valencia I, Covelli C, Escobar C, Alzate A, Saldarriaga B, Sanclemente G, Blank A, Falabella R. Eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy. *Arch Dermatol* 1999;135 (7):804-810.