



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA**

ANNE BERNADETTE JOSINDA MARTIN DE MOURA

O EOSINÓFILO EM DERMATOLOGIA

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSOR DOUTOR ÓSCAR EDUARDO HENRIQUES CORREIA TELLECHEA

Dr. JOSÉ CARLOS PEREIRA DA SILVA CARDOSO

Abril 2015

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

O EOSINÓFILO EM DERMATOLOGIA

Anne Moura¹

Óscar Tellechea^{1,2}

José Carlos Cardoso^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Correspondências:

Anne Bernadette Josinda Martin De Moura

Rua Central de Padrão, nº641, Lugar de Padrão, 4605-142 Mancelos, Portugal

E-mail: anne.bjm@gmail.com

Índice

Resumo.....	1
Palavras-chave.....	2
Abstract.....	3
Keywords.....	4
Abreviaturas.....	5
Introdução.....	6
Materiais e Métodos.....	10
Seleção da amostra.....	10
Variáveis em estudo.....	10
Análise estatística.....	12
Resultados.....	13
Discussão.....	24
Conclusão.....	32
Agradecimentos.....	33
Referências.....	34

Resumo

Os granulócitos eosinófilos são leucócitos com múltiplas funções que podem ser encontrados num largo espectro de doenças cutâneas e apenas infiltram a pele em estados patológicos. Surgem associados a doenças alérgicas ou parasitárias, mas são também observados em doenças autoimunes e hematológicas, assim como em tumores e infeções virais ou bacterianas.

Na lista exhaustiva de todas as dermatoses em que o eosinófilo está implicado, podemos distinguir dois grupos: o grupo das dermatoses com eosinófilos, nosologicamente bem individualizadas nas quais o eosinófilo é um componente do infiltrado inflamatório, não centrado nem definido por esta célula (dermatite atópica, urticária, penfigoide bolhoso, toxidermias, etc.), e o grupo das dermatoses eosinofílicas para as quais a eosinofilia representa um denominador comum e constitui um critério diagnóstico fundamental (ex: hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia, síndrome hipereosinofílica, síndrome de Wells, úlcera eosinofílica da língua, granuloma facial).

Partindo destes conceitos, o presente artigo constitui um estudo clínico-patológico de 74 casos selecionados por critérios histológicos a partir dos relatórios informatizados e manuais do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Portugal, e tem como objetivo a identificação de diferenças histológicas entre os dois grupos de dermatoses referidos.

Após uma análise multivariada, verificamos uma diferença estatisticamente significativa na densidade de eosinófilos entre dermatoses eosinofílicas e dermatoses com eosinófilos ($p = 0,033$, $OR = 0,207$). No entanto, a amostra recolhida é insuficiente para garantir a potência dos testes estatísticos realizados.

As restantes características histológicas são semelhantes entre os dois grupos de dermatoses. Aspectos sobreponíveis do infiltrado eosinofílico podem surgir em afeções cutâneas diversas, e infiltrados com características distintas podem por vezes ser observados na mesma patologia.

Os resultados deste estudo reforçam a importância da correlação clínico-patológica no diagnóstico das dermatoses associadas aos eosinófilos.

Palavras-Chave

Eosinófilo, Dermatose eosinofílica, Dermatose com eosinófilos, Caracterização histológica, Correlação clínico-patológica

Abstract

The eosinophil granulocytes are white blood cells with multiple functions that can be found in a wide range of skin diseases and only infiltrate the skin in pathological states. They have been associated with allergic diseases or parasitic infections, but are also observed in hematologic and autoimmune diseases, as well as bacterial or viral infections and tumors.

In the exhaustive list of skin diseases in which the eosinophil is involved, there are two groups: the group of dermatosis with eosinophils, nosologically well-differentiated, in which the eosinophil is a component of the inflammatory infiltrate, not centred or defined by this cell (atopic dermatitis, urticaria, bullous pemphigoid, drug Reactions, etc.), and the group of eosinophilic skin diseases for which the eosinophilia is a common denominator and a major diagnostic criterion (e.g.: angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia, hypereosinophilic syndrome, Wells syndrome, eosinophilic ulcer of the tongue, facial granuloma).

Based on these concepts, this article is a clinicopathologic study of 74 cases selected by histological criteria from manual and a computerized reports of the Dermatology Service of the Hospitals of the University of Coimbra, Portugal, to identify histological differences between the two groups of the above-mentioned dermatosis.

After a multivariate analysis, we found a statistically significant difference for the density of eosinophils between eosinophilic dermatosis and dermatosis with eosinophils ($p = 0.033$, $OR = 0.207$). However, the collected sample is insufficient to ensure the power of the statistical tests.

The others histologic features are similar between the two groups of dermatosis. Aspects of the overlapping eosinophilic infiltration can occur in various cutaneous affections and infiltrates with different characteristics can sometimes be observed on the same condition.

The results of this study reinforce the importance of the clinicopathological correlation in the diagnosis of eosinophil-associated skin diseases.

Keywords

Eosinophils, Eosinophilic dermatosis, Dermatitis with eosinophils, Histological characterization, Clinicopathological correlation

Abreviaturas

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

MBP – Major basic protein

EPO – Eosinophil peroxidase

EDN – Eosinophil derived neurotoxin

ECP – Eosinophil cationic protein

PMN – Polimorfonuclear

DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

JDE – Junção dermo-epidérmica

HALE – Hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia

SHE – Síndrome hipereosinofílica

DA – Dermatite atópica

Introdução

A eosinofilia, periférica e/ou tecidual, é uma eventualidade tão frequente em dermatologia que é difícil elaborar uma lista exaustiva de todas as possíveis dermatoses implicadas. A maior parte das dermatoses com eosinofilia tecidual enquadra-se principalmente em doenças alérgicas, parasitárias, neoplásicas e autoimunes. [1-4]

De facto, o granulócito eosinófilo, após uma estimulação antigénica (microrganismo, alérgeno, mediadores da inflamação, fragmento Fc das IgA/E/G, complexos imunes ou citocinas), pode exercer consoante os casos: 1) uma atividade citotóxica direta nos parasitas e nas células cancerígenas; 2) uma atividade pro-inflamatória com recrutamento de outras células inflamatórias através da secreção de diversas citocinas Th1 ou Th2; e/ou 3) uma atividade imunorreguladora adaptativa através da secreção de citocinas (Th2) ou através de modulações locais da atividade linfocitária após apresentação antigénica. [1-4]

A atividade citotóxica desta célula assenta nas suas capacidades de desgranulação e libertação de proteínas catiónicas (MBP ou proteína básica maior, EPO ou peroxidase eosinofílica, EDN ou neurotoxina derivada do eosinófilo, ou ECP, proteína catiónica do eosinófilo). [1-4]

Por definição, a eosinofilia periférica corresponde ao aumento do número dos eosinófilos no sangue acima de 500/mm³. Não há uma correlação direta entre este valor e a intensidade da infiltração tecidual a nível local num foco inflamatório específico, ou a nível sistémico. Na eosinofilia sistémica podemos encontrar uma infiltração eosinofílica em todos os órgãos, sobretudo a nível pulmonar, do miocárdio e cutâneo. [1-4]

Na pele, os eosinófilos podem constituir um achado histológico útil e sugestivo de determinada doença, constituindo a principal característica definidora da patologia (as chamadas dermatoses eosinofílicas), ou ser apenas uma das células da resposta inflamatória, ligada a uma patologia bem definida, podendo contribuir para as lesões tecidulares sem representar um critério de diagnóstico cardinal (dermatoses com eosinófilos). Assim, a sua presença pode não ser específica sendo a correlação clínico-patológica fundamental no estabelecimento de um diagnóstico definitivo. [4,5]

No grupo das dermatoses com eosinófilos incluem-se doenças tão diversas como por exemplo a dermatite atópica, doenças parasitárias, doenças inflamatórias sistêmicas, doenças bolhosas autoimunes, dermatoses de hipersensibilidade, linfomas cutâneos de células T, reações a picadas de artrópodes e histiocitose de células de Langerhans, entre outras. [4,5]

Por sua vez, a síndrome de Wells, foliculites pustulosas eosinofílicas, síndrome de Gleich, granuloma facial, úlcera eosinofílica da língua, vasculite necrotizante eosinofílica, doença de Kimura e a hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia, fazem parte das dermatoses eosinofílicas, em que a eosinofilia tecidular sem causa subjacente identificável é o principal achado que as define, sendo o achado patológico principal e tido como responsável pelas alterações clínicas. [4,5]

Perante este largo espectro de patologias dermatológicas, não estando todas histologicamente bem caracterizadas, somente a publicação de novas observações permitirá procurar conhecer melhor as características próprias de cada patologia e aumentar a nossa compreensão acerca do mecanismo patogénico associado à eosinofilia.

Entre as alterações histológicas descritas, muitas delas como o edema dérmico, “figuras em chama de vela” e espongirose de eosinófilos podem ser observados em diversas patologias, incluindo a síndrome de Wells, dermatoses bolhosas autoimunes em estado inicial, eczemas e picadas de insetos, entre outras. [4,6-8]

Por outro lado, apenas ocasionalmente o estudo histológico de uma dermatose eosinofílica ou com eosinófilos permite por si só um diagnóstico definitivo. O exemplo paradigmático é o granuloma facial, que apresenta caracteristicamente uma zona de *Grenz* separando a epiderme do infiltrado inflamatório dérmico rico em eosinófilos tipicamente acompanhados de linfócitos, neutrófilos e plasmócitos, assim como por graus variáveis de vasculite fibrosante. Assim, a combinação de zona de *Grenz* com uma epiderme íntegra e um infiltrado polimorfo permite diferenciar esta entidade de outras patologias que se incluem no diagnóstico diferencial, como por exemplo linfomas, pseudolinfomas e rosácea granulomatosa. [6,7] O *eritema elevatum diutinum* pode ser difícil de distinguir do granuloma extra-facial, no entanto a nível histológico não apresenta habitualmente zona de *Grenz* e o infiltrado é predominantemente constituído por neutrófilos acompanhando-se habitualmente de alterações mais significativas de vasculite fibrosante. [7]

A síndrome de Wells, também denominada de celulite eosinofílica, é uma entidade clínica cuja principal característica histológica é a infiltração dérmica por eosinófilos, caracteristicamente com formação de “figuras em chama de vela”, cuja etiologia permanece desconhecida até à data, embora já tenha vindo a ser muito debatida. Para alguns autores, por exemplo, seria uma possível fase inicial da síndrome de Churg-Strauss: inicialmente sem vasculite com posterior aparecimento de sintomas sistémicos (asma brônquica, pansinusite, granulomas pulmonares e renais). [6,7,9-12]

A urticária e a vasculite urticariana constituem, por outro lado, exemplos de situações que podem cursar com infiltrados contendo um número significativo eosinófilos, mas em que esta característica não é por si só definidora da doença (ou seja, podem incluir-se no grupo das chamadas dermatoses com eosinófilos). Na vasculite urticariana, observa-se, do ponto de vista histológico, tendência para uma maior celularidade do que nas biópsias provenientes de doentes com uma simples urticária, podendo haver um maior número de neutrófilos e graus variáveis de vasculite. No entanto, as alterações são muito diversas, não só de doente para doente como também dependendo da fase evolutiva da lesão submetida a biópsia e dos tratamentos prévios, pelo que o diagnóstico assenta frequentemente na correlação entre os achados clínicos e histológicos. [6-8]

Serão apresentadas, neste artigo, as características de 74 casos de dermatoses eosinofílicas e dermatoses com eosinófilos, diagnosticados no Serviço de Dermatologia do CHUC. No nosso conhecimento, não há estudos publicados na literatura em Inglês com este objetivo.

Materiais e Métodos

Seleção da amostra

De um total de 13403 lâminas histológicas do arquivo histológico informatizado do Serviço de Dermatologia do CHUC correspondentes ao período compreendido entre Abril de 2009 e Setembro de 2014, às quais acrescentamos lâminas do arquivo histológico manual correspondente ao período entre Outubro de 2007 e Março de 2009, 199 foram selecionadas pela presença da palavra-chave “eosinófilo” nos relatórios, tendo-se excluído casos com descolamento bolhosos intra-epidérmicos ou subepidérmicos.

Destas, apenas 83 apresentavam um infiltrado eosinofílico significativo pelo que foram selecionadas, tendo sido adicionalmente excluídas 9 lâminas devido à impossibilidade de obter o diagnóstico definitivo, com conseqüentemente impedimento da sua inclusão num ou noutro grupo.

No final, a amostra deste estudo é constituída por 74 lâminas histológicas do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal, correspondentes ao mesmo número de doentes, das quais 10 correspondiam a dermatoses eosinofílicas e 64 a dermatoses com eosinófilos.

Variáveis em estudo

As biópsias foram divididas em dois grupos: Grupo A, constituído por dermatoses eosinofílicas (n = 10) e Grupo B, constituído por dermatoses com eosinófilos (n = 64).

Definiu-se dermatose com eosinófilos como uma dermatose em que o eosinófilo é um dos elementos da resposta inflamatória, no contexto de uma patologia bem definida. O eosinófilo poderá contribuir para as lesões tecidulares, não representando um critério de diagnóstico cardinal. [4-5]

Por sua vez, definimos dermatose eosinofílica como toda a patologia dermatológica em que a eosinofilia é a característica principal que define a doença e o eosinófilo é o principal elemento distintivo e tido como principal responsável no aparecimento das lesões cutâneas. Ao contrário das dermatoses com eosinófilos, as dermatoses eosinofílicas são, por definição, idiopáticas à luz dos conhecimentos atuais. [4-7,13]

As variáveis estudadas incluem: (1) Densidade do infiltrado inflamatório (ligeiro, moderado e marcado); (2) Densidade de eosinófilos - nesta variável classificou-se: eosinófilos isolados e separados no seio do infiltrado inflamatório como densidade ligeira, eosinófilos em pequenos conjuntos isolados no seio do infiltrado inflamatório como densidade moderada, e numerosos eosinófilos formando agregados frequentes como densidade marcada; (3) Distribuição do infiltrado eosinofílico na derme (intersticial, perivascular, perineural e perianexial); (4) Outras localizações do infiltrado eosinofílico (epiderme, junção dermo-epidérmica e hipoderme) (5) Outras células no infiltrado (linfócitos, PMN, plasmócitos, células gigantes multinucleadas e histiócitos); (6) Figuras em chama de vela; (7) Edema da derme (ausente, ligeiro, moderado e marcado); (8) Alterações vasculares – definida como a destruição das paredes vasculares com ou sem necrose fibrinóide; (9) Carioclasia de eosinófilos; (10) Extravasamento de glóbulos vermelhos; (11) Alterações da epiderme e/ou junção dermo-epidérmica (JDE).

As outras variáveis estudadas, relacionadas com a caracterização do indivíduo afetado e o diagnóstico final incluem: (1) Género; (2) Idade; (3) Diagnóstico histológico; (4) Diagnóstico final.

Análise estatística

Procedeu-se ao tratamento estatístico dos dados, através do SPSS Statistics 22.0, utilizando uma análise descritiva, teste de Fisher, Mann-Whitney U e Qui-square sempre que considerado apropriado. Consideramos $p < 0,05$ estatisticamente significativo.

Por fim, realizámos uma análise multivariada para as variáveis com diferença estatisticamente significativa entre dermatoses eosinofílicas e dermatoses com eosinófilos e com casos reportados nos dois grupos.

Resultados

A amostra deste estudo é constituída por 74 lâminas histológicas correspondentes a 74 doentes do Serviço de Dermatologia do CHUC (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra), Coimbra, Portugal.

Dos 74 doentes incluídos, 13,5% (n = 10) foram classificados no grupo das dermatoses eosinofílicas e 86,5% (n = 64) correspondiam a dermatoses com eosinófilos.

As patologias encontradas em cada grupo com a respetiva frequência absoluta e relativa estão listadas na tabela 1.

Tabela 1 – Diagnóstico final

Dermatose eosinofílica	n	%
Hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia	3	30
Síndrome de Wells	3	30
Síndrome hipereosinofílica	2	20
Úlcera eosinofílica da língua	2	20
Dermatose com eosinófilos	n	%
Eczema	13	20,3
Picada de artrópode	11	17,2
Prurigo	8	12,5
Toxidermia	6	9,4
Urticária	6	9,4
Eritema anular centrífugo	2	3,1
Pseudolinfoma	2	3,1
Vasculite	2	3,1
Vasculite urticariana	2	3,1
Outros	12	18,8

“Outros” inclui Doença bolhosa autoimune (erupção pré-bolhosa), DRESS, Eritema anular eosinofílico, Granuloma anular, Herpes gestacional, Líquen plano, Micobacteriose atípica, Penfigóide bolhoso (erupção pré-bolhosa), Sarcoptose, Síndrome de Sweet e Dermatofitose, cada um com 1 caso reportado (1,6%).

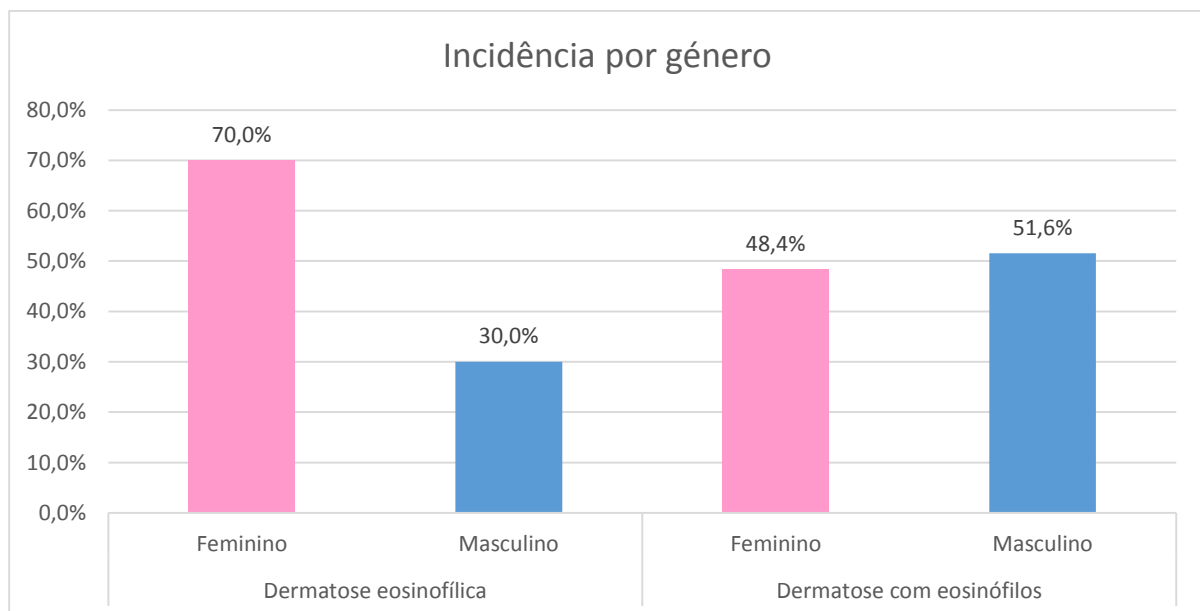
A idade média dos doentes, ao diagnóstico, é $53,0 \pm 20,5$ anos sendo a idade mínima 11 anos e a idade máxima 90 anos.

A idade média ao diagnóstico nas dermatoses eosinofílicas é $41,7 \pm 20,4$ anos e nas dermatoses com eosinófilos é $54,8 \pm 20,1$ anos. Não se verifica diferença estatisticamente significativa ao comparar a média das idades de ambos os grupos ($p = 0,061$).

Dos 10 doentes com dermatose eosinofílica, 30% são do género masculino ($n = 3$) e 70% do género feminino ($n = 7$). Dos restantes 64 doentes, que apresentam dermatose com eosinófilos, 51,6% são do género masculino ($n = 33$) e 48,4% do género feminino ($n = 31$).

Ao comparar o número de indivíduos afetados por género em cada dermatose não encontramos diferença estatisticamente significativa ($p = 0,310$).

Gráfico 1 – Incidência por género.



De seguida, apresentamos os resultados obtidos relacionados com as características histológicas do infiltrado inflamatório.

A primeira variável abordada é a densidade do infiltrado inflamatório observando-se, através da tabela 2, que este é tendencialmente mais marcado nas dermatoses eosinofílicas e mais ligeiro nas dermatoses com eosinófilos.

Através da realização do teste de Mann-Whitney U, verificámos que existe uma diferença estatisticamente significativa relativamente à densidade do infiltrado inflamatório nos dois grupos de dermatoses ($p = 0,003$).

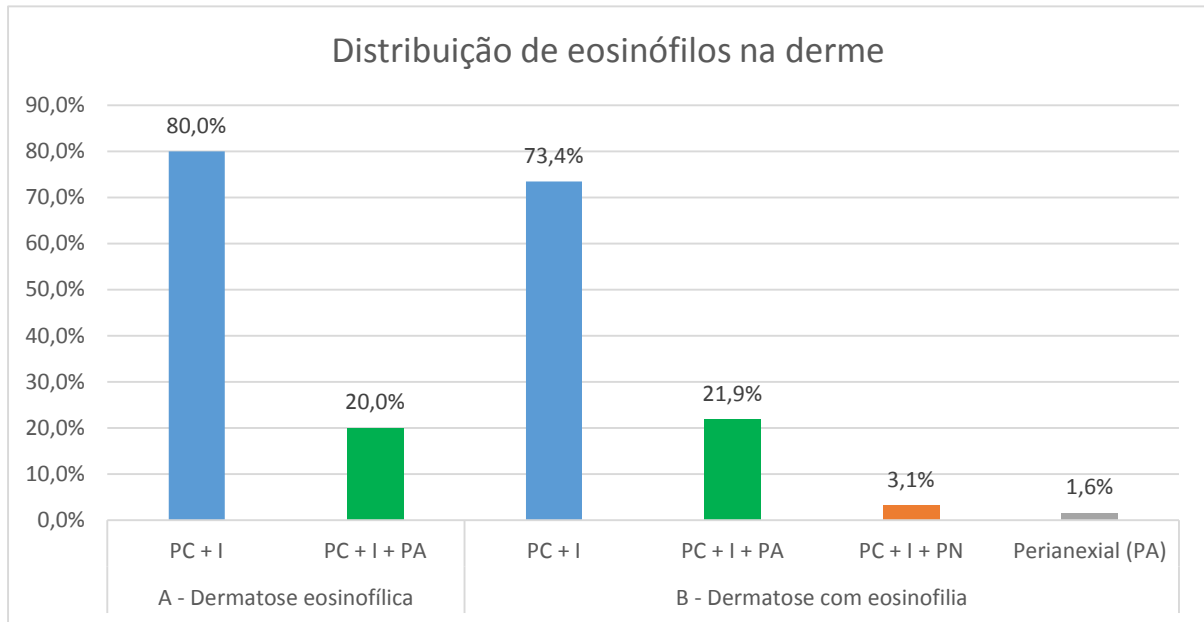
Da mesma forma, comparámos a densidade do infiltrado eosinofílico entre dermatoses eosinofílicas e dermatoses com eosinófilos, observando-se também uma densidade de eosinófilos mais marcada nas dermatoses eosinofílicas (tabela 2). A aplicação do teste de Mann-Whitney U revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de dermatoses ($p = 0,000$) para esta variável.

Tabela 2 – Relação entre o tipo de dermatose, a densidade do infiltrado inflamatório e o infiltrado eosinofílico.

Densidade do Infiltrado	Dermatose eosinofílica		Dermatose com eosinófilos		p-value
	n	%	n	%	
Ligeiro	0	0	34	53,1	0,003
Moderado	7	70	22	34,4	
Marcado	3	30	8	12,5	
Total	10	100	64	100	
Densidade de eosinófilos	Dermatose eosinofílica		Dermatose com eosinófilos		p-value
	n	%	n	%	
Ligeira	3	30	51	79,7	0,000
Moderada	3	30	12	18,8	
Marcada	4	40	1	1,6	
Total	10	100	100	64	

Não existe diferença estatisticamente significativa entre o tipo de dermatose e a distribuição do infiltrado inflamatório ($p = 1,000$). Observando o gráfico 1 concluímos que em ambas as dermatoses existe um infiltrado predominantemente pericapilar e intersticial.

Gráfico 2 – Distribuição do infiltrado inflamatório na derme



Relativamente a outras localizações do infiltrado inflamatório na pele, não se verifica diferença estatisticamente significativa entre dermatoses eosinofílicas e dermatoses com eosinófilos ($p = 1,000$). Do total de dermatoses eosinofílicas e dermatoses com eosinófilos, apenas 20% e 15,7%, respetivamente, apresentam eosinófilos noutras localizações (epiderme e/ou hipoderme e/ou JDE).

Tabela 3 – Relação entre o tipo de dermatose e outras localizações do infiltrado eosinofílico na pele.

Outras localizações	Dermatose eosinofílica		Dermatose com eosinófilos		p-value
	n	%	n	%	
Sem outras localizações	8	80,0	54	84,4	1,000
Epiderme	1	10,0	3	4,7	
Hipoderme	1	10,0	5	7,8	
Epiderme + JDE	0	0,00	1	1,6	
Epiderme + JDE + Hipoderme	0	0,0	1	1,6	
Total	10	100,0	10	100,0	

JDE: Junção dermo-epidérmica

No que toca à constituição do infiltrado, se considerarmos apenas as hipóteses outras células “presentes” e “ausentes”, não encontramos diferença estatisticamente significativa ($p = 1,000$).

No entanto, se analisarmos as diferentes combinações de células inflamatórias, representadas na tabela 4, obtemos uma diferença estatisticamente significativa entre as células inflamatórias presentes nas dermatoses eosinofílicas e nas dermatoses com eosinófilos ($p = 0,005$).

Tabela 4 – Relação entre o tipo de dermatose e a constituição celular do infiltrado inflamatório.

Outras células	Dermatose eosinofílica		Dermatose com eosinófilos		p-value
	n	%	n	%	
Sem outras células	0	0,0	5	7,8	0,005
Linfócitos	1	10,0	21	32,8	
PMN	1	10,0	3	4,7	
Linfócitos + PMN	0	0,0	19	29,7	
Linfócitos + Plasmócitos	0	0,0	2	3,1	
Linfócitos + Histiócitos	3	30,0	10	15,6	
Linfócitos + PMN + Histiócitos	4	40,0	4	6,3	
Linfócitos + PMN + Histiócitos + Plasmócitos	1	10,0	0	0	
Total	10	100,0	64	100,0	

Perante este resultado, avaliámos os grupos separadamente tendo-se obtido um valor de $p < 0,05$ entre os grupos linfócitos e linfócitos + PMN + histiócitos ($p = 0,011$) e os grupos linfócitos + PMN e linfócitos + PMN + histiócitos ($p = 0,004$). Assim, verificámos que o infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, PMN e histiócitos surge mais frequentemente associado às dermatoses eosinofílicas (40% contra 6,3% nas dermatoses com eosinófilos).

Com estes novos dados, analisámos a presença de histiócitos num e noutra grupo de dermatoses (tabela 5) tendo-se obtido uma diferença estatisticamente significativa através do teste de Fisher ($p = 0,001$).

Tabela 5 – Relação entre o tipo de dermatose e a presença de histiócitos

Histiócitos	Dermatose eosinofílica		Dermatose com eosinófilos		p-value	OR
	n	%	n	%		
Presentes	8	80,0	14	21,9	0,001	0,070
Ausentes	2	20,0	50	78,1		
Total	10	100,0	64	100,0		

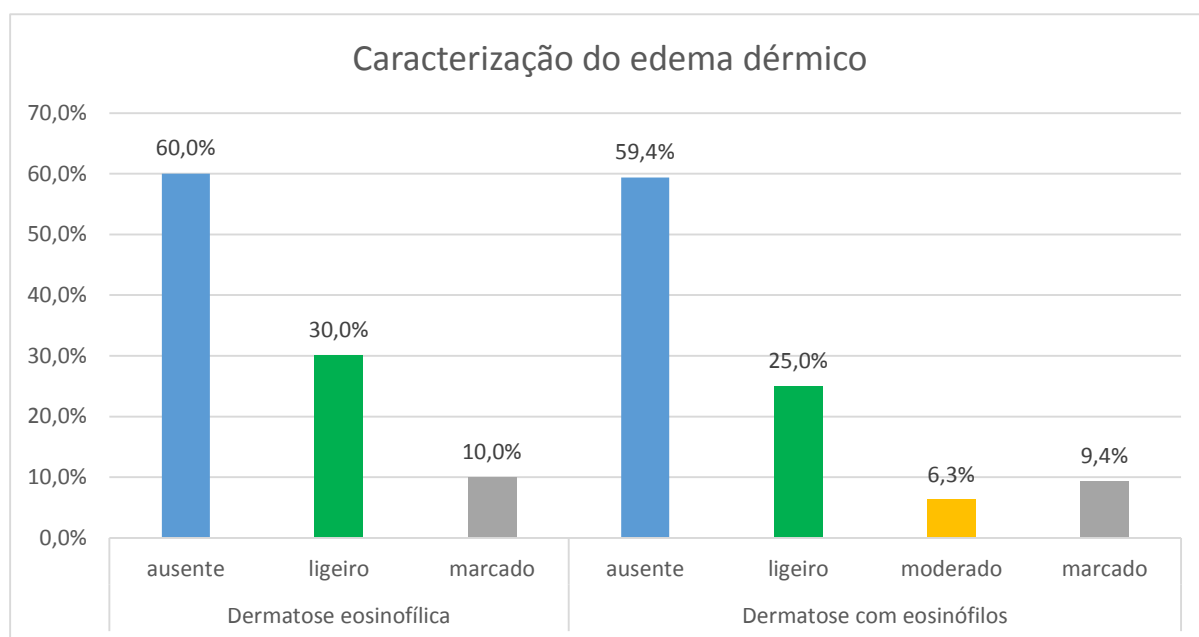
Relativamente à variável figuras em chama de vela, observa-se a sua presença em 30% das dermatoses eosinofílicas e em 3,1 % das dermatoses com eosinófilos, verificando-se que esta diferença é estatisticamente significativa ($p = 0,016$).

Tabela 6 – Relação entre o tipo de dermatose e a presença de figuras em chama de vela.

Figuras em chama de vela	Dermatose eosinofílica		Dermatose com eosinófilos		p-value	OR
	n	%	n	%		
Presente	3	30,0	2	3,1	0,016	0,075
Ausente	7	70,0	62	96,9		
Total	10	100,0	64	100,0		

Quanto à presença de edema na derme, pela análise do gráfico 3 e realização do teste de Mann-Whitney U, verificámos que a distribuição do edema na derme é semelhante nos dois grupos, dermatoses eosinofílicas e dermatoses com eosinófilos ($p = 0,900$).

Gráfico 3 – Caracterização do edema dérmico por grupo de dermatose



Não se verifica diferença estatisticamente significativa em relação à presença de alterações vasculares ou de extravasamento de glóbulos vermelhos ($p = 1,000$ e $p = 0,588$ respetivamente).

Tabela 7 – Relação entre o tipo de dermatose, alterações vasculares e extravasamento de glóbulos vermelhos.

Alterações vasculares	Dermatose eosinofílica		Dermatose com eosinófilos		p-value
	n	%	n	%	
Presente	0	00,0	1	1,6	1,000
Ausente	10	100,0	63	98,4	
Total	10	100,0	64	100,0	
Extravasamento de GV	Dermatose eosinofílica		Dermatose com eosinófilos		p-value
	n	%	n	%	
Presente	0	0	6	9,4	0,588
Ausente	10	100	58	90,6	
Total	10	100	64	100	

Pelo contrário, existe uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de dermatose e a presença de carioclasia de eosinófilos ($p < 0,001$).

Tabela 8 – Relação entre o tipo de dermatose e a presença de carioclasia de eosinófilos.

Carioclasia de eosinófilos	Dermatose eosinofílica		Dermatose com eosinófilos		p-value
	n	%	n	%	
Presente	4	40,0	0	0,0	<0,001
Ausente	6	60,0	64	100,0	
Total	10	100,0	64	100,0	

Finalmente, não se verificou diferença estatisticamente significativa entre a existência de ulceração ($p = 1,000$) e alterações da epiderme e/ou JDE, no seu conjunto ($p = 0,268$) e estudando as variáveis em separado (tabelas 9, 10 e 11).

Tabela 9 – Relação entre o tipo de dermatose e a identificação de ulceração.

Ulceração	Dermatose eosinofílica		Dermatose com eosinófilos		p-value
	n	%	n	%	
Presente	1	10	7	10,9	1,000
Ausente	9	90	57	89,1	
Total	10	100	64	100	

Tabela 10 – Relação entre o tipo de dermatose e alterações da epiderme e/ou JDE

Alterações da epiderme e/ou JDE	Dermatose eosinofílica		Dermatose com eosinófilos		p-value
	n	%	n	%	
Presente	6	60	49	76,6	0,268
Ausente	4	40	15	23,4	
Total	10	100	64	100	

Tabela 11 – Relação entre o tipo de dermatose e as diferentes alterações da epiderme.

		Exocitose			Espongiose			Acantose		
		Presente	Ausente	Total	Presente	Ausente	Total	Presente	Ausente	Total
Dermatose eosinofílica	n	2	8	10	3	7	10	3	7	10
	%	20,0	80,0	100,0	30,0	70,0	100,0	30,0	70,0	100,0
Dermatose com eosinófilos	n	16	48	64	26	38	64	24	40	64
	%	25,0	75,0	100,0	40,6	59,4	100,0	37,5	62,5	100,0
P-value		1,000			0,731			0,738		
		Paraqueratose			Ortoqueratose			Atrofia		
		Presente	Ausente	Total	Presente	Ausente	Total	Presente	Ausente	Total
Dermatose eosinofílica	n	2	8	10	0	10	10	0	10	10
	%	20,0	80,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0
Dermatose com eosinófilos	n	15	49	64	3	61	64	2	62	64
	%	23,4	76,6	100,0	4,7	95,3	100,0	3,1	96,9	100,0
P-value		1,000			1,000			1,000		
		Hiperplasia psoriasiforme			Vesiculação			Vacuolização		
		Presente	Ausente	Total	Presente	Ausente	Total	Presente	Ausente	Total
Dermatose eosinofílica	n	0	10	10	3	7	10	0	10	10
	%	0,0	100,0	100,0	30,0	70,0	100,0	0,0	100,0	100,0
Dermatose com eosinófilos	n	2	62	64	12	52	64	7	57	64
	%	3,1	96,9	100,0	18,8	81,3	100,0	10,9	89,1	100,0
P-value		1,000			0,414			0,583		
		Corpos coloides			Pústula			Acantólise		
		Presente	Ausente	Total	Presente	Ausente	Total	Presente	Ausente	Total
Dermatose eosinofílica	n	0	10	10	0	10	10	0	10	10
	%	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0
Dermatose com eosinófilos	n	1	63	64	5	59	64	1	63	64
	%	1,6	98,4	100,0	7,8	92,2	100,0	1,6	98,4	100,0
P-value		1,000			1,000			1,000		
		Escamocrosta			Apoptose de queratinócitos			Necrose de queratinócitos		
		Presente	Ausente	Total	Presente	Ausente	Total	Presente	Ausente	Total
Dermatose eosinofílica	n	0	10	10	0	10	10	1	9	10
	%	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	10,0	90,0	100,0
Dermatose com eosinófilos	n	3	61	64	3	61	64	4	60	64
	%	4,7	95,3	100,0	4,7	95,3	100,0	6,3	93,8	100,0
P-value		1,000			1,000			0,527		

A partir de todas as variáveis apresentadas, procedemos a uma análise multivariada naquelas em que se encontrou uma diferença estatisticamente significativa. No entanto, apesar da carioclasia de eosinófilos estar associada a um $p < 0,05$, não foi incluída nesta análise uma vez que não estava presente em nenhuma biópsia correspondente às dermatoses com eosinófilos.

Através da tabela 12, concluímos que, uma vez uniformizados os dois grupos, existe uma diferença estatisticamente significativa entre a densidade de eosinófilos nas dermatoses eosinofílicas e a densidade de eosinófilos nas dermatoses com eosinófilos ($p = 0,033$). A densidade de eosinófilos é superior nas dermatoses eosinofílicas ($OR = 0,207$).

Tabela 12 – Análise multivariada

Variável	p-value	Odds Ratio
Densidade do infiltrado	0,200	0,345
Densidade de eosinófilos	0,033	0,207
Chama de vela	0,156	0,096
Histiócitos	0,210	0,197

Finalmente, o diagnóstico histológico coincidiu com o diagnóstico definitivo em 77,0% dos casos e naqueles em que não foi coincidente, 82,4% dos exames histológicos foram classificados como sendo “inconclusivos”.

Se separarmos a nossa amostra por grupo, o diagnóstico histológico foi conclusivo em 80,0% ($n = 8$) e inconclusivo em 20,0% ($n = 2$) dos casos de dermatoses eosinofílicas. Por sua vez, foi conclusivo em 76,6% ($n = 49$), inconclusivo em 18,8% ($n = 12$) e não coincidente com 4,7% ($n = 3$) dos diagnósticos definitivos correspondentes a dermatoses com eosinófilos.

Discussão

Este estudo clínico-patológico pretende não só estender o nosso conhecimento acerca das dermatoses eosinofílicas e das dermatoses com eosinófilos, mas também contribuir para a caracterização de um grupo de patologias que pode representar um número significativo de doentes recorrendo a um serviço de Dermatologia.

Das 74 lâminas histológicas incluídas no estudo, o grupo mais pequeno (13,5%) corresponde a dermatoses eosinofílicas e o restante (86,5%) a dermatoses com eosinófilos.

No grupo das dermatoses eosinofílicas, 30% correspondem a hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia, 30% a síndrome de Wells, 20% a síndrome hipereosinofílica e 20% a úlcera eosinofílica da língua.

No grupo das dermatoses com eosinófilos, as doenças incluídas são: o eczema em 20,3%, picada de artrópode em 17,2%, prurigo em 12,5%, toxidermia em 9,4% e urticária em 9,4% dos casos. Reportamos também casos de eritema anular centrífugo, pseudolinfoma, vasculite, vasculite urticariana, dermatose autoimune em fase pré-bolhosa, DRESS, eritema anular eosinofílico, granuloma anular, herpes gestacional, líquen plano, micobacteriose atípica, sarcoptose, síndrome de Sweet e dermatofitose.

Comparando os indivíduos afetados por dermatoses eosinofílicas com os indivíduos afetados por dermatoses com eosinófilos, concluímos que na nossa amostra, as dermatoses eosinofílicas atingem indivíduos com idade média mais baixa e maioritariamente do género feminino. Esta tendência, a nível da idade e do género, não é extrapolável para a população uma vez que o valor de p obtido através da realização do teste t de student e através do teste de Fisher é inferior a 0,05 ($p = 0,061$ e $p = 0,310$ respetivamente), o que está de acordo com o descrito na literatura. [7,14]

De acordo com estudos anteriores, as características do infiltrado inflamatório são na sua maioria semelhantes. [5] No entanto, constata-se uma diferença estatisticamente significativa na densidade do infiltrado inflamatório e na densidade de eosinófilos entre os dois grupos de dermatoses ($p = 0,003$ e $p < 0,001$ respetivamente). Através de uma análise multivariada, verificamos uma diferença estatisticamente mais forte e independente no que diz respeito à variável “ densidade de eosinófilos” ($p = 0,033$).

A densidade do infiltrado inflamatório e a densidade de eosinófilos são superiores nas dermatoses eosinofílicas em comparação com as dermatoses com eosinófilos.

No entanto, a identificação da densidade de eosinófilos não é, segundo a literatura, sempre proporcional à sua patogenicidade. Os eosinófilos podem não ser uma característica histológica proeminente mas a deposição dérmica extensa dos grânulos eosinofílicos pode existir, sendo visível em estudos que utilizam imunohistoquímica para deteção das proteínas dos grânulos eosinófilos. É o que acontece, por exemplo na dermatite atópica, com deposição de proteínas eosinofílicas em áreas de pele lesada, poupando as áreas de pele sã. [4,6].

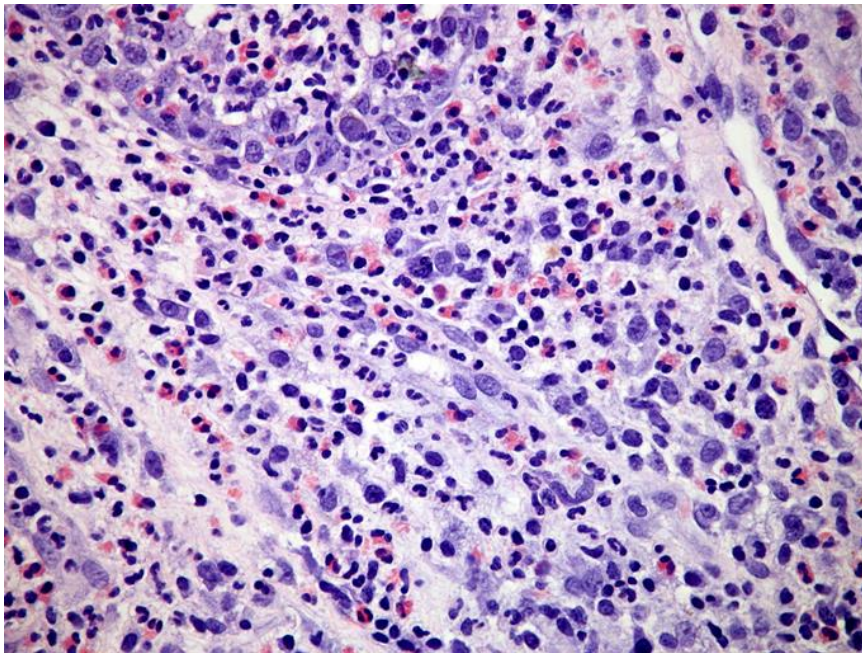
Sabe-se que a densidade de eosinófilos pode variar com a idade do doente e a idade da lesão. O número de eosinófilos encontra-se particularmente aumentado em doentes com início de dermatite atópica (DA) na infância podendo surgir apenas de forma ligeira nos adultos. [15] Na DA crónica, a eosinofilia parece ser mais pronunciada nas lesões com marcada hiperplasia da epiderme quando comparado com aquelas sem ou com ligeira hiperplasia. A relação entre a eosinofilia, o espessamento das camadas da epiderme e da derme e hipertrofia da pele parece resultar de processos de reparação que se seguem aos efeitos citotóxicos da proteína básica major (PBM) ou proteína catiónica eosinofílica (PCE). [6]

No que toca ao local de distribuição dos eosinófilos na derme (pericapilar, intersticial, perianexial e perinervoso) não se verificou diferença significativa entre os dois grupos de dermatoses ($p = 1,000$), ambos demonstrando uma distribuição maioritariamente pericapilar e intersticial.

Não obstante, sabemos que o padrão e a composição do infiltrado inflamatório pode contribuir com pistas sobre a causa subjacente. Por exemplo, as toxidermias podem apresentar um infiltrado predominantemente dérmico superficial ou ocasionalmente mais profundo, associando por vezes combinações de padrões, como por exemplo o liquenóide e o espongiótico; o eosinófilo pode ser um indício diagnóstico nestas situações, mas a sua presença não é de modo algum invariável. O eczema tende a produzir um infiltrado inflamatório que atinge preferencialmente a derme superficial, associando-se tipicamente a espongiose (sobretudo nas fases mais agudas), evoluindo posteriormente para hiperplasia da epiderme ou franca liquenificação (nas fases mais crónicas). Nas reações a picadas de artrópodes o infiltrado inflamatório atinge habitualmente a derme superficial e profunda, com uma arquitetura característica de tipo cuneiforme ou triangular de vértice inferior; não é raro neste contexto encontrar-se envolvimento da hipoderme pelo infiltrado eosinofílico. Certas infeções superficiais da pele, principalmente as causadas por dermatófitos, podem também associar-se a um infiltrado dérmico superficial com ocasionais eosinófilos, sendo o diagnóstico dependente da identificação dos microrganismos na camada córnea. [8]

A presença de outras células no infiltrado inflamatório foi relevante (100 % para as dermatoses eosinofílicas e 92,2% para as dermatoses com eosinófilos), sendo os linfócitos o tipo celular mais frequentemente encontrado. Quando analisadas as diferentes combinações pelo teste de Qui-square obtemos uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,005$) assim como quando analisamos a presença ou ausência de histiócitos pelo teste de Fisher ($p = 0,001$), sendo a sua presença mais frequente nas dermatoses eosinofílicas.

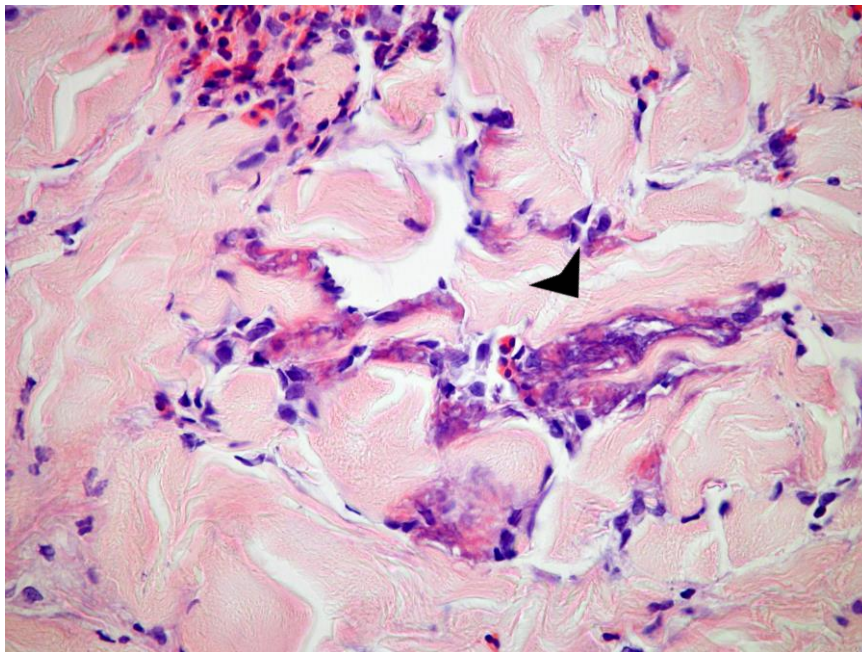
Figura 1 – Infiltrado inflamatório rico em eosinófilos



As figuras em chama de vela correspondem a áreas da derme onde se observam alterações das propriedades tintoriais do colagénio resultantes da desgranulação dos eosinófilos com consequente deposição do seu conteúdo no espaço extracelular; os feixes de colagénio alterados são frequentemente circundados por células histiocitárias com disposição em paliçada, aspeto provavelmente resultante do efeito imunogénico do colagénio alterado, condicionando uma reação histiocitária provavelmente equivalente do ponto de vista fisiopatológico a uma reação de corpo estranho. Este aspeto histológico é muitas vezes considerado, de forma errónea, específico da síndrome de Wells. Efetivamente, sabe-se que a presença de figuras em chama de vela pode ser encontrada noutras entidades que cursam com infiltrados eosinofílicos marcados, como por exemplo em picadas de artrópodes, dermatoses bolhosas autoimunes, infeções por dermatófitos, infeções víricas, parasitoses, reações medicamentosas e síndrome HE. [10-12,14,16]

Na nossa amostra, as figuras em chama de vela surgiram mais frequentemente nas dermatoses eosinofílicas (30% contra 3,1%), tendo-se obtido uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,016$). Este resultado pode ser contraditório ao que é referido na literatura, [10-12,14] devido ao aparecimento de 3 casos com o diagnóstico de síndrome de Wells numa pequena amostra total.

Figura 2 – Figura em chama de vela



Segundo a literatura muitas das reações cutâneas mais prevalentes associadas aos eosinófilos são aquelas que cursam simultaneamente com edema, nomeadamente a urticária. De facto, além da presença de proteínas granulares catiónicas eosinofílicas nas lesões, a capacidade dos eosinófilos elaborarem mediadores vasoativos, induzir a libertação de histamina por mastócitos e basófilos e provocar uma reação papulosa (“wheal and flare”) são aspetos fisiopatológicos que apoiam o papel do eosinófilo como um participante primário no edema associado a algumas doenças cutâneas. [6] Na nossa amostra o edema não diferencia os dois grupos de dermatoses estando em ambos ausente em 60% dos casos e sendo ligeiro na

maioria dos restantes. Como se previa, não há diferença estatisticamente significativa entre dermatoses eosinofílicas e dermatoses com eosinófilos ($p = 0,900$).

Finalmente, obteve-se uma diferença estatisticamente significativa entre dermatoses eosinofílicas e dermatoses com eosinófilos relativamente à existência de carioclasia ($p < 0,001$), que poderá ser devido à identificação de um maior número de eosinófilos nas dermatoses eosinofílicas. Não foi possível a inclusão desta variável numa análise multivariada uma vez que só foi identificada em dermatoses eosinofílicas.

Não é possível afirmar diferenças entre os dois grupos relativamente às alterações da epiderme. A espongiose surgiu em 40,6% das dermatoses com eosinófilos, o que se explica pelo elevado número de dermatites espongiosas/eczemas incluídos na amostra. A este respeito, assinala-se a correlação descrita na literatura entre o grau de espongiose e as exacerbações agudas da DA crónica. [15]

Lesões crónicas geralmente mostram um componente significativo de anomalias da espessura da epiderme (atrofia ou hiperplasia) e/ou fibrose dérmica, o que reforça a possibilidade de alteração dos padrões histológicos com a idade da lesão. [8] Não encontramos diferença estatisticamente significativa relativamente a alterações da epiderme e/ou JDE nos dois grupos de dermatoses ($p = 0,268$).

Os corpos coloides (1 caso na nossa série associado a picada de artrópode), correspondendo a células basais necróticas anucleadas que se incorporaram na derme papilar inflamada, embora característicos de líquen plano podem ser detetados em qualquer dermatite crónica onde os queratinócitos basais são lesionados e destruídos. Correlacionam-se, pois, mais provavelmente com o padrão de reação inflamatória (tipicamente liquenóide) do que com a composição do infiltrado. [8] Por outro lado, reportamos um caso de líquen plano

associado a infiltrado eosinofílico ligeiro, o que embora pouco frequente, soma-se a outros casos descritos na literatura. [17,18]

As características histológicas das dermatofitoses (correspondendo a 1 caso na nossa série) são variáveis, dependendo das propriedades antigénicas do organismo, da resposta do hospedeiro e da eventual presença de sobreinfecção bacteriana. A histologia é variável, podendo assumir a forma de uma dermatite espongíotica ou pustulosa, mas é frequentemente pouco específica. As paredes das células fúngicas, ricas em polissacarídeos, coram de rosa a vermelho com a coloração pelo PAS. [4,8]

O quadro histológico das picadas de artrópodes (11 casos no nosso estudo) também pode ser histologicamente muito variável, embora a lesão clássica seja um infiltrado perivascular em forma de cunha/triangular com vértice inferior, constituído por linfócitos, histiócitos e eosinófilos. Pode existir uma zona de necrose epidérmica ou ulceração focal, espongirose com vesiculação intra-epidérmica ou mesmo descolamento bolhoso dermo-epidérmico. O infiltrado linfóide pode ser denso, produzindo aspeto pseudolinfomatoso. Assim, a correlação cuidadosa com a história clínica e o contexto epidemiológico de possível exposição a artrópodes, assim como as características clínicas de lesões agrupadas ou lineares, são aspetos imprescindíveis para completar os achados histológicos no estabelecimento do diagnóstico. A acantólise surgiu neste estudo de forma focal num caso associado a picada de artrópode, provavelmente como achado secundário à espongirose marcada, o que mostra, mais uma vez, a importância da correlação clínico-patológica na interpretação das lâminas histológicas. [8]

Apesar da heterogeneidade discutida, com frequente sobreposição de padrões histológicos, a correlação clínico-patológica permitiu de entre as 74 lâminas histológicas revistas, um diagnóstico histológico coincidente com o diagnóstico final em 77,0% dos casos.

Uma das limitações deste estudo consiste na pequena dimensão da amostra que consiste num grupo heterogéneo de doenças, algumas das quais bastante raras e não contidas nesta amostra, o que limita a potência dos testes estatísticos utilizados. Uma limitação adicional é a dependência do operador na recolha da amostra e análise das lâminas histológicas.

Consequentemente, sugerimos a publicação de novas observações para a obtenção de um número maior de casos analisados e eventualmente conjugando a utilização de outras técnicas complementares (ex: clonalidade de células T, nomeadamente nos casos de hiperplasia angiolinfoide, deteção das proteínas eosinofílicas nos tecidos permitindo detetar eosinófilos desgranulados, etc.) poderão contribuir no futuro para uma melhor caracterização destas dermatoses e para um melhor esclarecimento do papel dos eosinófilos nas doenças dermatológicas. [6,13,19]

Conclusão

Concluimos que o infiltrado inflamatório encontrado nas dermatoses eosinofílicas e nas dermatoses com eosinófilos tem características muito semelhantes. No entanto, encontramos uma diferença estatisticamente significativa na densidade do infiltrado eosinofílico ($p = 0,033$), que aparece de forma mais marcada no grupo das dermatoses eosinofílicas. Este resultado está de acordo com a utilização do termo dermatose eosinofílica para as afeções inflamatórias nas quais os granulócitos eosinófilos constituem a maioria ou uma percentagem significativa das células presentes no infiltrado.

As figuras em chama de vela, apesar de surgirem na nossa amostra associadas às dermatoses eosinofílicas, não são, segundo a literatura, específicas deste grupo, nomeadamente da síndrome de Wells, e no nosso estudo o seu valor diagnóstico diminui após a realização de uma análise multivariada.

Nas dermatoses eosinofílicas e particularmente nas dermatoses com eosinófilos, o grau de infiltração eosinofílica cutânea e as características histológicas que lhe estão associadas devem ser tidos em conta no contexto clínico global com a noção de que o seu poder diagnóstico apresenta limitações.

Semelhantes características do infiltrado eosinofílico podem surgir em diferentes afeções cutâneas e diferentes aspetos do infiltrado eosinofílico podem variar na mesma doença. Os aspetos histológicos podem depender do local biopsado e da idade das lesões, podendo variar consoante a fase de evolução da doença (ex. eczema atópico, dermatose bolhosa autoimune), sendo a correlação clínico-patológica e o perfil evolutivo da dermatose fatores cruciais para o diagnóstico e tratamento destes doentes.

Agradecimentos

Este trabalho, que marca o final dos meus estudos no Mestrado Integrado em Medicina, não estaria completo sem os meus agradecimentos às pessoas que contribuíram para a aprendizagem da minha profissão e que, pelas suas qualidades humanas, me ensinaram a estima-la e respeita-la.

Ao Professor Doutor Óscar Tellechea, que me guiou ao longo de toda a realização deste trabalho, expresso o meu sincero agradecimento e respeito pela partilha de conhecimentos, disponibilidade e apoio que sempre demonstrou. Realço também o seu exemplo como médico, pela sua dedicação, conhecimento e profissionalismo, transmitindo-me o seu gosto pela dermatologia ao longo deste último ano.

Ao Dr. José Carlos Cardoso, pela co-orientação da minha tese, agradeço e expresso o meu profundo respeito pelo tempo que me concedeu. O seu rigor e a pertinência das suas observações são para mim um exemplo.

Ao Professor Doutor Américo Figueiredo, professor da cadeira de Dermatologia e Diretor do Serviço de Dermatologia, que me acolheu no seu Serviço e autorizou a recolha da amostra e análise laboratorial necessários ao estudo.

À Dra. Margarida Marques pelos seus conselhos preciosos no que toca à parte estatística do artigo.

A todos os profissionais de Saúde do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, pela ajuda e simpatia providenciada ao longo deste último ano.

Aos meus pais e à minha irmã, a quem dedico este trabalho com todo o meu carinho.

À Daniele e ao Luís, que sempre estiveram presentes, nos melhores momentos e também nos mais difíceis.

Referências

1. Aouba A, Amir-Moazami O. Eosinophilie. *La Revue du praticien*. 2014; 64 (6):847-54.
2. Dereure O. Dermatoses éosinophiliques. In: Bessis, D. *Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculite set affections systémiques apparentées*. 1st ed. Paris: Springer; 2006. p. 192-202.
3. Berry A, Magnaval JF, Iriart X, Lavergne RA. Polinucléaire eosinophile et parasitoses. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2014; 462:87-92.
4. Simon D, Wardlaw A, Rothenberg M. Organ-specific eosinophilic disorders of the skin, lung, and gastrointestinal tract. *Journal allergy clinical immunology*. 2010; 126:3-13.
5. Cravo M, Cardoso JC, Reis JP, Tellechea O. Eosinophilic dermatosis: histopathological characterization. Clinic of Dermatology, University Hospital, Coimbra, Portugal; 2007 (dados não publicados).
6. Leiferman, K. M. Eosinophils in Cutaneous Diseases. In: Goldsmith L, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2007. p. 386-99.
7. Stetson C. Eosinophilic Dermatoses. In: Bologna JL, Jorrizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 1st ed. Spain: Mosby Elsevier; 2003. p. 403-9.
8. Murphy GF, Sellheyer K, Mihm MC. A pele. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Patologia – Bases Patológicas das Doenças*. 7th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1283-1329.
9. Ratzinger G, Zankl Julia, Zelger Bernhard. Wells syndrome and its relationship to Churg-Strauss syndrome. *International Journal of Dermatology*. 2013; 52:949-954.
10. Wood C, Miller AC, Jacobs A *et al*. Eosinophilic infiltration with flame figures. A distinctive tissue reaction seen in Well's syndrome and other diseases. *American Journal of Dermatopathology*. 1986; 8:186-93.

11. Capputo R, Marzano AV, Vezzoli P *et al.* Wells syndrome in adult and children: A report of 19 cases. *Archives of dermatology.* 2006; 142:1157-61.
12. Leiferman KM, Peters MS. Reflections on eosinophils and flame figures: where there's smoke there's not necessarily Wells syndrome. *Archives of dermatology.* 2006; 142:1215-8.
13. Segura S, Pujol RM. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: a distinct entity or a non-specific reactive pattern? *Oral diseases.* 2008; 14:287-95.
14. Chusid MJ, Dale CD, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54:1-27.
15. Simon D, Braathen LR, Simon HU. Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy.* 2004; 59:561-570.
16. Neutrophilic and eosinophilic dermatosis. In: Pathology of the skin (McKee PH, Calonje E, Granter SR, eds) 3rd ed. Elsevier Mosby, 2005; 697-9.
17. Alomari A, McNiff JM. The significance of eosinophils in hypertrophic lichen planus. *Journal of Cutaneous Pathology.* 2014; 41:347-52.
18. Sharon VR, Konia TH, Barr KL, Fung MA. Assessment of the “no eosinophils” rule are eosinophils truly absent in pityriasis lichenoides, connective tissue disease, and graft-vs-host disease? *Journal of Cutaneous Pathology.* 2012; 39: 413-18.
19. Guinovart RM, Bassas-Vila J, Morell L, Ferrándiz C. Angiolymphoid Hyperplasia With Eosinophilia: A Clinicopathologic Study of 9 cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2014; 105(2):e1-e6