



## DERMATOPATOLOGIA

### Abordagem diagnóstica da espongiose eosinofílica ☆,☆☆

Karina Lopes Morais <sup>a,\*</sup>, Denise Miyamoto <sup>b</sup>, Celina Wakisaka Maruta <sup>b</sup>  
e Valéria Aoki <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação em Dermatologia, Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 20 de outubro de 2018; aceito em 1 de fevereiro de 2019

Disponível na Internet em 14 de dezembro de 2019

#### PALAVRAS-CHAVE

Dermatopatias  
vesiculobolhosas;  
Diagnóstico  
diferencial;  
Eosinófilos;  
Pênfigo;  
Penfigoide bolhoso

**Resumo** A espongiose eosinofílica é um achado histológico comum a várias desordens cutâneas inflamatórias e caracteriza-se pela presença de eosinófilos intraepidérmicos em meio a áreas de espongiose. Quando isolada, a espongiose eosinofílica frequentemente indica uma dermatose bolhosa autoimune subjacente, como os pênfigos e o penfigoide bolhoso. O presente estudo tem o objetivo de discutir as principais causas de espongiose eosinofílica, assim como os testes diagnósticos necessários para sua elucidação etiológica.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

A espongiose eosinofílica (EE) é o achado histopatológico definido pela presença de eosinófilos em zonas de espongiose intraepidérmicas, associada ou não à vesiculação

intraepidérmica.<sup>1</sup> A EE pode ser observada em inúmeras dermatoses, inclusive dermatoses bolhosas autoimunes (DBAI), eczemas, reações a drogas, entre outras.<sup>1</sup> Em muitos casos, a EE representa um desafio diagnóstico e uma avaliação clinicopatológica criteriosa é necessária para definir sua etiologia.

## Espongiose eosinofílica no contexto das DBAI

A EE foi primeiramente descrita em 1968 por Emmerson et al.<sup>2</sup> como um achado histológico associado às fases precoces dos pênfigos vulgar e foliáceo, pode preceder o surgimento de bolhas. Muitos casos apresentaram EE isolada, mas acantólise adjacente também pode ser observada.

Posteriormente, a EE foi descrita como marco histológico do pênfigo herpetiforme (PH), uma variante incomum

DOI referente ao artigo:

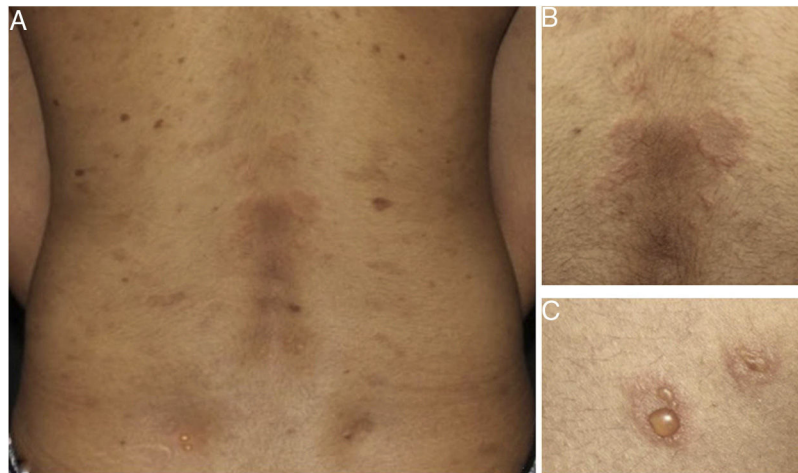
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.02.002>

☆ Como citar este artigo: Morais KL, Miyamoto D, Maruta CW, Aoki V. Diagnostic approach of eosinophilic spongioid. An Bras Dermatol. 2019;94:724–8.

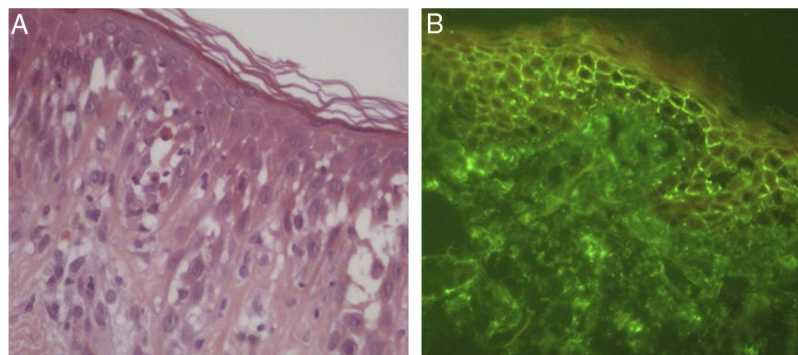
☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [kmlropes@gmail.com](mailto:kmlropes@gmail.com) (K.L. Morais).



**Figura 1** Apresentação clínica do pênfigo herpetiforme. (A) Placas anulares eritematoedematosas e (B) vesículas na borda das lesões, (C) com distribuição herpetiforme.



**Figura 2** Pênfigo herpetiforme. (A) Espongiose eosinofílica, sem evidência histológica de acantólise (Hematoxilina & eosina, 400 $\times$ ). (B) Imunofluorescência direta com depósito linear, intraepitelial e intercelular de IgG.

dos pênfigos. Clinicamente, o PH caracteriza-se por eritema urticariforme e prurido intenso, semelhante à dermatite herpetiforme.<sup>3</sup> Vesículas e bolhas são observadas em apenas 50% dos casos, em geral agrupadas e com distribuição periférica (fig. 1). Do ponto de vista histológico, EE é invariavelmente presente, mas acantólise pode estar ausente. A confirmação diagnóstica depende da demonstração de depósitos imunes intraepidérmicos e intercelulares ao exame de imunofluorescência<sup>3,4</sup> (fig. 2).

No ambulatório de DBAI do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, 27 pacientes (5% dos casos de pênfigo clássico) foram diagnosticados com PH nos últimos 15 anos. Todos tinham evidência histológica de EE, que foi considerada por nosso grupo critério obrigatório para o diagnóstico de PH. Acanthólise estava ausente em alguns casos.

Há também relatos isolados de EE na fase inicial do pênfigo paraneoplásico<sup>5</sup> e no pênfigo vegetante.<sup>1,6</sup>

Infiltração epidérmica por eosinófilos e espongiose são aspectos proeminentes na histopatologia do penfigoide bolhoso (PB). Em sua fase pré-bolhosa, que se caracteriza clinicamente por lesões urticariformes, eczematosas, ou prurido isolado, EE é frequentemente alteração única (figs. 3 e 4).<sup>6,7</sup> Evidências recentes sugerem participação dos eosinófilos na patogênese do PB, por meio da liberação

de proteínas tóxicas que induziriam à clivagem dermo-epidérmica e formação de bolhas.<sup>7</sup> Embora os fatores que induzem a migração dos eosinófilos em direção à epiderme permaneçam desconhecidos, alguns autores sugerem que a liberação de citocinas pelos queratinócitos lesados no PB induziria esse processo, sobretudo IL-8 e eotaxina.<sup>7</sup>

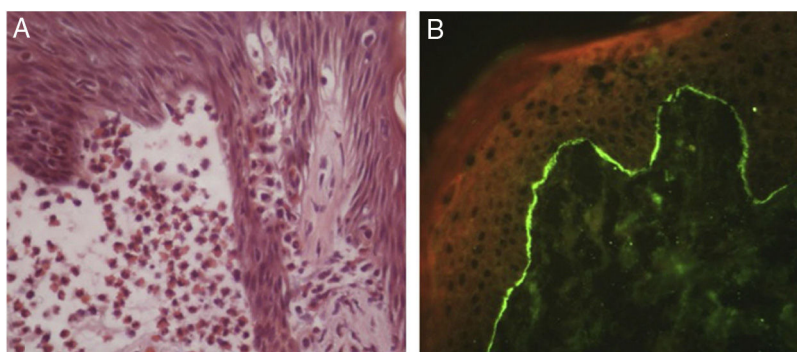
Ruiz et al. relataram que 24% de 150 pacientes com EE apresentavam uma DBAI subjacente, das quais PB foi a mais frequente.<sup>8</sup> A associação com penfigoide de membranas mucosas e penfigoide gestacional é menos descrita. Porém, a ocorrência de EE em lesões urticariformes durante a gestação pode ser importante na distinção entre penfigoide gestacional e erupção polimórfica da gravidez.<sup>6</sup>

### Outros diagnósticos diferenciais

Apesar de classicamente relacionada aos pênfigos e PB, outros diagnósticos devem ser considerados frente ao achado de EE. Dermatites espongíóticas, seja eczema de contato, atópico ou numular, podem apresentar eosinófilos intraepidérmicos ao lado das alterações histológicas clássicas.<sup>6,9</sup> A maioria dos pacientes com EE isolada descritos por Ruiz et al. apresentavam dermatites eczematosas ou



**Figura 3** Fases urticariforme (A) e bolhosa (B) do penfigoide bolhoso.



**Figura 4** Penfigoide bolhoso. (A) Espongiose eosinofílica focal adjacente à área de clivagem subepidérmica (Hematoxilina & eosina, 400 $\times$ ). (B) Imunofluorescência direta com depósito linear de IgG na zona da membrana basal.

uma DBAI na fase pré-bolhosa.<sup>8</sup> Estudos de imunofluorescência se fazem necessários nos casos duvidosos para auxiliar na distinção diagnóstica.<sup>1</sup>

Reação a picadas de artrópodes, urticária, farmacodermias e escabiose são causas menos comuns de EE.<sup>1,6,9</sup> Classicamente, reações a picadas de artrópodes e urticária cursam com edema dérmico exuberante e infiltrado inflamatório misto, mas podem confundir-se clinicamente com a fase urticariforme das DBAI.<sup>1,6</sup> Na escabiose, a visualização do ácaro no estrato córneo confirma o diagnóstico.<sup>6</sup> As reações do tipo "ide", por hipersensibilidade a infecções por fungos ou outros microrganismos, cursam também com EE.<sup>8</sup>

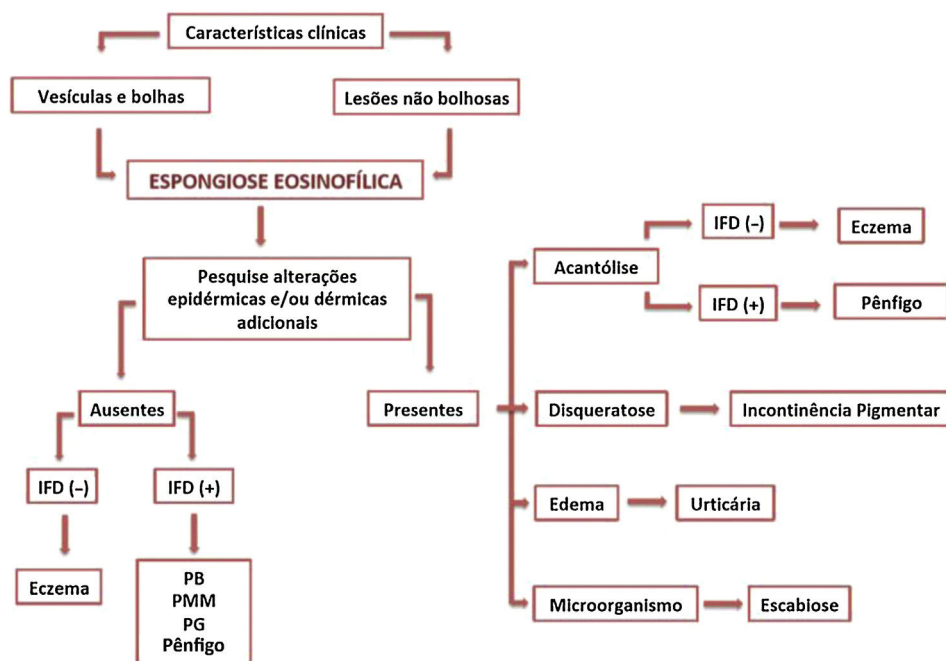
A fase bolhosa da incontinência pigmentar também cursa com EE, além de disqueratose de queratinócitos. Essa é uma rara dermatose hereditária ligada ao X e seu curso clínico-histopatológico peculiar geralmente conduz ao diagnóstico correto.<sup>1,6</sup> Mais raramente, líquen escleroso, policitemia vera, poroqueratose, nevo de Meyerson, doença de Still e síndrome de Wells exibem EE.<sup>1,6,9</sup> Outros aspectos anatomo-patológicos adicionais específicos em geral estão presentes. Na foliculite de Ofuji, a EE é encontrada no infundíbulo do pelo e no ducto sebáceo.<sup>1,9</sup>

### Abordagem diagnóstica

A presença de características clínicas e/ou histológicas específicas em associação à EE aponta, em muitos casos, para o diagnóstico correto. Em contraste, situações com apresentação clínica atípica na ausência de alterações microscópicas adicionais representam verdadeiros desafios diagnósticos (fig. 5).

Análise detalhada de cada caso com adequada correlação clínico-patológica é indispensável para elucidação diagnóstica. Frente à EE isolada, devem-se examinar cortes histológicos seriados em busca de outras alterações epidérmicas e/ou dérmicas, como acantólise, disqueratose, edema dérmico, infiltrado inflamatório, alterações de membrana basal ou presença de microrganismos.

Na persistência de achados não determinantes, estudos de imunofluorescência (IF) devem ser feitos e repetidos nos casos de negatividade inicial. A IF é o exame padrão-ouro no diagnóstico das DBAI, ao demonstrar a presença de anticorpos *in vivo* contra antígenos intraepidérmicos ou da zona da membrana basal.<sup>10</sup> A IF direta detecta autoanticorpos ligados ao epitélio, enquanto a IF indireta quantifica anticorpos circulantes. Tanto nos pênfigos quanto no PB, a detecção de



**Figura 5** Manejo diagnóstico da espongiose eosinofílica. (-), negativo; (+), positivo; IFD, imunofluorescência direta; PB, penfigoide bolhoso; PG, penfigoide gestacional; PMM, penfigoide de membranas mucosas.

anticorpos fluorescentes ocorre em cerca de 100% dos pacientes com doença ativa e é crucial no diagnóstico dos casos atípicos.<sup>10</sup>

## Considerações finais

As DBAI, em especial PB e PH, devem ser sempre consideradas no diagnóstico diferencial da EE. A presença de achados clínicos e histológicos concomitantes pode levar ao diagnóstico correto, porém investigação histológica adicional e estudos de IF são requeridos nos demais casos.

Os mecanismos que induzem a infiltração epidérmica por eosinófilos em distúrbios tão distintas ainda não foram elucidados. O queratinócito e suas vias de sinalização molecular possivelmente participam desse processo, mas essa hipótese não foi comprovada. Estudos adicionais ainda são necessários para esclarecer essas questões patogênicas e novas descobertas nessa área podem ser importantes na determinação de novas estratégias e alvos terapêuticos.

## Suporte financeiro

O presente estudo recebeu apoio financeiro da FUNADERSP (Fundo de Apoio ao Dermatologista de São Paulo), São Paulo, Brasil.

## Contribuição dos autores

Karina Lopes Morais: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Denise Miyamoto: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Celina Wakisaka Maruta: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Valéria Aoki: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

## Conflitos de interesse

Nenhum.

## Agradecimentos

À Prof. Dra. Neusa Yuriko Sakai Valente, que contribuiu com as imagens histológicas do artigo.

## Referências

1. Lepelletier C, Vignon-Pennamen MD, Battistella M. Eosinophilic spongioid. *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145:68-71.
2. Emmerson RW, Wilson-Jones E. Eosinophilic spongioid in pemphigus. A report of an unusual histological change in pemphigus. *Arch Dermatol.* 1968;97:252-7.

3. Santi CG, Maruta CW, Aoki V, Sotto MN, Rivitti EA, Diaz LA. Pemphigus herpetiformis is a rare clinical expression of nonendemic pemphigus foliaceus, fogo selvagem, and pemphigus vulgaris Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:40–6.
4. Laws PM, Heelan K, Al-Mohammed F, Walsh S, Shear NH. Pemphigus herpetiformis: a case series and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2015;54:1014–22.
5. Gallo E, García-Martín P, Fraga J, Teye K, Koga H, Hashimoto T, et al. Paraneoplastic pemphigus with eosinophilic spongiosis and autoantibodies against desmocollins 2 and 3. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39:323–6.
6. Machado-Pinto J, McCalmont TH, Golitz LE. Eosinophilic and neutrophilic spongiosis: clues to the diagnosis of immunobullous diseases and other inflammatory disorders. *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:308–16.
7. Amber KT, Valdebran M, Kridin K, Grando SA. The Role of Eosinophils in Bullous Pemphigoid: A Developing Model of Eosinophil Pathogenicity in Mucocutaneous Disease. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:201.
8. Ruiz E, Deng JS, Abell EA. Eosinophilic spongiosis: a clinical, histologic, and immunopathologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:973–6.
9. Crotty C, Pittelkow M, Muller SA. Eosinophilic spongiosis: a clinicopathologic review of seventy-one cases. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:337–43.
10. Aoki V, Sousa JX Jr, Fukumori LMI, Périgo AM, Freitas EL, Oliveira ZNP. Direct and indirect immunofluorescence. *An Bras Dermatol.* 2010;85:490–500.