

DERMATOSIS AGUDA FEBRIL NEUTROFILICA (SINDROME DE SWEET) ASOCIADO CON CELULITIS POST-TRAUMATICA. Presentación de un caso y actualización

Mesa Cock, Jairo

RESUMEN

Se presenta un caso del Síndrome de Sweet (SS), que simulaba una piodermatitis (Impétigo), destacando sus hallazgos clínicos, y la respuesta dramática al tratamiento con prednisona. Se hace una revisión y actualización de la literatura, en particular, el papel de las citocinas en la acumulación de los neutrófilos.

(Palabras clave: Síndrome de Sweet. Piodermatitis. Prednisona. Citocinas.)

INTRODUCCION

El síndrome de Sweet (SS) es un cuadro clínico bien caracterizado por su nombre de dermatosis aguda febril neutrofilica, y ha sido reconocido, desde la descripción hecha por Sweet en 1964¹, de 8 pacientes que él observó durante los 25 años precedentes. Los afectados experimentan cuatro hallazgos cardinales: fiebre, placas eritematosas, leucocitosis, y un cuadro histológico dominado en forma característica por un infiltrado de neutrófilos maduros, muchos de los cuales muestran fragmentación nuclear, sin evidencia de vasculitis.

La observación reciente de una enferma con el SS, cuyo único antecedente fue una celulitis, desencadenada por un trauma localizado a un miembro inferior, motiva esta comunicación, como también la revisión y actualización de las características primordiales de la enfermedad.

HISTORIA CLINICA

Mujer de 31 años, procedente de Manizales, quien consultó al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Caldas, el 10 de diciembre de 1991, por presentar un cuadro de 2 días de evolución, con la aparición brusca de placas eritema-

tosas, pustulizadas, localizadas en la cara, tronco, miembros superiores e inferiores (Fig. No. 1). Su único antecedente fue un trauma en pierna derecha 15 días antes (Fig. No. 2), sitio en el cual desarrolló una celulitis, que le produjo dolor local, fiebre subjetiva, gran malestar y artralgias. Las lesiones hicieron pensar en una piodermatitis (Impétigo) e inmediatamente se le instauró terapia con dicloxacilina endovenosa, 2 gm/día y fue trasladada al Servicio de Dermatología al día siguiente; allí se consideró además de la posibilidad diagnóstica de un impétigo, la de un eritema multiforme impetiginizado, o un herpes zóster generalizado.

Al tercer día de estar en el Servicio de Dermatología, ante la ausencia de mejoría con la terapia antibiótica, un hemograma mostrando 31.500 leucocitos con 82% de neutrófilos y una eritrosedimentación elevada, se pensó en el SS, lo que se pudo confirmar mediante la histología, que mostró un masivo infiltrado neutrofilico en la dermis, edema, extravasación de glóbulos rojos, ausencia de vasculitis necrotizante, pero con hinchazón del endotelio, sin ulceración (Fig. No. 3). El resto de los estudios fueron normales. Se inició tratamiento con prednisona 60 mg/d, se suspendió el antibiótico y la mejoría clínica fue dramática en los 3 días siguientes (Fig. No. 4) al igual que el hemograma, pues los leucocitos disminuyeron a 13.600 y los neutrófilos a 39%. Se dio salida el día 19 de diciembre, con la misma dosis de prednisona y al revisarla una semana después, la mejoría del cuadro clínico era casi total (Fig. No. 5), por lo que se empezó a rebajar la dosis del esteroide, en 10 mg semanalmente.

Es importante destacar que, a pesar de las instrucciones claras sobre la dosis de la droga, la paciente sólo tomó 15 mg/d de prednisona durante 1 semana después de salir del hospital y sin embargo, el cuadro no empeoró; tampoco hubo indicios clínicos de una malignidad asociada. Se planea seguir con controles clínicos y hematológicos por un tiempo prudencial y reducción de la dosis de prednisona en 5-10 mg semanales, de acuerdo a la evolución.

COMENTARIOS

Este síndrome lo hemos sospechado en nuestro Servicio de Dermatología en otros pacientes, pero creemos que es el primer caso que cumple los criterios conocidos de diagnóstico:

Jairo Mesa Cock MD, Dermatólogo
Profesor Asociado, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caldas, Facultad de Medicina, Universidad de Caldas
Centro Médico Versailles, ClI 51 No. 24-50 Manizales



Fig. No. 1. Placas eritematosas, anulares, recordando la morfología de un eritema multiforme, pustulosas, de solo 2 días de evolución.



Fig. No. 2. Lesión presente desde 2 semanas antes de consulta. Era post-traumática y acusó dolor local, gran malestar, fiebre y artralgias poco después del traumatismo.

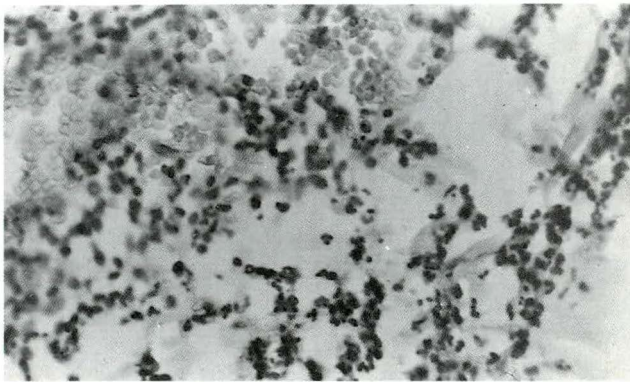


Fig. No. 3. Infiltración neutrofilica de la dermis, con edema acentuado y extravasación eritrocitaria. (H&E 400X).



Fig. No. 4. Estado de la enferma al 3er. día de recibir corticoesteroides. (Prednisona 60 mg/d).



Fig. No. 5. Una semana más tarde, mejoría casi total, que se mantuvo a pesar de que la paciente sólo tenía una dosis de 15 mg/d de prednisona.

2 mayores (comienzo brusco de placas o nódulos dolorosos y una infiltración predominantemente neutrofílica en dermis, sin vasculitis leucocitoclástica) y 4 menores (precedido por fiebre, acompañado de fiebre, buena respuesta a los esteroides pero no a los antibióticos y curación sin cicatrices)²; este caso, como otros ya reportados²⁻³, se asoció con una celulitis posiblemente estreptocócica y una respuesta dramática a la terapia con 60 mg/d de prednisona. Al momento de ser observado, no hubo asociación con enfermedad maligna. El SS está bien definido en cuanto a los criterios clínicos e histológicos para su diagnóstico, lo mismo que en lo concerniente a la terapia y las asociaciones con otras enfermedades, especialmente las malignas; lo que aún no está claro es su etiopatogenia, pero recientemente se han hecho avances que parecen dirigirse con certeza al aclaramiento de la patogenia, mas no de la etiología. Se aprovecha esta observación para hacer una actualización del tema.

Cuadro clínico:

Se han descrito más de 400 casos, pero es más común de lo que este número pudiera indicar; la enfermedad es particularmente frecuente en el Japón⁴. Los estudios más extensos fuera del Japón, son uno de 29 casos en Escocia³ y otro de 15, en Alemania⁵.

Se caracteriza por presentar pápulas eritematovioláceas y nódulos que tienden a formar placas irregulares, bien demarcadas, que dan un aspecto de "relieve montañoso". La inflamación pronunciada y el edema, son los responsables de la apariencia transparente, vesiculosa, a pesar de que son sólidas a la palpación. Más tarde, se puede ver un aclaramiento central, que produce un patrón arqueado o anular; con menor frecuencia, se han observado pústulas sobre las placas. Son típicamente dolorosas y asimétricas; aparecen en cara, cuello y extremidades, especialmente las superiores; se han descrito lesiones únicas y generalizadas. Los pacientes están característicamente muy enfermos, con fiebre, postración y artralgas. Sin embargo, se ha reconocido que no todos los casos presentan el espectro completo de síntomas y no siempre es agudo, febril o con neutrofilia⁶⁻⁷.

Las lesiones miden 0.5-2 cms de diámetro, pero llegan a ser mayores a veces; duran de 1-8 meses y pueden aparecer recurrencias; en pocos casos se describen nódulos subcutáneos⁸.

La ulceración está generalmente ausente. Sin embargo se reportan úlceras de boca y genitales, especialmente en los pacientes japoneses². No deja cicatriz. Se han observado recuentos de leucocitos por encima de 20.000 (no en todos los pacientes), y la sedimentación está usualmente elevada.

Puede o no, existir compromiso de las mucosas. En ojo, suceden conjuntivitis, episcleritis o iridociclitis⁹; lesiones similares a las aftas, aparecen en vagina, cérvix, periné o perirectales¹⁰

Las artralgas y/o artritis están usualmente presentes, en forma episódica, asimétrica y en las grandes articulaciones¹¹.

La mayoría de los afectados son mujeres, con preponderancia hasta de 18:1; usualmente son pacientes entre los 30 y 50 años de edad, pero se han descrito casos raros en niños aún a la edad de 3 meses.

Asociaciones:

El 10-15% de los casos publicados tienen alguna malignidad asociada. Desórdenes linfocíticos o mieloproliferativos (especialmente leucemia mielógena aguda o leucemia monomiocítica), y carcinomas, se han observado más comúnmente¹²⁻¹⁵. Puede ser signo de un tumor, nuevo o recurrente y preceder el diagnóstico de la enfermedad maligna por meses o años, lo que hace necesario vigilar estrechamente a los pacientes, durante un tiempo prudencial.

Los hallazgos que tienden a asociarse con malignidad, son: lesiones severas vesiculares, ampollas o ulcerativas¹⁶, lesiones de la mucosa oral, recurrencias, anemia inexplicable, recuento anormal de plaquetas, todo especialmente en pacientes de edad avanzada¹⁷. La respuesta a los esteroides es similar tanto en la forma idiopática como en la asociada con malignidad.

Se ha sugerido que el SS y el Pioderma gangrenoso son dos formas finales de un mismo proceso nosológico con patogénesis similar; ambos provocan lesiones inflamatorias neutrofílicas, asociadas con enfermedades similares. Los dos se han descrito en el mismo paciente, y algunos analistas piensan que las formas atípicas y ampollas de estas dos enfermedades, son las "dermatosis neutrofílicas de los desórdenes mieloproliferativos".

El SS se ha asociado con la enfermedad intestinal, más comúnmente a colitis ulcerativa y también a la enfermedad de Crohn; la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y la policitemia rubra vera son otras asociaciones.

La patología precedente al SS, más comúnmente relatada, ha sido una infección respiratoria². También se ha reportado después de venipuntura, diverticulitis, sinusitis y medicamentos como sulfas; recientemente, se informó un caso con osteomielitis estéril, (en un niño de 23 meses) que se desarrolló 4 días después de una infección respiratoria superior y tanto las lesiones de la piel, como las óseas respondieron rápidamente a la prednisona oral¹⁸; en nuestro caso, la única asociación precedente fue una lesión compatible con una celulitis después de un trauma en una pierna, la cual evolucionó hacia la mejoría como todo el cuadro clínico, después de iniciar la terapia con esteroides.

Complicaciones:

Se han descrito cutis laxa, con aortitis y oclusión de las coronarias¹⁹ después del SS, lo que puede ser fatal.

Histología:

El cambio principal sucede en la dermis, donde hay un intenso infiltrado neutrofilico perivascular, con leucocitoclasia y edema en dermis superior.

No existe verdadera vasculitis, pues no hay necrosis fibrinoide, aunque se pueden ver dilatación vascular e hinchazón endotelial; puede observarse la extravasación de eritrocitos.

Aparecen algunas células mononucleares, especialmente linfocitos e histiocitos y rara vez, unos pocos eosinófilos.

Por el edema puede haber formación de vesículas subepidérmicas.

Histológicamente es similar el Eritema elevatum diutinum y al Granuloma facial cuando está empezando, pero en el SS no hay vasculitis²⁰.

Los estudios de inmunofluorescencia, han sido negativos en la mayoría de los casos; ocasionalmente se han visto depósitos de inmunoglobulinas y C3.

Etiología y patogénesis:

Algunos han mirado al SS como un proceso reactivo, debido a la frecuente asociación con malignidad, especialmente leucemias y enfermedades autoinmunes, posiblemente evocado por un antígeno desconocido⁹.

Se han encontrado anticuerpos circulantes contra el citoplasma de los neutrófilos y se ha pensado que ello pueda ser de valor diagnóstico en el SS²¹.

Las lesiones típicas del SS, han ocurrido en sitios de inoculación de *Streptococcus viridans*²² y *Candida albicans*²³. En una serie, apareció infección estreptocócica en el 21% de los pacientes y disminuyó al mejorar el cuadro clínico³.

La predisposición genética puede determinar variaciones geográficas en su frecuencia. En un estudio reciente, de pacientes japoneses con SS, se encontró que la presencia del HLA-Bw54 es un factor de riesgo²⁴ y debido a la prevalencia de este antígeno en la población japonesa, se puede explicar la alta frecuencia del SS en ese país.

De todas maneras la etiopatogenia sigue mal comprendida y sin dilucidar. La atención de los investigadores se ha dirigido especialmente hacia los complejos inmunes circulantes, los neutrófilos y recientemente, las citocinas, fundamentalmente al *factor estimulante de las colonias de granulocitos* (G-CSF).

Pueden depositarse complejos inmunes circulantes en la dermis; esto podría resultar en depósitos de C5a y otros mediadores que dan como resultado quimiotaxis de neutrófilos y fagocitosis. La teoría de los complejos inmunes ha sido atrac-

tiva, ya que el SS ocurre con enfermedades que están asociadas a ellos y la presencia de inmunorreagentes en los tejidos se ha reportado²⁵⁻²⁶ aunque en forma variable, lo que ha puesto en duda su papel.

La función de los neutrófilos (células predominantes en las lesiones de esta dermatosis) y el aumento de sus niveles de actividad, han sido objeto también de estudio.

Al SS los investigadores la han agrupado con las llamadas "dermatosis neutrofilicas" que incluyen varias enfermedades y síndromes, caracterizados por la acumulación estéril de neutrófilos, tanto en la epidermis como en la dermis, en respuesta a factores quimiotáticos posiblemente producidos en la piel.

En todas estas enfermedades los neutrófilos aumentan la inflamación, producen daño tisular, arrastran otras células a la muerte y retardan la curación, todo ello como consecuencia de la liberación de metabolitos tóxicos del oxígeno y de enzimas lisosomales.

No sabemos por qué tantos neutrófilos infiltran determinada área, ni por qué liberan tantas enzimas, cuyos efectos dañinos no pueden ser detenidos por los mecanismos que controlan la inflamación.

Cada vez aumenta la evidencia histológica e inmunohistológica en contra de una vasculitis por complejos inmunes. La predominancia de los neutrófilos en el infiltrado inflamatorio, sugiere la posibilidad de que ellos sean importantes en la patogénesis hasta ahora no aclarada del SS.

La quimiotaxis de los neutrófilos, se ha estudiado con resultados conflictivos: unos la hallan aumentada²⁷⁻²⁸ y otros, disminuida²⁹⁻³⁰.

Las proteasas de los tejidos y los neutrófilos, pueden generar C5a a partir del C5. Esto aumenta el asa de retroalimentación y atrae más neutrófilos al sitio de la inflamación.

Las plaquetas también contribuyen a la quimiotaxis al liberar C5a y generan calicreína y plasminógeno, que son quimiotáticos.

Otros factores quimiotáticos son los productos de degradación de la fibrina, el factor quimiotático derivado de los linfocitos, (producidos por linfocitos activados), los complejos inmunes y ciertos lípidos oxidados, incluyendo algunas prostaglandinas (LTB4). Recientemente se ha reportado la presencia de un factor sérico, no lipídico y estable al calor, que aumenta la migración y el control de los neutrófilos en el SS³¹.

Conceptos novedosos, desde 1987, cuando se postuló que la Interleucina-1, (IL-1) podría ser el quimiotractor de los neutrófilos³², han hecho que el interés de los investigadores se enfoque hacia las citocinas, y los disturbios en los diferentes pasos de su regulación³³⁻³⁴. Y todo ha hecho pensar que en ellas podría radicar la explicación patogénica del SS.

Se sabe ya que la IL-1, la interleucina-3 (IL-3) y la interleucina-8 (IL-8) provocan malestar, fiebre, artritis y producen atracción local de neutrófilos; otra citocina, el *factor estimulante de las colonias de granulocitos* (G-CSF), produce atracción local y sistémica de ellos e induce su maduración en la corriente sanguínea. Principalmente esta última (G-CSF), se ha pensado que se halle estrechamente ligada a la patogénesis del SS²⁶.

El G-CSF es un activador potente de los neutrófilos humanos³⁵, induce su maduración y puede activar sus funciones como la liberación de superóxidos y la fagocitosis³⁶⁻³⁷ y un efecto colateral relevante, de su uso como agente terapéutico (se ha utilizado para tratar la neutropenia que se asocia con enfermedades del sistema hematopoyético y el cáncer)³⁸⁻³⁹ son los reportes del SS en pacientes bajo terapia con esta sustancia³⁸⁻³⁹; conocer esto es de obligatoriedad para los dermatólogos.

Si las citocinas producen el cuadro clínico, lo que aún es desconocido, es la relación de las diferentes asociaciones previas o posteriores al SS, como causa o consecuencia del disturbio.

Tratamiento:

El 50% de los pacientes remiten espontáneamente en 1-2 meses y un 50% o más tienen recurrencias.

Los corticoesteroides, la tetraciclina, la colchicina, la sulfapiridina, el dapsona, la clofazimina, el yoduro de potasio (900 mg diarios por 2 semanas), disminuyen la acumulación y actividad de los neutrófilos en los tejidos afectados^{3,6,8,10,12,40}

La prednisona 40-60- mg/día, usualmente es efectiva y la mayoría de los médicos la tienen como primera elección⁴⁰. Debe hacerse disminución lenta de ella cuando se controla la enfermedad, (2-3 meses).

Los esteroides tópicos, intralesionales o en terapia de pulso, pueden ser útiles.

Otras drogas reportadas con éxito, son la isotretinoína y el clorambucil⁴⁰.

Evaluación del paciente:

Debe distinguirse del eritema multiforme, eritema elevatum diutinum, granuloma facial, eritema nodoso, bromoderma, enfermedad de Behçet y del síndrome de "bypass" intestinal (dermatosis-artritis) y deben buscarse las enfermedades asociadas.

Quizás fuese de importancia que los dermatólogos colombianos que han tenido oportunidad de observar pacientes con el SS, nos comentasen sus experiencias clínicas, terapéuticas, presencia o no de las asociaciones reconocidas, etc., para conocer también la prevalencia del SS entre nosotros.

SUMMARY

A case of Sweet's syndrome, simulating a pyodermitis (Impetigo), is reported. The clinical features, and the dramatic response to the treatment with prednisone are emphasized. A revision and actualization of the literature is made, in particular the role of cytokines in the accumulation of neutrophils. (Key words: Sweet's syndrome, Pyodermitis Prednisone, Cytokines.)

BIBLIOGRAFIA

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. Br J Dermatol 1964;76:349-56.
2. Su WPD, Liu HNH. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. Cutis 1987;37:167-74.
3. Kemmet D, Hunter JAA. Sweet's syndrome. A clinico-pathologic review of twenty-nine cases. J Am Acad Dermatol 1990;23:503-7 part 1.
4. Mizoguchi M, Chikakane K, Goh K, et al. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in Behçet's disease. Br J Dermatol 1987;116:727-34.
5. von den Driesch P, Schelegel Gomez R. Sweet's syndrome. Therapie und Verlauf. Z Hautkr 1991;66:62-65.
6. Gouterman IH. Problems in dermatologic Diagnosis & Management. Evanston, Illinois. Am Acad Dermatol 1988. pp 41.
7. Goldman GC, Moschella SL. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). Arch Dermatol 1971;103:654-660.
8. Cooper PH, Frierson HF, Greer KE. Subcutaneous neutrophilic infiltrates in acute febrile neutrophilic dermatosis. Arch Dermatol 1983;119:610-611.
9. Sweet RD. Acute febrile neutrophilic dermatosis-1978 Br J Dermatol 1979;100:93-9.
10. Kaye VN. Neutrophilic dermatosis. in Callen advances in Dermatology. Vol 5. Chicago: year Book Medical Publishers Inc, 1990. pp 226-229.
11. Krauser RE, Schumacher HR. The arthritis of Sweet's syndrome. Arthritis Rheum 1975;18:35-41.
12. Cooper PH, Innes DJ. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) and myeloproliferative disorders. Cancer 1983;51:1518-1526.
13. Greer KW, Pruitt JL, Bishop GF. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). Arch Dermatol 1975;111:1461-1463.
14. Storer JS, Nesbitt LT, Galen WK et al. Sweet's syndrome. Int J Dermatol 1983;22:8-12.
15. Raminer SS, Duncan WC. Febrile neutrophilic dermatosis in acute myelogenous leukemia. Arch. Dermatol 1978;114:413-414.
16. Dereuse O. Dermatoses aiguës fébriles a neutrophiles et hématopathies malignes. Ann Dermatol Venereol 1988;115:689-701.
17. Clemmensen OJ, Menné T, Brandrup F et al. Acute neutrophilic dermatosis: a marker of malignancy? Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;69:52-8.
18. Edwards TC, Stapleton FB, bond MJ et al. Sweet's syndrome with multifocal sterile osteomyelitis. Am J Dis Child 1986;140:817-818.
19. Muster AJ, Bharati S, Heermann JJ et al. Fatal cardiovascular disease and cutis laxa following acute febrile neutrophilic dermatosis. J Pediatr 1983;102:243-248.
20. Lever WF, Schaumburg-L G: Histopathology of the skin. Philadelphia, JB Lippincott, 1990. pp 196.
21. Kemmet D, Harrison DJ, Hunter JAA. Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens: A serologic marker for Sweet's syndrome. J Am Acad Dermatol 1991;24:967-69.
22. Pettozzi JW, Warthan TL. Sweet's syndrome: unique local response to streptococcal antigen. Cutis 1976;17:267-72.
23. Itami S. Sweet's syndrome in infancy. Br J Dermatol 1980;103:449-451.
24. Mizoguchi M, Matzaki K, Mochizuki M, et al. Human leukocyte antigen in Sweet's syndrome and its relationship to Behçet disease. Arch Dermatol 1988;124:1069-1073.
25. Maekawa Y, Kayeshita T, Nagata T. A case of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome): a demonstration of IgM, and C3 deposit in the vessel wall in involved skin. J Dermatol 1984;11:560-4.

26. von Driesch P: Sweet's syndrome. Pathogenesis and associated conditions (Letter). *J Am Acad Dermatol* 1991;25:577.
27. Nunzi E, Covato F, Dallegrì F, et al. Immunopathological studies on a case of Sweet's syndrome. *Dermatologica* 1981;163:393-400.
28. Osserof AR. Neutrophil abnormalities in a patient with Sweet's syndrome (Abstract). *J Invest Dermatol* 1981;76:331.
29. Aram H. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Arch Dermatol* 1984; 120:245-247.
30. Schroder JM, Szperalski B, Koh CJ et al. IgA-associated inhibition of polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in neutrophilic dermatoses. *J Invest Dermatol* 1981;77:464-8.
31. Kaplan SS, Wechsler HL, Basford RE, et al. Increased plasma chemoattractant in Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:1013-1021.
32. Going JJ. Is the pathogenesis of Sweet's syndrome mediated by interleukin-1?. (Letter). *Br J Dermatol* 1987;116:282-3.
33. Cohen PR, Talpaz M, Kuzrock R. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the literature. *J Clin Oncol* 1988;6:1887- 1897.
34. Kapp A, Zeck-Kapp G, Danner M, et al. Human granulocyte-stimulating factor: an effective activator of human polymorphonuclear neutrophilic granulocytes. *J Invest Dermatol* 1988;91:49-55.
35. Kitagawa S, Yuo A, Souza LM, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor enhances superoxide release in human granulocytes stimulated by the chemotactic peptide. *Biochem Biophys Res Comm* 1987;144:1143-1146.
36. Welte K, Bonilla MA, Gabrilove JL, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating-factor: in vitro and in vivo effects on myelopoiesis. *Blood cells* 1987;13:17-30.
37. Glaspy JA, Baldwin GC, Robertson PA, et al. Therapy for neutropenia in Hairy cell leukemia with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Intern Med* 1988;109:789-195.
38. Luger TA, Schwarz T. Therapeutic use of cytokines in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:915-926.
39. Morioka N, Otsuka F, Toshitatsu N, et al. Neutrophilic dermatosis with myelodysplastic syndrome. Nuclear segmentation anomalies of neutrophils in the skin lesion and in peripheral blood. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:247-249.
40. Derm/Rx. *Am Acad Dermatol. Dermatologic Therapy, Version 2.0.* August 1991.