

Enfermedad de Sneddon-Wilkinson. Reporte de un caso

Sneddon-Wilkinson Disease. A Case Report

LETICIA BOETA ÁNGELES*, YOLANDA ORTIZ**, TERESA LEÓN GARCÍA***,
AXEL RAMÍREZ VARELA****

*Médico adscrito al Servicio de Dermatología

**Jefe del Servicio de Dermatología

***Residente de tercer año en Medicina Interna

****Médico adscrito al Servicio de Patología. Hospital Juárez de México

RESUMEN

LA ENFERMEDAD DE SNEEDON-WILKINSON (PUSTULOSIS SUBCÓRNEA) ES POCO COMÚN, Y SE CARACTERIZA POR UNA ERUPCIÓN DE PÚSTULAS ESTÉRILES SUBCORNEALES DE POLIMORFONUCLEARES. SE DESCRIBE EL CASO DE UNA MUJER DIABÉTICA E HIPERTENSA DE 63 AÑOS DE EDAD, CUYO PADECIMIENTO INICIÓ Siete DÍAS ANTES DE SU INGRESO CON VESÍCULAS PUNTIFORMES DE UNO A DOS MILÍMETROS, AISLADAS Y CONFLUENTES EN LABIO SUPERIOR, QUE SE DISEMINARON RÁPIDAMENTE A CASI TODA LA SUPERFICIE CORPORAL. EN LA BIOPSIA DE PIEL SE OBSERVARON MÚLTIPLES PÚSTULAS SUBCORNEALES, CON ABUNDANTES LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES, ESCASOS EOSINÓFILOS Y EDEMA DE LA DERMIS. SE INICIÓ TRATAMIENTO A BASE DE IgG 0.3 G/KG/DÍA CON REMISIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA AL TERCER DÍA DE TRATAMIENTO, DURANTE UN SEGUIMIENTO DE 11 MESES SIN EFECTOS SECUNDARIOS NI RECAÍDAS. EN LA BIBLIOGRAFÍA REVISADA NO SE DESCRIBIÓ EL USO DE INMUNOGLOBULINA PREVIAMENTE.

PALABRAS CLAVE: PUSTULOSIS SUBCÓRNEA, ENFERMEDAD DE SNEEDON-WILKINSON, INMUNOGLOBULINA

ABSTRACT

SNEDDON-WILKINSON DISEASE (SUBCORNEAL PUSTULAR DERMATOSIS) IS AN UNCOMMON DISEASE, CHARACTERIZED BY SUBCORNEAL NEUTROPHIL-LADEN PUSTULES. WE REPORT A 63 YEAR-OLD FEMALE WITH DISSEMINATED VESICLES AND PUSTULES WITH RAPID SPREADING. SHE HAD A HISTORY OF DIABETES AND HYPERTENSION. BIOPSY SHOWED MULTIPLE SUBCORNEAL PUSTULES WITH ABUNDANT POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTES, FEW EOSINOPHILS AND EDEMA OF THE DERMIS. WE OBSERVED REMISSION OF LESIONS AT THE THIRD DAY OF TREATMENT WITH HUMAN RECOMBINANT IMMUNOGLOBULIN. WE DIDN'T FIND PREVIOUS REPORTS, BUT BASED ON SUCCESSFUL IN OTHER AUTOIMMUNE BULLOUS DISEASES WE ADMINISTERED AT 0.3 G/KG/DAY FOR THREE DAYS, WHICH ALLOWED REMISSION DURING A FOLLOW-UP OF 11 MONTHS WITHOUT SIDE EFFECTS OR RELAPSES.

KEYWORDS: SUBCORNEAL PUSTULAR DERMATOSIS, SNEEDON-WILKINSON DISEASE, IMMUNOGLOBULIN

Introducción

La pustulosis subcórnea o enfermedad de Sneddon-Wilkinson, descrita por primera vez en 1956 por Sneddon y Wilkinson, es una enfermedad poco frecuente caracterizada por pustulas subcorneales estériles, llenas de neutrófi-

los.¹ Se presenta en hombres y mujeres, pero es más común en mujeres mayores de 40 años;² suele localizarse en el tronco, porción proximal de extremidades y regiones intertriginosas, y su distribución es simétrica. Al inicio, las pustulas son tensas, luego se hacen flácidas y se rodean de un halo inflamatorio al desecarse, para formar una costra escamosa superficial.

Correspondencia:

Dra. Leticia Boeta
Servicio de Dermatología. Hospital Juárez de México.
México D.F.
E-mail: lboeta@prodigy.net.mx

Caso clínico

Mujer de 63 años de edad, con historia de diabetes e hipertensión, controlada con hipoglucemiantes orales, enalapril

y metoprolol. Herpes zoster en región frontal izquierda desde hace 10 años.

Acude por dermatosis generalizada y simétrica en cara, cuello, regiones anterior y posterior de tórax, abdomen, región lumbar, y extremidades superiores e inferiores, constituida por vesículas y pústulas aisladas que confluyen para formar placas de gran tamaño; además, se manifiestan vesículas polimorfas sobre una base eritematosa, con Nikolsky positivo, así como áreas extensas de denudación. La mucosa conjuntival y oral se encontraban afectadas (fotografías 1, 2 y 3) y en zonas de flexión se observó maceración. Al segundo día se encontró deterioro neurológico: la paciente estaba somnolienta, polipneica, con estertores pulmonares y fiebre de 38,5 °C, abdomen con distensión abdominal y peristalsis disminuida.

La paciente presentaba una evolución previa de siete días con vesículas puntiformes de uno a dos milímetros, aisladas y confluentes en labio superior, las cuales se diseminaron rápidamente a los sitios mencionados. Recibió tratamiento con fluocinolona tópica, loratadina y clorfenamina, sin mejoría clínica.

Se realizó citodiagnóstico de Tzanck de una lesión y se observaron abundantes polimorfonucleares entre los queratinocitos normales. En la biopsia de piel se revelaron múltiples pústulas subcorneales con abundantes neutrófilos, escasos eosinófilos y edema de la dermis papilar (fotografías 4 y 5). Se inició tratamiento a base de IgG 0,3 g/kg/día durante tres días, con mejoría y remisión de la sintomatología. Dos semanas después de su egreso presentó sangrado de tubo digestivo bajo, secundario a divertículos en el colon observados durante la colonoscopía; la endoscopía reveló angiodisplasia de íleon. Se inició tratamiento con omeprazol oral, 10 mg al día. Estuvo asintomática durante los once meses de seguimiento.

Discusión

La pustulosis subcórnea es un padecimiento caracterizado por erupción subcórnea de pústulas estériles, llenas de neutrófilos. La patofisiología es desconocida, sin embargo, en su etiología se implica el aumento de citocinas (interleucina 8 [IL-8], factor de necrosis tumoral alfa [FNT α], leucotrieno B4 y variantes de complemento 5 activado [C5a]), lo que estimula la migración de células dendríticas, activa los neutrófilos y provoca la migración de los neutrófilos dentro de la piel (que permiten la formación de pústulas estériles). Inclusive, el FNT puede ser el principal factor quimiotáctico responsable en la acumulación de neutrófilos en la



Fotografía 1. Pústulas confluentes para formar placas de gran tamaño.

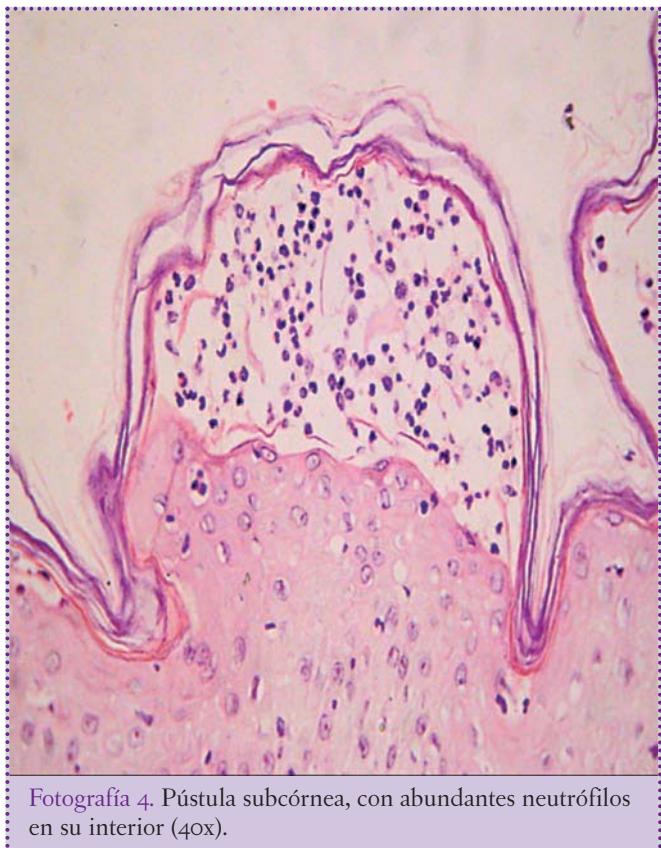


Fotografía 2. Vista dorsal, con grandes áreas de denudación.



Fotografía 3. Pústula en antebrazo.

piel.^{3,4} Debido a estos procesos inmunológicos, el tratamiento abarca infliximab, adalimumab o etanercept, los cuales inhiben el factor de necrosis tumoral.^{5,6 y 7} El curso clínico incluye recidivas, caracterizadas por erupciones



Fotografía 4. Pústula subcórnea, con abundantes neutrófilos en su interior (40x).



Fotografía 5. Formación de múltiples pústulas subcórneas, con abundantes polimorfonucleares y edema de la dermis papilar (10x).

vesiculopapulosas con prurito ocasional —el cual siempre es leve y no es una característica predominante—, así como la hiperpigmentación residual. Se ha reportado su asociación con infección de *Mycoplasma pneumoniae* en un niño de 8 años de edad.⁸

Este padecimiento puede coexistir con pioderma gangrenoso, colitis ulcerosa, hipertiroidismo, mieloma múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, gamapatía IgA benigna monoclonal, gamapatía IgG, IgM, tumores neuroendocrinos gastrointestinales, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple.^{9, 10, 11 y 12} Existen también reportes de asociación con enfermedades malignas, como leucemia linfocítica, timoma, apudoma, linfoma de la zona marginal y carcinoma epidermoide de pulmón.^{13, 14 y 15}

Esta enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres, sobre todo después de los 40 años. Es raro en la niñez y adolescencia, pero hay casos reportados a la edad de 13 años.¹⁶

En México, Amado, Saúl y Salazar reportaron el primer caso de esta enfermedad en 1961 en un hombre de 38 años, originario del estado de Guanajuato, con evolución de cinco años y varias recidivas, quien acudía por una dermatosis con tendencia a la generalización con predilección en tronco, extremidades inferiores, axilas, abdomen y regiones glúteas, de aspecto polimorfo, con manchas eritematosas e hipercrómicas, vesículo-pústulas, costras, escamas y exulceraciones, como en nuestro caso. La biopsia de piel realizada reveló ligera hiperqueratosis, acantosis discreta, y bulas subcórneas con abundantes neutrófilos y escasos eosinófilos.¹⁷

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, y el definitivo, en estudio histopatológico. Con base en esto, el diagnóstico diferencial incluye psoriasis pustulosa, pustulosis aguda exantemática generalizada (PAEG), impétigo, pénfigo foliáceo, dermatitis herpetiforme y dermatofitosis.^{2,18 y 19}

La inmunofluorescencia cutánea directa e indirecta es negativa en la pustulosis subcórnea. La ausencia de organismos permite eliminar la posibilidad de infecciones, como impétigo y dermatofitosis. La ausencia de vasculitis leucocitoclástica y de acantólisis la distingue de la pustulosis aguda exantemática generalizada. La acantosis y espongiosis ayudan a diferenciar la psoriasis pustulosa.

La primera línea de tratamiento es la dapsona. La resolución ocurre después de un mes, aunque no todos los pacientes responden a ella y algunos presentan hemólisis. La elección del tratamiento depende también de la presencia de enfermedades infecciosas o autoinmunes asociadas.

Otras opciones son los retinoides orales, sulfapiridina y sulfametoxipiridazina, y se ha postulado el uso de ciclosporina, colchicina, infliximab, etanercept o adalimumab.²⁰

La fotoquimioterapia con psoralenos y radiación ultravioleta A (PUVA) y la fototerapia con ultravioleta B de banda amplia o estrecha, junto con agentes orales, han sido beneficiosas en algunos pacientes.²¹ Se ha reportado respuesta inconsistente a glucocorticoides orales, agentes inflamatorios, y fármacos antibióticos (minociclina), antimicóticos (ketoconazol) y antihistamínicos (mebidrolina).^{2, 21}

Se ha descrito el uso de inmunoglobulina en enfermedades ampollosas autoinmunes con buenos resultados por varios mecanismos, como regulación de citocinas, afinidad por receptores a glucocorticoides, efectos en la adhesión celular e inhibición en la activación del complemento,²² actividad inmunomoduladora por supresión de autoanticuerpos reactivos a través de la red idiotipo-anti-idiotipo, así como por producción de anticuerpos agonistas y bloqueadores contra CD95 a través del enlace de células T y células B en la apoptosis *in vitro*.²³

No se ha descrito el uso de inmunoglobulina en pacientes con enfermedad de Sneddon-Wilkinson, pero decidimos dar el tratamiento por su respuesta a otras enfermedades ampollosas y porque sospechamos que cursaba con apoptosis. Se administró 0,3 g/kg/día durante tres días, pues la inmunoglobulina la modula.²⁴ y ²⁵ La respuesta al tratamiento fue excelente y tuvo resolución de la sintomatología. Quizá la respuesta excepcional que tuvo la paciente se relacione con la modulación de la inmunoglobulina para inhibir la apoptosis. Esta es una entidad poco frecuente de etiología desconocida, en la cual, sin embargo, como ya comentamos, se ha encontrado aumento de citocinas (interleucina 8 [IL-8], factor de necrosis tumoral alfa [FNT α], leucotrieno B₄ y variantes de complemento 5 activado [C5a]), lo que produce la estimulación de la migración de células dendríticas y neutrófilos dentro de la piel y permite la formación de pústulas estériles. Inclusive, el FNT puede ser el principal factor quimiotáctico responsable de la acumulación de neutrófilos en la piel, y es probable que en este nivel actúe la inmunoglobulina por inhibición del factor de necrosis tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sneddon IB, Wilkinson DS. "Subcorneal pustular dermatosis". *Br J Dermatol*, 1956; 68: 385-394.
2. Reed J, Wilkinson J. "Subcorneal pustular dermatosis". *Clin Dermatol*, 2000; 18: 301-313.
3. Tagami H, Iwatsuki K, Iwase Y et al. "Subcorneal pustular dermatosis with vesiculo-bullous eruption: Demonstration of subcorneal IgA deposits and a leukocyte chemotactic factor". *Br J Dermatol*, 1983; 109: 581-587.
4. Grob JJ, Mege JL, Capo C et al. "Role of tumor necrosis factor-alpha in Sneddon-Wilkinson subcorneal pustular dermatosis". *J Am Acad Dermatol*, 1991; 25: 944-947.
5. Voigtlander C, Lüftl M, Schuler G et al. "Infliximab (antitumor necrosis factor alpha antibody)". *Arch Dermatol*, 2001; 137: 1571-1574.
6. Berk DR, Hurt MA, Mann C et al. "Sneddon-Wilkinson disease treated with etanercept: Report of two cases". *Clin Exp Dermatol*, 2009; 34(3): 347-351.
7. Alexis AF, Strober BE. "Off-label dermatologic uses of anti-TNF- α therapies". *J Cutan Med Surg*, 2005; 9(6): 296-302.
8. Papini M, Ciccoletti M, Landucci P. "Subcorneal pustular dermatosis and mycoplasma pneumoniae respiratory infection". *Acta Dermato-Venereologica*, 1651-2057, vol.83, Issue 5, 2003; 387 - 388.
9. Roger H, Thevenet JP, Souteyrand P et al. "Subcorneal pustular dermatosis associated with rheumatoid arthritis and raised IgA: Simultaneous remission of skin and joint involvements with dapsone treatment". *Ann Rheum Dis*, 1990; 49: 190-191.
10. Kasha EE, Epinette WW. "Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) in association with a monoclonal gammopathy: A report and review of the literature". *J Am Acad Dermatol*, 1998; 19: 854-858.
11. Takata M, Inaoki M, Shodo M et al. "Subcorneal pustular dermatosis associated with IgA myeloma and intraepidermal IgA deposits". *Dermatology* 1994; 189(supl. 1): 111-114.
12. Butt A, Burge SM. "Sneddon-Wilkinson disease in association with rheumatoid arthritis". *Br J Dermatol* 1995; 132: 313-315.
13. Ratnarathorn M, Newman J. "Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) occurring in association with nodal marginal zone lymphoma: A case report". *Dermatol Online J* 2008; 14(8): 6.
14. Agarwal A, Shivaswamy KN. "Subcorneal pustular dermatosis and thymoma: An association or coincidence?" *Indian J Dermatol* 2006; 51(4): 272-274.
15. Cheng S, Edmonds E, Ben-Gashir M et al. "Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on". *Clin Exp Dermatol* 2008; 33(3): 229-233.
16. Koasak M. "Juvenile subcorneal pustular dermatosis: a case report". *Pediatr Dermatol* 2003; 20(1): 57-59.
17. Saúl A, Salazar E. "Pustulosis subcórnea de Sneddon y Wilkinson". *Dermatología Rev Méx* 1962; 6(3): 261-275.
18. Kandolf-Sekulovic L, Mijuskovic ZP, Zecevic RD. "Subcorneal pustular dermatosis: Review of 11 patients". *JEADV* 2003; 17(supl. 3): 198.
19. Bonifati C, Trento E, Cordiali FP et al. "Early but not lasting improvement of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) after infliximab therapy: Relationships with variations cytokine levels in suction blister fluids". *J Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 662-665.
20. Bedi MK. "Successful treatment of long-standing, recalcitrant subcorneal pustular dermatosis with etanercept". *SKINmed* 2007; 6(5): 245-247.
21. Khachemoune A, Blyumin ML. "Sneddon-Wilkinson disease resistant to dapsone and colchicine successfully controlled with PUVA". *Dermatol Online J* 2003; 9(5): 24.
22. Jolles S. "High-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of autoimmune blistering disorders". *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 385-389.
23. Mogica MM. "Uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa". *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44(supl. 2): 81-86.
24. Jaime R, Peralta C, Dahbar M y cols. "Pustulosis exantemática aguda generalizada". *Act Tératol Dermatol* 2007; 30: 23.
25. Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M et al. "Acute generalized exanthematous pustulosis. Role of cytotoxic T cells in pustule formation". *AJP* 2002; 161(6): 2079-2086.