

# Dermatosis pustulosa subcórnea (enfermedad de Sneddon-Wilkinson). Una revisión

## Subcorneal Pustular Dermatitis (Sneddon-Wilkinson Disease). A Review

Emanuel Gómez-Ornelas,<sup>1</sup> Sonia Toussaint-Caire<sup>2</sup> y Roberto Arenas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de Dermatología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Noroeste 25.

<sup>2</sup> División de Dermatopatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

<sup>3</sup> Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

### RESUMEN

La dermatosis pustulosa subcórnea, o enfermedad de Sneddon-Wilkinson, es una dermatosis poco frecuente del grupo de las dermatosis neutrofílicas. Se trata de una enfermedad benigna, de curso recurrente cuya patogenia aún no se ha esclarecido, que presenta una hiperactivación de neutrófilos como consecuencia de la acción de algunas citocinas. Se manifiesta clínicamente con pústulas en el tronco y las áreas intertriginosas, rara vez acrales. En la biopsia hay colecciones subcorneales de neutrófilos que forman pústulas. Está asociada a ciertas patologías. El tratamiento de elección continúa siendo la dapsona, pero hay casos de control difícil que requieren manejos más agresivos.

**PALABRAS CLAVE:** dermatosis pustular subcórnea, enfermedad de Sneddon-Wilkinson, dermatosis neutrofílica, dapsona.

### ABSTRACT

Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) is a rare neutrophilic dermatosis, usually with a benign and recurrent course. Pathogenesis of this disease is not yet fully understood, where there is hyperactivation of neutrophils, as a consequence of some cytokines interactions. It presents clinically with pustules mainly on trunk and intertriginous areas and rarely on acral sites. Histologic sections show subcorneal collections of neutrophils. Sometimes it is associated with other pathologies. Treatment of choice is still dapsona, offering a rapid improvement, however there are refractory cases that may require more aggressive management.

**KEYWORDS:** subcorneal pustular dermatosis, Sneddon-Wilkinson disease, neutrophilic dermatosis, dapsona.

Las dermatosis neutrofílicas son un grupo de enfermedades caracterizadas por lesiones cutáneas que en el estudio histológico muestran un infiltrado inflamatorio principalmente constituido por neutrófilos, sin evidenciar un proceso infeccioso. Entre éstas destaca la dermatosis pustulosa subcórnea, la cual fue descrita por primera vez por Ian Sneddon y Darrell Wilkinson en 1956.<sup>1</sup> En la mayoría de los casos se trata de una enfermedad benigna y recurrente, pero lo más importante es descartar ciertas comorbilidades a las que ocasionalmente se asocia, que incluyen patologías neoplásicas, inmunológicas e inflamatorias, entre otras.<sup>2</sup>

### Epidemiología

La dermatosis pustulosa subcórnea es una enfermedad poco frecuente, cuya incidencia y prevalencia no se conocen con exactitud, posiblemente porque se subdiagnos-

tica. Se presenta entre la quinta y séptima décadas de la vida y es cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombres.<sup>3</sup> Aunque clásicamente es una enfermedad de adultos, se han descrito algunos casos en niños.<sup>4,5</sup>

### Patogénesis

La patogenia de esta enfermedad aún no se conoce totalmente. Al igual que otras dermatosis neutrofílicas, se cree que resultan de una exagerada activación y migración de neutrófilos, que forman pústulas estériles,<sup>1</sup> incluso se puede presentar de forma concurrente con algunas otras dermatosis neutrofílicas.<sup>6</sup> Esta hiperactivación de neutrófilos es secundaria a la presencia de factores quimiotácticos, como el TNF- $\alpha$ .<sup>7,8</sup> La dermatosis pustulosa subcórnea se ha visto asociada a otras enfermedades cuyo sustrato patogénico es el TNF- $\alpha$ , como enfermedad inflamatoria intestinal, pioderma gangrenoso, artritis reumatoide y

### CORRESPONDENCIA

Roberto Arenas ■ rarenas 98@hotmail.com ■ Tel. (55) 4000 3058

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, C.P. 14080, Ciudad de México

psoriasis pustulosa; además dichas enfermedades tienen respuesta a agentes anti-TNF- $\alpha$ , lo cual sugiere que éste tiene un papel importante en la patogenia de la enfermedad.

En algunos pacientes se han encontrado valores elevados de IL-8 y C5a, los cuales también funcionan como quimiotácticos.<sup>9</sup> Asimismo, se han identificado depósitos intercelulares de IgA en la epidermis de la piel perilesional, que posiblemente actúan como factor quimiotáctico.<sup>10</sup> Igualmente se han descrito otras citocinas implicadas, como IL-1, IL-6 y leucotrienos.<sup>7</sup>

La mayoría de los casos ocurren de forma aislada, aunque se ha descrito asociación con otras alteraciones tanto cutáneas como sistémicas, por ejemplo: fenómeno de Raynaud u otras dermatosis neutrofilicas, enfermedades sistémicas inflamatorias como enfermedad inflamatoria intestinal, artritis,<sup>11</sup> lupus eritematoso, espondilitis anquilosante,<sup>12</sup> trastornos endocrinológicos,<sup>13</sup> alteraciones hematológicas (policitemia, paraproteinemias<sup>14</sup>), e incluso neoplasias en casos raros.<sup>15</sup> Más recientemente se han descrito casos asociados con el uso de medicamentos como sorafenib<sup>16</sup> y fármacos anti-TNF- $\alpha$ .<sup>17</sup> Sin embargo, las que más comúnmente se han asociado son pioderma gangrenoso<sup>18</sup> y gammapatía monoclonal por IgA.<sup>19</sup>

### Presentación clínica

La dermatosis se manifiesta con la aparición de pústulas que en general se desarrollan en horas, sobre piel normal o eritematosa. Habitualmente miden pocos milímetros de diámetro, pero algunas veces pueden ser de mayor tamaño y se aprecia una separación de dos sustancias: en la mitad inferior pus estéril y en la mitad superior líquido claro, conocido como “pústula hipopión”. Las pústulas pueden coalescer y adoptar diferentes patrones. Al sanar dejan máculas hiperpigmentadas postinflamatorias. La topografía más frecuente es en pliegues y zonas de flexión, pero puede afectar el tronco y las extremidades a nivel proximal, generalmente no daña las palmas, plantas, mucosas y uñas, aunque se han informado casos donde sí están afectadas.<sup>20</sup> En general sólo se acompaña de prurito e irritación leves, aunque hay casos que presentan síntomas generales.<sup>21</sup> Se han descrito pocos casos atípicos que afectan las extremidades a nivel distal.<sup>22</sup> El curso es crónico y recurrente.

### Histopatología

En el estudio histopatológico se observan pústulas subcorneales de contenido neutrofilico, ocasionalmente con algunos eosinófilos por lo general sin espongirosis de la epidermis. En la dermis puede haber infiltrado inflamatorio perivascular neutrofilico con exocitosis intraepidé-

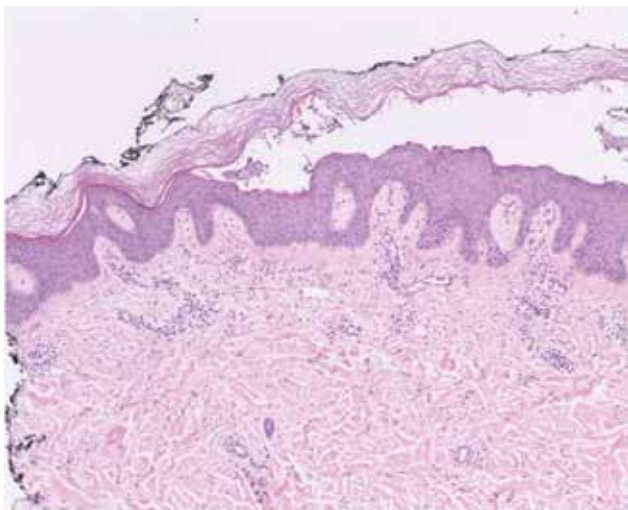


Figura 1. Presentación clínica atípica de una lesión pustulosa sobre base eritematosa.

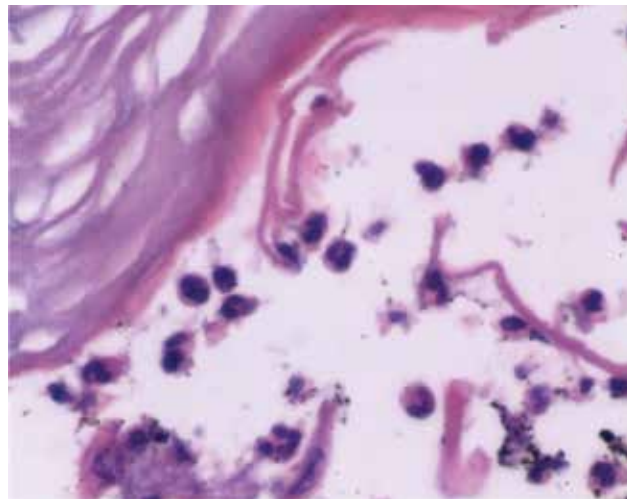
mica de neutrófilos.<sup>1,23</sup> Las pústulas son no foliculares. En las etapas más tempranas suele haber solamente migración de los neutrófilos desde los capilares, mientras que en etapas tardías puede haber acantolisis. Hay ausencia de microorganismos, pero es posible que haya infección sobreagregada. Las alteraciones histopatológicas no son específicas, por lo que es necesario hacer diagnóstico diferencial con otras dermatosis con infiltrado neutrofilico, como psoriasis pustulosa, pustulosis exantemática aguda generalizada, pénfigo IgA, dermatofitosis e impétigo.<sup>1</sup> En estos casos se puede requerir de correlación con manifestaciones clínicas, realizar estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta, así como exámenes directos y cultivos del contenido pustular.

### Diagnóstico

Hasta ahora no se cuenta con criterios diagnósticos bien establecidos. Para realizarlo, es necesario basarse en los hallazgos clínicos e histopatológicos descritos por Sneddon y Wilkinson, como la presencia de pústulas hipopión, flácidas, que a veces forman un patrón anular, así como de pústulas subcorneales llenas de neutrófilos.<sup>1</sup> La inmunofluorescencia directa así como la indirecta



**Figura 2.** Imagen histológica que muestra una hendidura intraepidérmica por arriba de la capa granulosa que contiene neutrófilos, dando lugar a una pústula subcórnea (HE 10X).



**Figura 3.** Acercamiento de la hendidura entre la capa córnea y la granulosa, dentro de la que se observan múltiples neutrófilos (pústula subcórnea) (HE 40X).

son negativas. En principio es muy importante descartar otras comorbilidades a las que con más frecuencia se puede asociar, por eso se debe solicitar tanto biometría hemática completa con diferencial, así como medición de paraproteínas en suero y en orina; es conveniente dar seguimiento periódico en caso de que al principio resulten normales.<sup>24</sup>

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial más importante tanto por clínica como por histopatología es el pénfigo IgA, enfermedad ampollar causada por autoanticuerpos tipo IgA que se unen a la superficie de los queratinocitos causando lesiones clínicamente muy similares.<sup>25</sup> Por lo que el diagnóstico diferencial se establece mediante la presencia o ausencia de depósitos de IgA en el tejido perilesional mediante el estudio de inmunofluorescencia directa, o bien demostrando la presencia de anticuerpos séricos con la inmunofluorescencia indirecta.<sup>23</sup>

El pénfigo foliáceo es una variante del pénfigo vulgar que forma ampollas subcórneas, pero principalmente en áreas seborreicas. En esta enfermedad las vesículo-pústulas no adoptan un patrón anular típico, y mediante inmunofluorescencia directa se encuentran depósitos epidérmicos intercelulares de IgG.<sup>26</sup>

Es necesario hacer diagnóstico diferencial con las variantes de psoriasis pustular, en especial con la variante anular, que es con la que clínicamente se puede semejar. Además de las manifestaciones clínicas, algunos datos histopatológicos que apoyan para hacer el diagnóstico es la presencia de acantosis e hiperplasia psoriasiforme

de la epidermis en la psoriasis, la cual rara vez se reporta en la dermatosis pustular subcórnea, donde sí habrá algo de espongiosis.<sup>27</sup>

En la dermatitis herpetiforme, a diferencia de la dermatosis pustulosa subcórnea, las vesículas o ampollas tienden a ser tensas y muy pruriginosas, las lesiones se encuentran en superficies extensoras. En la biopsia tienen contenido de neutrófilos y eosinófilos, pero éstos se encuentran en la dermis papilar, no en la región subcórnea. En la dermis superficial también hay depósitos de fibrina y un infiltrado linfocítico perivascular. Mediante inmunofluorescencia, hay depósito subepidérmico de IgA con patrón granular en las papilas dérmicas.<sup>23</sup>

En la pustulosis amicrobiana de los pliegues, el diagnóstico diferencial se apoya con la topografía (principalmente en axilas) y en el estudio histopatológico que muestra un infiltrado neutrofilico perivascular y perianaxial.<sup>28</sup>

La pustulosis exantemática aguda generalizada es común que sea secundaria a fármacos, se acompaña de síntomas sistémicos, histológicamente se observan pústulas eosinofílicas subcórneas y en ocasiones presenta vasculitis.<sup>24</sup>

Otros diagnósticos diferenciales incluyen procesos infecciosos bacterianos, virales o fúngicos, y también se ha considerado el eritema necrolítico migratorio.

### Tratamiento

Al igual que para otras dermatosis neutrofilicas, la base del tratamiento es la diamino-difenil-sulfona (Dapsona<sup>®</sup>), que para el caso de la dermatosis pustular subcórnea es el tratamiento de elección. La dosis estándar va de 50 a 150 mg al día, se recomienda iniciar con dosis bajas e ir incrementando paulatinamente hasta alcanzar la dosis

deseada; algunos sugieren cuantificar niveles de glucosa-6-fosfato deshidrogenada; es importante vigilar datos de hemolisis, anemia hemolítica y metahemoglobinemias.<sup>20</sup> Generalmente se observa una rápida mejoría al cabo de una a cuatro semanas, y puede haber recurrencias al suspender el tratamiento.<sup>29</sup>

En los casos que no responden a dapsona, se puede echar mano de otros “agentes antineutrofílicos” como colchicina, sulfapiridina y sulfametoxipiridacina.<sup>29</sup> Otros medicamentos que se pueden utilizar son corticosteroides tópicos y derivados de la vitamina D, incluso de manera adjunta a la terapia sistémica. Otras terapias descritas como de segunda línea son fototerapia, glucocorticoides sistémicos, o incluso otras terapias inmunosupresoras, incluyendo agentes anti-TNF.<sup>30</sup>

### Conclusiones

La dermatosis pustulosa subcórnea o enfermedad de Sneddon-Wilkinson es una dermatosis neutrofílica, de la que aún falta más por conocer pues su etiología no está totalmente dilucidada. Por ahora el tratamiento más aceptado es la dapsona, debido a la aparente baja frecuencia de presentación y a que no se cuenta con ensayos clínicos controlados para poder evaluar la eficacia de otras opciones terapéuticas. Es muy importante tener en cuenta que la dermatosis se puede asociar a otras enfermedades de base, por lo que hay que pensar en ellas cuando se sospecha el diagnóstico y solicitar los estudios necesarios.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sneddon I y Wilkinson D, Subcorneal pustular dermatosis, *Br J Dermatol* 1979; 100:61-8.
2. Jean P y Khachemoune A, Subcorneal pustular dermatosis: a review of 30 years of progress, *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(6):653-71.
3. Naik H y Cowen E, Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases, *Dermatol Clin* 2013; 31(3):405-25.
4. Scalvenzi M, Palmisano F, Annunziata MC *et al*, Subcorneal pustular dermatosis in childhood: a case report and review of the literature, *Case Rep Dermatol Med* 2013; 5 pp.
5. Kocak M, Birol A, Erkek E, Bozdoğan Ö y Atasoy P, Juvenile subcorneal pustular dermatosis: a case report, *Pediatric Dermatol* 2003; 20(1):57-9.
6. Hensley C y Caughman S, Neutrophilic dermatoses associated with hematologic disorders, *Clin Dermatol* 2000; 18(3):355-67.
7. Grob J, Mege J y Capo C, Role of tumor necrosis factor-alpha in Sneddon-Wilkinson subcorneal pustular dermatosis. A model of neutrophil priming *in vivo*, *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:944-7.
8. Reed J y Wilkinson J, Subcorneal pustular dermatosis, *Clin Dermatol* 2000; 18(3):301-13.
9. Takematsu H y Tagami H, Quantification of chemotactic peptides (C5a anaphylatoxin and IL-8) in psoriatic lesional skin, *Arch Dermatol* 1993; 129:74-80.
10. Iwatsuki K, Imaizumi S, Takagi M *et al*, Intercellular IgA deposition in patients with clinical features of subcorneal pustular dermatosis, *Br J Dermatol* 1988; 119:545-7.
11. Brantley E y Sheth P, Subcorneal pustular dermatosis in a patient with rheumatoid arthritis and diffuse scleroderma, *Dermatology Online J* 2009; 15(3):5.
12. Morales A, Arnal E y Bordel M, Subcorneal pustular dermatosis in a patient with ankylosing spondylitis, *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94(9):607-10.
13. Taniguchi S, Tsuruta D, Kutsuna H y Hamada T, Subcorneal pustular dermatosis in a patient with hyperthyroidism, *Dermatology* 1995; 190(1):64-6.
14. Canpolat F Akpinar H y Cemil B, A case of subcorneal pustular dermatosis in association with monoclonal IgA gammopathy successfully treated with acitretin, *J Dermatolog Treat* 2010; 21(2):114-6.
15. Ratnarathorn M y Newman J, Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) occurring in association with nodal marginal zone lymphoma: a case report, *Dermatology Online J* 2008; 14(8):6.
16. Tajiri K, Nakajima T, Kawai K *et al*, Sneddon-Wilkinson disease induced by sorafenib in a patient with advanced hepatocellular carcinoma, *Intern Med* 2015; 54(6):597-600.
17. Sauder M y Glassman S, Palmoplantar subcorneal pustular dermatosis following adalimumab therapy for rheumatoid arthritis, *Int J Dermatol* 2013; 52(5):624-8.
18. Scerri L, Zaki I y Allen B, Pyoderma gangrenosum and subcorneal pustular dermatosis, without monoclonal gammopathy, *Br J Dermatol* 1994; 130:398-9.
19. Kasha E y Epinette W, Subcorneal pustular dermatosis in association with a monoclonal IgA gammopathy. A report and review of the literature, *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:854-8.
20. Cheng S, Edmonds E y Ben-Gashir M, Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on, *Clinical and Experimental Dermatol* 2008; 33(3):229-33.
21. Watts P y Khachemoune A, Subcorneal pustular dermatosis: a review of 30 years of progress, *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(6):653-71.
22. Boyd A y Stroud M, Vesiculopustules of the thighs and abdomen, *Arch Dermatol* 1991; 127(10):1571-2.
23. Junkins-Hopkins J y Busam K, Blistering skin diseases. En Busam KJ y Goldblum JR (eds.), *Dermatopathology*, Filadelfia, Saunders, 2016, pp. 207-48.
24. Lutz M, Daoud M, McEvoy M y Gibson L, Subcorneal pustular dermatosis: a clinical study of ten patients, *Cutis* 1998; 61(4):203-8.
25. Geller S, Gat A y Zeeli T, The expanding spectrum of IgA pemphigus: a case report and review of the literature, *Br J Dermatol* 2014; 171(3):650-6.
26. Razera F, Olm G y Bonamigo R, Neutrophilic dermatoses: part II, *An Bras Dermatol* 2011; 86(2):195-209.
27. Patterson J, The psoriasiform reaction pattern. En Patterson JW (ed.), *Weedon's skin pathology*, Londres, Elsevier, 2016, pp. 81-101.
28. Hau E, Vignon Pennamen M y Battistella M, Neutrophilic skin lesions in autoimmune connective tissue diseases: nine cases and a literature review, *Medicine* 2014; 93(29):e346.
29. Cohen P, Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options, *Am J Clin Dermatol* 2009; 10(5):301-12.
30. Kretschmer L y Maul J, Interruption of Sneddon-Wilkinson subcorneal pustulation with Infliximab, *Case Rep Dermatol* 2017; 9:140-4.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en *DCMQ* y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del **31 de enero de 2018** a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México DF, Tel. 5659-9416, Tel/Fax 5575-5171.

**Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.**

## Cuestionario

### Dermatitis pustulosa subcórnea (enfermedad de Sneddon-Wilkinson). Una revisión

1. Respecto a la epidemiología de la dermatitis pustulosa subcórnea, ¿cuál aseveración es correcta?
  - a) Es más frecuente en hombres de la segunda y cuarta décadas de la vida.
  - b) Se presenta más frecuentemente en mujeres entre la quinta y séptima décadas.
  - c) Los niños son el grupo etario más comúnmente afectados.
  - d) Se presenta de forma más habitual en mujeres entre la segunda y tercera décadas de la vida.
  - e) Se presenta más en ancianos.
2. ¿Cuál es la citocina clásicamente más implicada en la fisiopatogenia de la dermatitis pustulosa subcórnea?
  - a) GM-CSF
  - b) IL-4
  - c) TNF- $\alpha$
  - d) C3
  - e) IGG-1
3. Menciona dos patologías que están más asociadas a la dermatitis pustulosa subcórnea.
  - a) Pioderma gangrenoso y gammapatía por IgA.
  - b) Micosis fungoide e hipotiroidismo.
  - c) Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y esclerosis múltiple.
  - d) Atresia pilórica y síndrome de intestino irritable.
  - e) Diabetes mellitus tipo I e hiperparatiroidismo.
4. ¿Cuáles son los hallazgos histopatológicos clásicos de la dermatitis pustulosa subcórnea?
  - a) Hiperqueratosis con paraqueratosis en tablero de ajedrez.
  - b) Vesícula subepidérmica con neutrófilos predominantemente.
  - c) Vesícula subcórnea, con predominio de neutrófilos en dermis papilar.
  - d) Vesícula subepidérmica con linfocitos predominantemente.
  - e) Vesícula subcórnea con neutrófilos predominantemente.
5. Menciona el tratamiento de elección para la dermatitis pustulosa subcórnea.
  - a) Infliximab
  - b) Prednisona
  - c) Etanercept
  - d) Dapsona
  - e) Clindamicina