

Enfermedad de Ofuji: descripción de un caso

I. García Río, J.L. Díaz-Ramón, R. González-Pérez, M.A. Arregui Murua, I. Trébol Urra, C. Tamayo Victor y R. Soloeta-Arechavala

Servicio de Dermatología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz. España.

Resumen.—La foliculitis pustulosa eosinofílica (FPE) es una enfermedad crónica, rara y de causa desconocida, que cursa con pápulas y/o pústulas pruriginosas y un infiltrado de eosinófilos en la biopsia. La FPE suele ocurrir con poca frecuencia fuera de Japón y son escasos los casos descritos en pacientes de raza no japonesa. Los factores causales de la enfermedad y su tratamiento definitivo no están establecidos todavía. En nuestra paciente, inicialmente, la presencia de pústulas subcorneales en las biopsias orientaba hacia un diagnóstico de dermatosis pustular; y fueron necesarias repetidas biopsias para obtener el diagnóstico de FPE. Presentamos un nuevo caso de FPE recientemente visto en nuestra consulta y hemos realizado una revisión extensa de la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Ofuji, foliculitis pustulosa eosinofílica, FPE, pustulosis eosinofílica estéril.

OFUJI'S DISEASE: DESCRIPTION OF A CASE

Abstract.—Eosinophilic pustular folliculitis (EPF) is a rare, chronic disease of unknown cause, characterized by itchy papules or pustules and an infiltration of eosinophiles in the biopsy. EPF occurs rarely outside Japan and very few cases have been described in non-Japanese race people. The causes of the disease and its definitive treatment have not yet been established. In our patient, the presence of subcorneal pustules in the biopsies initially favored a diagnosis of pustulosis and several biopsies were necessary before a diagnosis of EPF was reached. A new case of EPF recently presented at our clinic and we have carried out an extensive revision of the disease.

Key words: Ofuji's disease, eosinophilic pustular folliculitis, EPF, sterile eosinophilic pustulosis.

INTRODUCCIÓN

La foliculitis pustulosa eosinofílica (FPE) o enfermedad de Ofuji es una dermatosis crónica, poco frecuente y de etiología desconocida¹. Consiste en la aparición de brotes recurrentes de pápulas y pústulas estériles de localización folicular predominantemente en áreas seboreicas, y a nivel histopatológico se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mixto con numerosos eosinófilos en los folículos pilosos y alrededor de los mismos^{2,3}. En 1970 Ofuji y sus colaboradores aportaron 3 nuevos casos de esta nueva entidad, denominando a esta enfermedad «foliculitis pustulosa eosinofílica»^{4,5}. Debido a que las pústulas se localizaban en áreas donde no existen folículos, como las palmas y las plantas, algunos autores consideran más apropiado el término «pustulosis eosinofílica estéril o dermatosis pustulosa eosinofílica»^{2,6}. La mayoría de los casos descritos son de raza japonesa, aunque se han publicado varios en pacientes europeos, afectando en más del 80 % de los casos a varones en la tercera o cuarta década de la vida⁷.

Generalmente suele asociarse a enfermedades hematológicas malignas, más raramente a medicamentos y es excepcional su aparición en individuos sanos

inmunocompetentes^{8,9}. Presentamos un caso de enfermedad de Ofuji en una mujer nacida en Vitoria, en la que no se pudo demostrar ningún tipo de patología asociada. El tratamiento con indometacina ha conseguido la remisión de la enfermedad, sin recidiva después de más de un año de seguimiento.

CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años sin ningún antecedente médico-quirúrgico de interés y sin tratamiento farmacológico habitual, que consultó por una dermatitis pruriginosa de 4 meses de evolución, refractaria a diversos tratamientos prescritos (antibióticos y corticoides orales, así como dapsona). La erupción se inició en glúteos y posteriormente se fue extendiendo a cara, tronco y extremidades. La exploración cutánea reveló la presencia de múltiples pápulas y pústulas foliculares, que llegaban a formar placas en alguna zona y se apreciaba en otras un crecimiento excéntrico, adoptando una morfología anular. Afectaba principalmente la cara, cuello y tronco, pero también las extremidades superiores e inferiores, incluyendo además ambas palmas de las manos (figs. 1 y 2). No presentaba adenopatías, ni se palpaban organomegalias. El cuadro clínico evolucionaba de forma progresiva, con aparición de nuevas lesiones, persistiendo muchas de ellas, e involucionando otras dejando hiperpigmentación residual. Se habían realizado 2 biopsias en otro centro con diagnóstico histológico

Correspondencia:

I. García-Río. Servicio de Dermatología. Hospital Santiago Apóstol. Olaguibel, 29. 01004 Vitoria-Gasteiz. España.
irene@aedv.es

Recibido el 31 de enero de 2006.

Aceptado el 17 de mayo de 2006.



Fig. 1.—Pápulas-pústulas foliculares agrupadas en frente y mejillas.



Fig. 2.—Lesiones de aspecto arciforme afectando extensamente el tronco.

co de dermatosis pustular subcórnea. En nuestro Servicio se efectuaron nuevas biopsias y en todas ellas se apreciaban hallazgos semejantes, con pústulas subcorneales sin ninguna relación con folículos, acompañadas por un denso infiltrado eosinofílico. Continuaron realizándose estudios histológicos hasta demostrar la presencia de un infiltrado de leucocitos polimorfonucleares con elevada proporción de eosinófilos a nivel del infundíbulo, llegando a destruirlo en alguna zona (fig. 3). Este infiltrado también se observaba focalmente en las glándulas sebáceas y producía en alguna ocasión espongiosis, pústulas y/o abscesos foliculares eosinofílicos.

La inmunofluorescencia directa fue negativa. Entre los datos de laboratorio realizados destacaba una anemia discreta (Hb:10,1) con macrocitosis (103,6) y discreto aumento de transaminasas de origen medicamentoso. Fueron negativas las serologías para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como varios cultivos de exudados y tejido. Se inició tratamiento con indometacina (150 mg/día) en dosis decreciente hasta alcanzar en 8 semanas la dosis de 50 mg diaria. A partir del cuarto mes de tratamiento se consiguió una remisión completa del cuadro clínico, que persiste tras un año de seguimiento.

DISCUSIÓN

La FPF o enfermedad de Ofuji se caracteriza por la aparición de brotes recurrentes de pápulo-pústulas foliculares estériles, que configuran placas de morfología anular o circinada y que tienden a la progresión centrífuga y a la involución central¹⁰. La distribución preferente de las lesiones es en las zonas más sebóreas de la piel: cara, tronco y la superficie de extensión de las extremidades superiores^{11,12}. Existe también afectación palmoplantar en la quinta parte de los pacientes, que en ocasiones incluso puede ser la única manifestación¹³. El prurito y la eosinofilia periférica son hallazgos bastante habituales, se encuentran en el 50 % de los casos¹⁰. Desde el punto de vista histopatológico, existe un infiltrado no sólo folicular, sino además perifolicular y perivascular. A nivel del infundíbulo folicular se puede apreciar espongiosis y posterior vesiculación de la vaina epitelial externa a expensas de un infiltrado de eosinófilos y algunas células mononucleares. La glándula sebácea suele estar afectada y a veces se llega incluso a su destrucción^{14,15}.

Existen 3 principales variantes clínicas de FPE; la FPE clásica o enfermedad de Ofuji, la FPE asociada a VIH y la FPE infantil⁷. Sin embargo, se trata más bien de tres entidades individualizadas que comparten únicamente sus características histopatológicas. La FPE asociada a VIH se manifiesta fundamentalmente como pápulas aisladas foliculares y no foliculares, siempre pruriginosas, que evolucionan a la cronicidad y que en ocasiones tienen buena respuesta al tratamiento con ultravioleta B (UVB) e isotretinoína¹⁶. La FPE infantil, que aparece en los primeros años de vida, afecta a cuero cabelludo y frente y se relaciona con alguna inmunodeficiencia¹⁷.

Creemos que en nuestro caso tanto la clínica como el patrón histológico de reacción folicular eosinofílica corresponden a la variante de FPE clásica o enfermedad de Ofuji. No se pudo demostrar la existencia de otra enfermedad acompañante con las pruebas realizadas; no obstante, es necesario un futuro seguimiento para poder confirmarlo, dada su posible aparición tardía. Al igual que otros autores habían referenciado previamente, pudimos ver también una afectación clínica en las palmas de las manos de nuestra paciente¹³. Además, hay que señalar que desde el punto de vista histopatológico, el cuadro fue confundido con otras formas de dermatosis pustular subcórnea, debido a que en etapas iniciales no se observaba una afectación folicular ni un infiltrado eosinofílico. Podrían interpretarse estos cambios histológicos encontrados como un estadio evolutivo que precede a la formación de la pústula folicular o como formando parte del espectro de la enfermedad. Por tanto, como las alteraciones histológicas de FPE no siempre están localizadas a nivel del folículo, sobre todo en estadios iniciales, se plantea el diagnóstico diferencial con la dermatosis pustular subcórnea^{1,18}. Destacamos el hecho de que al ser una enfermedad poco conocida y poco frecuente los pacientes son sometidos a múltiples consultas, biopsias y diferentes tratamientos hasta conseguir un correcto diagnóstico y una terapia adecuada¹⁹. La respuesta en la FPE es muy variable, por lo que se han empleado múltiples tratamientos²⁰; entre otros: corticoides orales y tópicos, dapsona^{21,22}, sulfapiridina, oxifenbutazona, aspirina, colchicina, clofazimina, tetraciclina, metronidazol²³, isotretinoína²⁴, acitretino, ciclosporina²⁵, interferón gamma, interferón alfa 2b^{26,27}, cetotifeno, fototerapia UVB²⁸ y fotoquimioterapia PUVA. La indometacina es uno de los tratamientos más eficaces y sin apenas efectos secundarios, siendo considerado de elección por algunos autores^{29,30}. Recientemente se han publicado varios casos con buena respuesta al tacrolimus tópico³¹.

La etiología de la FPE es desconocida. Entre las hipótesis fisiopatológicas, inicialmente se especulaba sobre un papel de la actividad sebácea, puesto que en los lípidos de la superficie cutánea obtenidos de áreas seboreicas de los enfermos se demostró la existencia

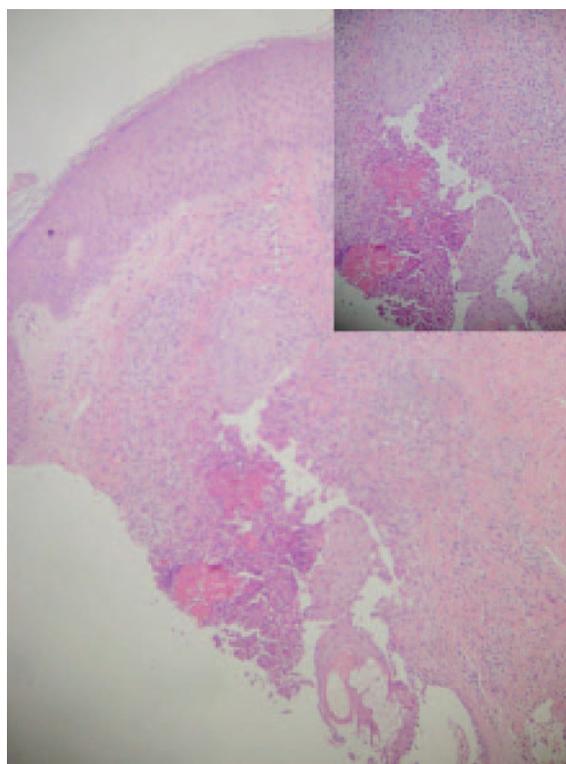


Fig. 3.—Se observa destrucción de pared de folículo piloso por un infiltrado inflamatorio, con abundante material granular eosinofílico procedente de eosinófilos degranulados (figuras en llamas). Ver aproximación.

de factores quimiotácticos para los eosinófilos^{10,32}. Aunque la FPE es considerada una foliculitis con pústulas estériles, se han comunicado algunos ejemplos interpretados como FPE, en los cuales se pudo establecer relación con agentes etiológicos específicos (*Demodex folliculorum*, dermatofitos, *Pseudomonas aeruginosa*, larva migrans, etc.)³³⁻³⁵. Se trataría de una reacción de hipersensibilidad foliculocéntrica a estímulos antigénicos de localización folicular.

La FPE es consecuencia probablemente de una disregulación del sistema inmunológico que favorece el protagonismo del eosinófilo como célula efectora³⁶. Como consecuencia de ello, ciertas citocinas, como la interleucina 5 (IL-5) y el interferón gamma presentan niveles alterados³⁷. Además la expresión de ciertas moléculas de adhesión (ICAM-1) y otros metabolitos derivados de la ciclooxigenasa también determinarían la migración selectiva de los eosinófilos hacia la vaina epitelial externa folicular³⁸. En los últimos estudios se ha sugerido que la producción de óxido nítrico por los eosinófilos pueda tener un cierto papel patogénico³⁹.

Finalmente, aunque en general se trata de una enfermedad poco descrita en nuestro medio; ante un cuadro de pustulosis que evoluciona con brotes intermitentes y con resistencia a los tratamientos antimicrobianos debemos plantearnos su diagnóstico.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ise S, Ofuji S. Subcorneal pustular dermatosis. A follicular variant? *Arch Dermatol.* 1965;92:169-71.
2. Orfanos CE, Sterry W. Sterile eosinophilic pustulosis. *Dermatologica.* 1978;157:193-205.
3. Jaliman HD, Phelps RG, Fleischmajer R. Eosinophilic pustular folliculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:479-82.
4. Ofuji S, Ogino A, Horio T, Oseko T, Uehara M. Eosinophilic pustular folliculitis. *Acta Derm Venereol.* 1970;50:195-203.
5. Ishibashi A, Nishiyama Y, Miyata C, Chujo T. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji). *Dermatologica.* 1974;149:240-7.
6. Saruta T, Nakamizo Y. Eosinophilic pustular folliculitis: particularly with referente to lesions on the palm of the hand and sole of the foot. *J Dermatol.* 1980;7:239-46.
7. Moritz DL, Elmets CA. Eosinophilic pustular folliculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:903-7.
8. Patrizi A, Chiericato C, Visani G, Morrone P, Patrone P. Leukaemia-associated (Ofuji's disease). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:596-8.
9. Maejima H, Mukai H, Hikaru E. Eosinophilic pustular folliculitis induced by allopurinol and timepidium bromide. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:316-7.
10. Ofuji S. Eosinophilic pustular folliculitis. *Dermatologica.* 1987;174:53-6.
11. Gallego Valdés MA, Oñate MJ, Gil Martín R, Vanaclocha F, Iglesias Díaz L. Folliculitis pustulosa eosinofílica (síndrome de Ofuji). *Actas Dermosifiliogr.* 1987;78:1-5.
12. Takematsu H, Nakamura K, Igarashi M, Tagami H. Eosinophilic pustular folliculitis. Report of two cases with a review of the Japanese literature. *Arch Dermatol.* 1985;121:917-20.
13. Aoyama H, Tagami H. Eosinophilic pustular folliculitis starting initially only with palmoplantar pustular lesions. *Dermatology.* 1992;185:276-80.
14. Basarab T, Jones RR. Ofuji's disease with unusual histological features. *Clin Exp Dermatol.* 1996;21:67-71.
15. McCalmont TH, Altemus D, Maurer T, Berger TG. Eosinophilic pustulosis. The histologic spectrum. *Am J Dermatopathol.* 1995;17:439-46.
16. Rosenthal D, LeBoit PhE, Klumpp, Berger TG. Human immunodeficiency virus-associated eosinophilic folliculitis. A unique dermatosis associated with advanced human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol.* 1991;127:206-9.
17. Larralde M, Morales S, Santos Muñoz A, Lamas F, Schroh R, Corbella C. Eosinophilic pustular folliculitis in infancy: report of two new cases. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:118-20.
18. González Fernández AF, Velasco Alonso J. Folliculitis pustulosa eosinofílica (Síndrome de Ofuji). *Actas Dermosifiliogr.* 1993;84:439-43.
19. Patrone P, Bragadin G, Stinco G, De Francesco V, Frattasio A. Ofuji's disease: diagnostic and therapeutic problems. A report of three cases. *Int J Dermatol.* 2001;40:512-5.
20. Ellis E, Scheinfeld N. Eosinophilic pustular folliculitis: a comprehensive review of treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:189-97.
21. Steffen C. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease) with response to dapsone therapy. *Arch Dermatol.* 1985;121:921-3.
22. Malanin G, Helander I. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): response to dapsone but not to isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:1121.
23. Inaoka M, Hayakawa J, Shiohara T. HIV seronegative eosinophilic pustular folliculitis successfully treated with metronidazole. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:153-5.
24. Berbis P, Jancovici E, Lebreuil G, Benderitter T, Dubertret L, Privat Y. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): efficacy of isotretinoin. *Dermatologica.* 1989;179:214-6.
25. Taniguchi ST, Tsuruta D, Hamada T. Eosinophilic pustular folliculitis responding to cyclosporin. *Br J Dermatol.* 1994;131:736-8.
26. Mohr C, Schutte B, Hildebrand, Lugar TA, Kolde G. Eosinophilic pustular folliculitis: successful treatment with interferon alpha 2b. *Dermatology.* 1995;191:257-9.
27. Rodríguez-Díaz E, Junquera Llana ML, Nosti Martínez MD, Barrio Fuertes A, Prado D'Almeida L, Martínez Merino A. Folliculitis pustulosa eosinofílica (síndrome de Ofuji). Respuesta al interferón alfa 2b. *Actas Dermosifiliogr.* 2001;92:233-8.
28. Porneuf M, Guillot B, Barneon G, Guilhou JJ. Eosinophilic pustular folliculitis responding to UVB therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:259-60.
29. Ishiguro N, Shishido E, Okamoto R, Igarashi Y, Yamada M, Kawashima M. Ofuji's disease: a report on 20 patients with clinical and histopathologic analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:827-33.
30. Ota T, Hata Y, Tanikawa A, Amagai M, Tanaka M, Nishikawa T. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease): indomethacin as a first choice of treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:179-81.
31. Kabashima K, Sakurai T, Miyachi Y. Treatment of eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease) with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol.* 2004;151:949-50.
32. Takematsu H, Tagami H. Eosinophilic pustular folliculitis. Studies on possible chemotactic factors involved in the formation of pustules. *Br J Dermatol.* 1986;114:209-15.
33. Haupt HM, Stern JB, Weber CB. Eosinophilic pustular folliculitis: fungal folliculitis? *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:1012-4.
34. Brenner S, Wolf R, Ophir J. Eosinophilic pustular folliculitis: a sterile folliculitis of unknown cause? *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:210-2.
35. Czarnetzki BM, Springorum M. Larva migrans with eosinophilic pustular folliculitis. *Dermatologica.* 1982;164:36-40.
36. Magro CM, Crowson AN. Eosinophilic pustular follicular reaction: a paradigm of immune dysregulation. *Int J Dermatol.* 1994;33:172-8.
37. Teraki Y, Imanishi K, Shiohara T. Ofuji's disease and cytokines: Remission of eosinophilic pustular folliculitis associated with increased serum concentrations of interferon gamma. *Dermatology.* 1996;192:16-8.
38. Teraki Y, Konohana I, Shiohara T, Nagashima M, Nishikawa T. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease). Immunohistochemical analysis. *Arch Dermatol.* 1993;129:1015-9.
39. Maruo K, Kayashima KI, Ono T. Expression of neuronal nitric oxide synthase in dermal infiltrated eosinophils in eosinophilic pustular folliculitis. *Br J Dermatol.* 1999;140:417-20.