

CASOS CLÍNICOS

Pustulosis amicrobiana de las flexuras. Descripción de un nuevo caso y revisión de la literatura

G. Márquez-Balbás^a, M. Iglesias^a, E. Herrera-Acosta^b, I. Vidal-Olmo^a, A. Guilabert^c, J.M. Mascaró-Galy^c y P. Umbert^a

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitario Sagrat Cor. Barcelona. España.

^bServicio de Dermatología. Hospital Clínico. Málaga. España.

^cServicio de Dermatología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España.

Resumen. La pustulosis amicrobiana de las flexuras es una entidad poco frecuente, caracterizada por erupciones formadas por pústulas estériles, de curso recidivante, que afectan a los grandes pliegues cutáneos, cuero cabelludo y áreas periorificiales como el conducto auditivo externo, mayormente. Se han descrito pocos casos en la literatura, la mayoría de ellos en mujeres, y todos ellos asociados a alguna alteración inmunológica, siendo el lupus eritematoso el más frecuente. Presentamos un nuevo caso de esta enfermedad, en una mujer que como única alteración inmunológica presentaba una elevación de la IgE, revisando también los casos descritos en la literatura por el momento.

Palabras clave: pustulosis amicrobiana de las flexuras, dermatosis pustulosa, dermatosis neutrofílica, enfermedad del tejido conectivo, lupus eritematoso.

AMICROBIAL PUSTULOSIS OF THE FOLDS: REPORT OF A NEW CASE AND REVIEW OF LITERATURE

Abstract. Amicrobial pustulosis of the folds is a rare disorder characterized by a recurrent sterile pustular rash mainly affecting the skinfolds, scalp, and periorificial regions such as around the external auditory meatus. Few cases have been reported in the literature, most of them occurring women and all of them associated with some immunological disorder, the most common being lupus erythematosus. We present a new case of amicrobial pustulosis of the folds in a woman; the only immunologic abnormality detected was an elevation of immunoglobulin E. We have also reviewed the 35 cases reported in the literature.

Key words: amicrobial pustulosis of the folds, pustular dermatosis, neutrophilic dermatosis, connective tissue disease, lupus erythematosus.

Introducción

La pustulosis amicrobiana de las flexuras (PAF) es una entidad que se caracteriza por brotes de lesiones pápulo-pustulosas, eccematosas, asépticas, de aparición brusca y curso recidivante. Afecta predominantemente a pliegues cutáneos, conducto auditivo externo, cuero cabelludo y área genital.

Es una entidad que ocurre típicamente en el contexto de una alteración autoinmune y debería incluirse en el espectro de las dermatosis neutrofílicas no infecciosas como el síndrome de Sweet^{1,2}, que también puede aparecer en el contexto de trastornos autoinmunes. La PAF fue descrita por primera vez en 1991 por Crickx et al³, en dos mujeres jóvenes afectas de lupus eritematoso sistémico (LES), y que presentaban brotes de pústulas amicrobianas en cuero cabelludo, grandes pliegues y conducto auditivo externo, y que respondían muy bien al tratamiento con corticoides sistémicos. Hasta el momento han sido descritos un total de 34 casos en la literatura, los cuales presentan un amplio espectro de alteraciones inmunológicas, con frecuencia un LES.

A continuación describimos las características clínico-patológicas y los hallazgos de laboratorio de un nuevo caso de esta infrecuente entidad.

Correspondencia:
Gemma Márquez Balbás.
Hospital Sagrat Cor.
C/ París, 83.
08029 Barcelona. España.
40871gmb@comb.es

Aceptado el 11 de febrero de 2009.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 30 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés. Consulta por un cuadro de un año y medio de evolución, que cursaba con brotes de lesiones cutáneas en forma de placas eritemato-descamativas y erosivas, con pequeñas pústulas que coalescían, en la mayor parte de los pliegues cutáneos (axilas, ingles, pliegue submamario e interglúteo, conducto auditivo externo). En los pies presentaba afectación de los pliegues interdigitales, además de paroniquia supurativa (fig. 1). En el cuero cabelludo se apreciaban placas alopecícas exudativas con pústulas foliculares, que se habían resuelto parcialmente en alguna otra ocasión con tratamiento antibiótico oral (cefuroxima y ácido fusídico), antifúngico oral (itraconazol) y tópico (antibióticos, antifúngicos y corticoides).

En las pruebas de laboratorio todos los parámetros se hallaban dentro de los límites de la normalidad, excepto una elevación de la proteína C reactiva (PCR), así como

una elevación de la IgE: 2.960 UI/ml (rango normal 0-380 UI/ml). La prueba de nitroazul de tetrazolio estaba disminuida. Se practicó un exhaustivo estudio inmunológico en el que se hallaron valores normales para interleucina 6 y 10, factor de necrosis tumoral (TNF), IgG, IgA, IgM, C3, C4, CH50, C1q, C1-inhibidor, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimitocondriales, anticuerpos anticélula parietal gástrica, anticuerpos antimúsculo liso, anti-Sm, anti-ADN, anti-U1-RNP, anti-SSA-Ro, anti-SSB-La, CD3, CD4, CD8, polimorfismos de la Manno-se-binding-lectina y de la Fc-gamma IIIa y IIb.

Los cultivos bacterianos y micológicos de pústulas estériles mostraban resultados negativos o sobrecrecimiento de *Staphylococcus aureus*. La tinción de PAS era negativa.

Se tomaron varias biopsias cutáneas que mostraban una hiperplasia psoriasiforme epidérmica, pequeñas pústulas espongiiformes subcórneas y exocitosis de neutrófilos, y un infiltrado mixto en dermis superior y media (fig. 2). La inmunofluorescencia directa (IFD) para IgA, IgM, IgG,



Figura 1. A, B y C. Lesiones eritemato-descamativas con pústulas aisladas en grandes pliegues. D. Afectación de pliegues interdigitales y periungueales. E. Placas pustulosas y exudativas en cuero cabelludo. F. Detalle de una pústula intacta.

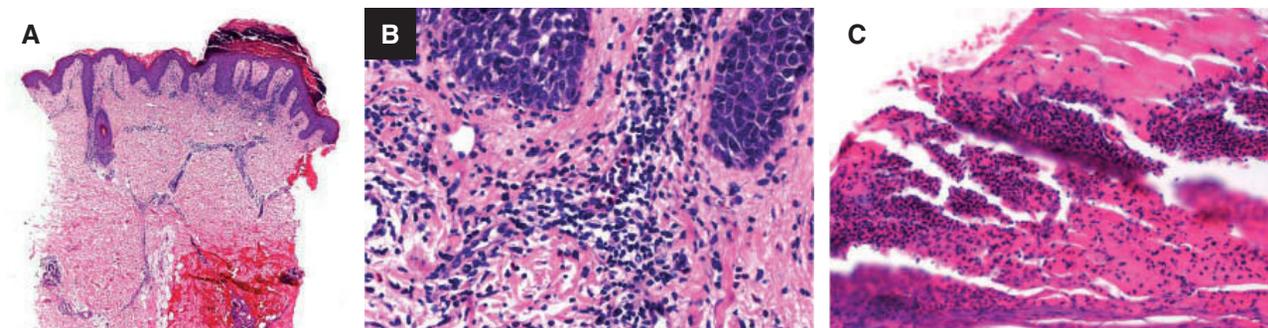


Figura 2. Biopsia en sacabocados, tinción hematoxilina-eosina, $\times 8$. A. Hiperqueratosis con paraqueratosis, hiperplasia epidérmica psoriasiforme, infiltrado en la dermis superior y media, y perifolicular. B y C. A mayor aumento ($\times 15$) se puede observar el infiltrado mixto en la dermis y las pústulas espongiiformes subcórneas.



Figura 3. La paciente presentó resolución completa de sus lesiones.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la pustulosis amicrobiana

<i>Criterios obligados</i>	<i>Criterios menores</i>
Pustulosis que afecta una o más flexuras mayores, o una o más flexuras menores y el pliegue anogenital	Asociación a una o más alteraciones autoinmunes
Histología: pústulas espongiiformes intraepidérmicas y un infiltrado neutrofílico en la dermis	ANA a títulos igual o superior a 1/160
Cultivo negativo de una pústula intacta	Presencia de uno o más de los siguientes anticuerpos: ENA, anti-ADN, antimúsculo liso, antimitocondrial, anticélula gástrica parietal, antiendomisio.

Se sospechará el diagnóstico de la pustulosis amicrobiana de las flexuras si se cumplen un criterio obligado y un criterio menor. ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: antígenos nucleares extraíbles.

C3 y fibrinógeno, y la inmunofluorescencia indirecta (IFI), fueron negativas.

Con estos hallazgos clínico-patológicos, y tras descartar otras opciones diagnósticas, se orienta el caso como una PAF. Se decide iniciar tratamiento con dosis bajas de prednisona oral (15 mg/día 4 días y pauta descendiente). Las lesiones del cuero cabelludo requirieron desbridación quirúrgica, con buena resolución posterior y nuevo crecimiento de cabello. Al mes la paciente mostraba una mejoría importante de sus lesiones, llegando a resolverse por completo (fig. 3). Las dosis de prednisona se fueron disminuyendo paulatinamente, consiguiendo la remisión duradera y mantenida con dosis de 5 mg de prednisona a días alternos y suplementación oral con sulfato de zinc (100 mg/día). Durante los dos últimos años la paciente ha presentado leves recidivas en forma de algunas pústulas periumbilica-

les, que se resuelven rápidamente con corticoides tópicos de potencia baja-moderada. En los resultados analíticos sigue presentando niveles elevados de IgE, con el resto de parámetros inmunológicos dentro de los límites de la normalidad.

Es de destacar que la paciente ha presentado un embarazo durante el último año, y conjuntamente con el Servicio de Ginecología y Obstetricia se decidió no modificar su pauta de corticoterapia de mantenimiento, retirando sólo el zinc por vía oral. El embarazo ha seguido un curso satisfactorio, dando a luz a un bebé a término, sano y sin lesiones cutáneas.

Discusión

La PAF es una entidad recientemente descrita y caracterizada por brotes recidivantes de lesiones pustulosas que afectan predominantemente las flexuras y ocurren en el contexto de una enfermedad autoinmune.

La etiología de la pustulosis amicrobiana de las flexuras sigue siendo incierta. Los neutrófilos son la primera línea de defensa de nuestro organismo y parecen tener un papel importante en el desencadenamiento de esta enfermedad, tal y como muestra la histología. Se ha descrito que la etiología de esta entidad parece ser una disfunción de los neutrófilos^{4,5}. Nuestra paciente presenta un examen con nitroazul de tetrazolio disminuido, hecho que refuerza la hipótesis de una alteración en la función de los neutrófilos en la etiopatogenia de esta entidad. El predominio femenino podría explicarse por los trastornos autoinmunes subyacentes, como el LES, que presentan una prevalencia similar en mujeres.

El diagnóstico de la PAF se basa en criterios clínicos e histopatológicos mayoritariamente. Recientemente se ha descrito una serie de criterios diagnósticos que ayudan a determinar el diagnóstico o no de esta entidad, basándose en los casos descritos en la literatura hasta el momento, teniendo en cuenta el número de localizaciones afectas, características histológicas y hallazgos inmunológicos (tabla 1).

Entre los posibles diagnósticos diferenciales planteados inicialmente, descartamos aquellas entidades producidas por fármacos, así como también las enfermedades de origen infeccioso. Las posibles opciones diagnósticas se hallan resumidas en la tabla 2.

Se ha estudiado recientemente sobre los rasgos inmunohistológicos en las lesiones cutáneas de la PAF⁶, viendo que muestra una sobreexpresión de Bcl-2, con una expresión normal de CD8 y p53, diferenciándola así de las lesiones cutáneas del lupus eritematoso, que presenta una sobreexpresión de p53 y una expresión reducida de Bcl-2. Al estudiar los rasgos inmunohistológicos en las biopsias cutáneas de nuestra paciente, encontramos que éstas mos-

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la pustulosis amicrobiana de las flexuras

Possible diagnóstico	Rasgos característicos
Psoriasis pustulosa	Pústulas sobre base eritematosa, que aparecen <i>de novo</i> o sobre lesiones de psoriasis previas, y que suelen cursar con afectación sistémica
Pénfigo foliáceo	Ampollas superficiales que se rompen con facilidad dejando áreas denudadas en cara, cuello y tronco
	Histología: ampollas intraepidérmicas, acantolisis de la granulosa
	IFD+ (IgG y C3)
	IFI+ (desmogleína I)
Pénfigo IgA	Lesiones vesículo-pustulosas con disposición anular, sobre todo en ingles y axilas
	Histología: vesículas y pústulas intraepidérmicas
	IFD+ (IgA)
	IFI+ (desmocolina I)
Dermatitis pustulosa subcórnea (enfermedad de Sneddon-Wilkinson)	Vesículas superficiales y frágiles, y pústulas sobre base eritematosa
	Histología: pústulas y vesículas subcórneas con abundantes neutrófilos
	IFD e IFI+ en el 50% (IgA)
Pioderma vegetante	Múltiples pústulas y grandes placas verrugosas sobrelevadas
	Histología: hiperplasia pseudoepiteliomatosa, microabscesos neutrofilicos intraepidérmicos y subepidérmicos
	IFD-

IFD: inmunofluorescencia directa; IFI: inmunofluorescencia indirecta.

traban un 30% de infiltrado positivo para Bcl-2 y el CD8 era inferior al 5%, datos consistentes con el patrón ya descrito anteriormente.

Revisando los casos de PAF descritos hasta el momento^{5,7-10}, destaca que la mayoría de pacientes es mujer (94%) y joven o de edad media (31,5 años de media). Además, destaca que el 82% de los casos está asociado a LES u otras alteraciones inmunológicas del lupus eritematoso, como la elevación de ANA, anti-ADN, anti-Ro y anti-La. El resto

de pacientes presenta otras alteraciones inmunológicas (miastenia gravis, síndrome de Sjögren, celiaquía, síndrome SHARP). Nuestra paciente, por el momento, presenta un aumento marcado de la IgE sin que se encuentre otro tipo de alteración en los controles repetidos. Característicamente, en la literatura hay descritos dos pacientes^{7,9} con elevación de IgE y sin enfermedad lúpica acompañante. Pero dada la frecuente asociación de esta enfermedad a lupus eritematoso y otros trastornos inmunológicos, creemos importante un control cercano de nuestra paciente para el diagnóstico precoz de un posible trastorno autoinmune en el futuro.

En cuanto al tratamiento de la PAF, al igual que en otras dermatosis neutrofilicas no infecciosas, destaca la eficacia de los corticoides sistémicos (prednisona) a dosis medias de 0,5-1 mg/kg/día en la mayoría de los casos. Por el momento la corticoterapia es el tratamiento más efectivo, aunque algunos pacientes presentan reaparición de las lesiones al disminuir o suspender dicho tratamiento. Los antibióticos sistémicos son ineficaces en la PAF, a no ser que haya una impetiginización secundaria de las lesiones. Además, se han probado tratamientos diversos, como los retinoides por vía oral y las sulfonas, obteniendo resultados muy diferentes. Dos pacientes han sido tratados con éxito con suplementos de zinc oral¹¹, uno de los cuales tenía déficit de este mineral y el otro no. Recientemente se ha publicado la eficacia de la cimetidina oral (400 mg/12 horas) junto con ácido ascórbico (3 g/día) en 5 pacientes, con rápida y mantenida mejoría de las lesiones cutáneas⁸, resultando ser una alternativa segura y efectiva a los corticoides sistémicos. También se ha descrito un caso de buena respuesta clínica a la hidroxicloquina (400 mg/día) en combinación con prednisona (0,5 mg/kg/día) en una paciente que no toleraba la terapia con sulfona oral⁵. En casos aislados se han ensayado con disparidad de resultados diversos tratamientos como ciclosporina, metotrexato, levamisole y colchicina^{1,10}.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lagrange S, Chosidow O, Piette JC, Wechsler B, Godeau P, Frances C. A peculiar form of amicrobial pustulosis of the folds with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Lupus*. 1997;6:514-20.
2. Callen JP. Neutrophilic dermatoses. *Dermatol Clin*. 2002; 20:409-19.
3. Crickx B, Diego ML, Guillemin L, Picard C, Grossins M, Belaïch S. Pustulose amicrobienne et lupus érythémateux systémique. Communication n° 11. Journées Dermatologiques de Paris. Paris, March 1991.

4. Marzano AV, Capsoni F, Berti E, Gasparini G, Bottelli S, Caputo R. Amicrobial pustular dermatosis of cutaneous folds associated with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Dermatology*. 1996;193:88-93.
5. Antille C, Frei M, Sorg O, Tran C, Kaya G, Masouyé I, et al. Amicrobial pustulosis of the folds associated with autoimmune disorders. *Dermatology*. 2008;216:324-9.
6. Gambichler T, Boms S, Hochdorfer B, Altmeyer P, Kreuter A. Immunohistology of amicrobial pustulosis of the folds. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:155-8.
7. Natsuga K, Sawamura D, Homma E, Nomura T, Abe M, Muramatsu R, et al. Amicrobial pustulosis associated with IgA nephropathy and Sjögren's syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:523-6.
8. Marzano AV, Ramoni S, Caputo R. Amicrobial pustulosis of the folds. Report of 6 cases and a literature review. *Dermatology*. 2008;216:305.
9. Okuyama R, Masu T, Kumasaka N, Aiba S, Tagamy H. Amicrobial pustulosis of the folds affecting a young male without any accompanying autoimmune diseases. *Dermatology*. 2008;217:121-3.
10. Boms S, Gambichler T. Review of literature on amicrobial pustulosis of the folds associated with autoimmune disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:369-74.
11. Bénétou N, Wolkenstein P, Bagot M, Cosnes A, Wechsler J, Roujeau JC, et al. Amicrobial pustulosis associated with autoimmune diseases: healing with zinc supplementation. *Br J Dermatol*. 2000;143:1306-10.