

Lo que dan de sí las pústulas en dermatología.

Mariano Ara Martín.

Jefe de Servicio Dermatología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza).

Resumen

En Dermatología la lesión elemental denominada pústula se describe como una lesión sobreelevada, circunscrita, de un diámetro habitualmente <1 cm que desde su inicio está rellena de líquido purulento. Sobre esta lesión elemental se agrupan varias enfermedades de mucho interés en Dermatología por su expresividad clínica, su gravedad en ocasiones y su dificultad de diagnosticar debido a que pueden ser muy parecidas entre ellas en su presentación clínica y en su expresión histopatológica, lo que convierte el hecho de etiquetar cada cuadro en un verdadero reto para los dermatólogos. Tradicionalmente estas enfermedades se dividen en 2 grupos, las que afectan al folículo pilosebáceo (foliculitis y acné vulgar) y las que no están centradas en el folículo que serán las que describamos en este capítulo.

Principales enfermedades cutáneas con pústulas no centradas en el folículo pilosebáceo:

1. PSORIASIS PUSTULOSA
 - PSORIASIS PUSTULOSA GENERALIZADA (PPG).
 - PSORIASIS PUSTULOSA PALMO-PLANTAR (PPP).
 - ACRODERMATITIS CONTINUA DE HALLOPEAU.
2. PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA (PEAG).
3. DERMATOSIS PUSTULOSA SUBCÓRNEA-ENFERMEDAD DE SNEDDON-WILKINSON.
4. PÉNFIGO IgA.
5. PUSTULOSIS AMICROBIANA DE LAS FLEXURAS.

Psoriasis pustulosa generalizada

La psoriasis pustulosa generalizada es una enfermedad autoinmune, neutrofílica y heterogénea. Es una enfermedad minoritaria, autoinflamatoria grave, cutánea y multisistémica con una importante carga clínica, humanística y económica.

En 2011, la ERASPE (European Rare and Severe Psoriasis Expert Network) definió esta entidad como una enfermedad primaria, caracterizada por la aparición de pústulas visibles a nivel macroscópico, estériles, por todo el cuerpo excepto en palmas y plantas. Puede manifestarse con o sin inflamación sistémica, con o sin psoriasis en placas y de manera recidivante (> 1 episodio) o persistente (> 3 meses).

Formas clínicas de los brotes de PPG

PPG TIPO GENERALIZADO VON ZUMBUSCH: desarrollo rápido del brote generalizado (en < 7 días).

PPG TIPO ANULAR: desarrollo más lento (7 días-3 meses), asociada a síntomas sistémicos leves.

Síntomas cutáneos y sistémicos de PPG

Los síntomas cutáneos clásicos son, dolor, prurito, descamación, enrojecimiento de la piel, sequedad, quemazón y aparición de pústulas sobre la base eritematosa. Los pacientes con PPG, en particular en las variantes más graves, suelen experimentar manifestaciones extracutáneas, incluyendo fiebre elevada, cefalea, malestar, náuseas, fatiga o escalofríos.

La PPG es una enfermedad impredecible con una evolución clínica muy variable. Puede ser una enfermedad recidivante con brotes recurrentes o una enfermedad persistente con brotes intermitentes.



Es frecuente que los pacientes presenten brotes recurrentes de lesiones cutáneas acompañados de manifestaciones extracutáneas en el curso de la enfermedad.

Aproximadamente un tercio de los pacientes presenta una PPG persistente mientras siguen su tratamiento sistémico tras un brote agudo (síntomas residuales).

Tras el tratamiento, se observan recaídas de las lesiones cutáneas en el 76 % de los pacientes durante un año de seguimiento.

La PPG tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes a nivel físico, emocional y social, condicionando actividades cotidianas, incluso en los periodos en que la enfermedad no se manifiesta.

La PPG está asociada a manifestaciones y complicaciones extracutáneas

- SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.
- Shock cardiovascular.
- Necrosis tubular renal.
- Insuficiencia cardíaca.
- Colangitis neutrofílica.
- Sepsis.
- Anomalías metabólicas.
- Osteoartritis.
- Uveítis, conjuntivitis.

Las complicaciones más frecuentes asociadas a hospitalización y mortalidad son la sepsis, anomalías respiratorias o cardíacas.

Diagnóstico de la PPG

Es fundamental la recogida de síntomas cutáneos, sistémicos, histológicos, análisis de laboratorio y la historia del paciente.

El diagnóstico de la PPG es principalmente clínico, y está compuesto de la revisión de signos/síntomas cutáneos y síntomas sistémicos (fiebre, neutrofilia, fatiga, malestar).

La revisión de la historia clínica puede ayudar a detectar desencadenantes de las lesiones cutáneas y por tanto al diagnóstico diferencial vs. otras patologías.

Las pruebas de laboratorio son útiles para la confirmación del diagnóstico, y para evaluar el nivel de inflamación sistémica y las posibles complicaciones sistémicas que pueden conducir a desenlaces fatales.

Las biopsias de piel pueden ayudar al diagnóstico de la PPG, pero no siempre son concluyentes.

La historia del paciente puede ayudar al diagnóstico de la PPG

Factores de predisposición	Ejemplos
Medicación	<ul style="list-style-type: none">Retirada de corticosteroidesTratamiento con medicamentos como el litio, β-bloqueantes, antimaláricos, agentes anti-TNF-α y ustekinumab
Medio ambiente	<ul style="list-style-type: none">Radiación solar o sustancias tóxicas irritantes
Infecciones	<ul style="list-style-type: none">Infecciones víricas respiratorias, incluyendo rinovirus y coronavirus, e infecciones por retrovirus
Enfermedades	<ul style="list-style-type: none">Síndrome de Turner, hipoparatiroidismo, hipocalcemia, trasplante de células madre alogénicas, artritis reumatoide y cardiomiopatía
Mutaciones genéticas	<ul style="list-style-type: none">IL-36RN, CARD14 y AP1S3Análisis de PPG en Japón sugieren que habría 2 subtipos de PPG, según los antecedentes de psoriasis (psoriasis + PPG y psoriasis - PPG)Los alelos HLA (A1, B37, y DRw10) podrían estar asociados al subtipo psoriasis + PPG
Embarazo	<ul style="list-style-type: none">EmbarazoNormalmente aparece entre el segundo y el tercer trimestres de embarazo
Estrés	<ul style="list-style-type: none">Estrés emocional

En 2011, un estudio en pacientes con PPG identificó una mutación en el gen IL36RN responsable de la disfunción en IL-36RA, poniendo de manifiesto la importancia de la IL-36 en esta patología. Alrededor del 50 % de los pacientes con PPG presentan variantes en ≥1 gen asociado con la PPG: IL36RN, CARD14, AP1S3. La base genética es claramente distinta en la forma de PPG que en la psoriasis vulgar, de forma que la presencia de mutaciones con pérdida de función del receptor de la IL36 o genes como el CARD14 o el APS3 es propia de la psoriasis pustulosa, que no veremos en las formas en placas.

Las biopsias cutáneas se pueden utilizar para apoyar el diagnóstico de la PPG. Son característicos los microabscesos de Munro y las pústulas espongiiformes de Kogoj. Los análisis de laboratorio pueden aportar evidencia que apoye el diagnóstico de la PPG. Se consideran necesarios para definir la gravedad de la enfermedad y sus posibles complicaciones. Una sensibilidad y una especificidad insuficientes en el diagnóstico de la PPG pueden derivar en el uso de tratamientos poco eficaces. Son útiles para descartar etiología infecciosa con tinciones Gram, preparaciones de hidróxido de potasio y cultivos in vitro. Los resultados de las analíticas de laboratorio no son específicos de la PPG pero apoyan su diagnóstico.

Anomalías de laboratorio frecuentes en la PPG
a. Leucocitosis
b. Tasa de sedimentación eritrocítica (VSG) y/o proteína C reactiva (PCR)
c. Niveles elevados de inmunoglobulina (Ig)G o (Ig)A
d. Hipoproteinemia, hipocalcemia
g. Hallazgos hepáticos, renales y urinarios

Diagnóstico diferencial de la PPG:

- **Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)**
- **Dermatosis pustulosa subcórnea de Sneddon-Wilkinson**
- **Pénfigo IgA**

La vía de la IL-36 tiene un papel importante en la patogénesis de la PPG. Se han descrito desajustes en la vía de la IL-36 que provocan la proliferación de queratinocitos, la elevación de citocinas proinflamatorias y reactantes de fase aguda y la migración a la epidermis de neutrófilos dando lugar a las lesiones tan características de esta enfermedad.

Se han descrito 2 tipos de disfunción de la vía de la IL-36 en PPG:

- La sobre-expresión de los agonistas (IL-36).
- Pérdida de función del antagonista del receptor (IL-36Ra) debido a una mutación.

Por este motivo se han diseñado nuevos anticuerpos monoclonales que se unen al receptor de la IL-36 (IL-36R) para el tratamiento de la PPG como espesolimab que bloquean la unión de los agonistas de IL-36 al receptor de la IL-36 mostrando una eficacia elevada en el tratamiento de esta enfermedad.

La PPG supone una alta carga para el sistema de salud. Con mucha frecuencia los brotes acaban en ingreso hospitalario, e incluso pueden requerir UCI. Como hemos comentado, cardiopatías, anormalidades respiratorias o sepsis pueden llevar a la muerte del paciente. La PPG es de las pocas formas de psoriasis, junto con la eritrodérmica, que pueden condicionar la vida del paciente. Según los datos del Registro de Actividad de Atención Especializada en España (CMBD) de 2019 la estancia media de hospitalización de estos pacientes fue de 11,2 días por brote. Alrededor del 30 % de los ingresos tuvieron riesgo de mortalidad de nivel ≥ 2 (moderado-extremo), necesidad de UCI en el 6,1 % de los casos y mortalidad intrahospitalaria: 1,3-6 %.

En cuanto al tratamiento en España, el manejo de los brotes de PPG es mayoritariamente con fármacos sistémicos convencionales según el estudio IMPULSE presentado en el 8º Congreso de Psoriasis (AEDV), Madrid, 20-21 enero 2023. En el periodo entre brotes, la mayoría de los pacientes con PPG (56,5 %) fueron tratados con fármacos biológicos off-label. Actualmente existe ya un anticuerpo anti-IL-36R aprobado para la PPG, espesolimab, dado sus buenos resultados en los ensayos clínicos pivotaes.

Psoriasis pustulosa palmo-plantar

Se trata de una enfermedad cutánea inflamatoria, recurrente, crónica, con la aparición de pústulas estériles sobre una base eritematosa con descamación en palmas y plantas. Se pueden producir zonas hiperqueratósicas y fisuras en ocasiones que causan prurito y dolor a veces intenso.



Las pústulas evolucionan a lesiones pigmentadas características. La severidad de esta enfermedad no parece atenuarse con el tiempo. El riesgo de rebrotes permanece presente durante toda la vida del paciente.

La prevalencia de lesiones concomitantes de tipo psoriasis vulgar varía entre el 14-61% de los casos, la afectación ungueal se puede ver en un 30-76% de los pacientes (onicolisis, pitting, onicodistrofia, hiperqueratosis subungueal, hemorragias en astilla). La prevalencia de artritis psoriásica concomitante es de un 8-26%.

En 2017 la European Rare and Severe Expert Network (ERASPEN) distinguió entre psoriasis vulgar (PV) y psoriasis pustulosa (PP) y las reconoció como fenotipos distintos. La pustulosis palmo-plantar (PPP) se consideró una variante de la PP con la subclasificación con o sin PV.

Esta clasificación de la PPP como una forma de PP no es ampliamente aceptada, principalmente en Japón, donde la PPP se considera una entidad separada de la psoriasis pustulosa palmo-plantar (PPPP) que sería la forma con psoriasis concomitante, artritis psoriásica o antecedentes familiares positivos de psoriasis.

Esta discordancia también podría dar lugar a variaciones en los resultados con respecto a los desencadenantes y las enfermedades asociadas, así como a la respuesta al tratamiento.

Epidemiología

Prevalencia 0,05 a 0,12%, con mayor incidencia en Japón (0,12%). Mucho más frecuente en mujeres (58-94%). La mayor prevalencia etaria es a los 40-60 años. Es una enfermedad precoz si hay antecedentes familiares. Se puede presentar aislada o con síndromes como SAPHO, síndrome Sonozaki (artro-osteítis de Japón).

La psoriasis y la PPP comparten algunas similitudes genéticas y patogenéticas, aunque la PPP no se asocia con el locus PSORS1 como en el caso de la psoriasis vulgar. Se han encontrado mutaciones en los genes CARD14, AP1S3 y ATG16 L1 en PPP, psoriasis vulgar y psoriasis pustulosa generalizada (PPG).

La mutación en el gen IL36RN solo se encuentra en el 2% de los pacientes con PPP, (frecuente en PPG y Acrodermatitis continua de Hallopeau) y se asocia con inicio precoz de la enfermedad.

¿Por qué se produce la PPP?

Además de los factores genéticos

Factores ambientales y alteraciones de la regulación del sistema inmune

- Acrosiringio como centro de la patología inflamatoria.
- Las bacterias y los péptidos antimicrobianos (LL-37) contribuyen a la patogénesis de la PPP mediante la inducción de la inflamación (abundantes estafilococos en fumadores en pústulas).
- Se detectan un elevado nivel de IL-17 e IL-8 en el acrosiringio de palmas y plantas y en suero y niveles altos en las lesiones de IL-22, IL-23, IL 17, IL-8, TNF, IFN.
- La IL-36 γ y la IL-8 son factores quimiotácticos y activadores de los neutrófilos importantes para la formación de pústulas en el acrosiringio.
- El eje IL23-Th17 y la IL-36 γ participan en la exacerbación de la enfermedad al inducir una retroalimentación positiva.

Factores desencadenantes de la PPP:

- Tabaco.
- Infecciones.
- Estrés.
- Medicamentos.
- Alergia a metales.

1. Infecciones y microbioma

Infecciones crónicas como sinusitis, infecciones dentales y amigdalitis son factores precipitantes. Se han descrito mejorías tras amigdalectomía.

Se ha descrito la presencia de microbioma en el interior de las pústulas en el 30% de los casos, en particular *Pseudonocardia*, *Devosia* y *Staphylococcus*, que son las especies más frecuentes entre los fumadores, y recientemente también de *Malassezia* spp.

2. Estrés

Interviene en el inicio o empeoramiento de la PPP. El contacto entre las fibras nerviosas, mastocitos y sustancia P en neutrófilos de las pústulas es clave para el papel de la neuro-mediación en el proceso inflamatorio.

3. Fármacos desencadenantes

- El uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)- α , como infliximab, adalimumab y etanercept, es un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones psoriasiformes (principalmente PPP).
- Las lesiones psoriasiformes paradójicas ocurren en el 2-5% de los pacientes tratados con anti-TNF. En la cohorte de pacientes con lesiones psoriasiformes inducidas por TNF- α , entre el 41 y el 71,% de las lesiones fueron PPP (es la forma mas frecuente).



- A diferencia de la PPP que se produce independientemente de los inhibidores del TNF- α , la PPP inducida por TNF- α fue más frecuente en hombres (HR 19,682) y en pacientes más jóvenes (HR 14,318).
- También descritas en otros biológicos (IL-17, 12/23, JAK.)

4. Alergia a metales

En varios estudios japoneses, se observaron resultados positivos en las pruebas de parches metálicos en el 50-70% de los pacientes. Los alérgenos metálicos fueron los más frecuentes siendo los más comunes el níquel, el mercurio, el oro, el paladio, el cromo y el platino. La eliminación del metal dental conduce a una mejoría en algunos grupos de pacientes (60%). La infección dental debe controlarse antes de retirar cualquier metal dental. Algunos autores recomiendan parchear los pacientes con PPP.

5. Tabaco

El tabaquismo es claramente un factor de riesgo con un riesgo 32,7 veces mayor para el desarrollo de PPP (OR 147,6, $p=0,006$). Los fumadores representan el 43-100% de las cohortes. El número de paquetes-año y un período más largo de tabaquismo se asociaron con un mayor riesgo. Los fumadores fueron significativamente más prevalentes en la cohorte PPP que en la cohorte Psoriasis vulgar. Dejando el tabaco existe una mejoría clínica de la PPP y una mejora en la eficacia del tratamiento.

Factores de riesgo de la PPP

Los principales factores de riesgo son:

- sexo femenino.
- tabaquismo.
- obesidad.
- disfunción tiroidea.

El sexo femenino es un factor de riesgo predictivo con un riesgo 8,8 veces mayor de PPP (OR 141,7, $p<0,0001$).

La obesidad/índice de masa corporal (IMC) alto es otro factor de riesgo para la PPP (OR 1,21, $p = 0,0009$).

La disfunción tiroidea y los niveles elevados de anti-TPO también son posibles factores de riesgo (OR 5,4, $p=0,004$ y OR 4,2, $p=0,025$) en comparación con los pacientes control y los pacientes con PV.

La menopausia y el embarazo no influyeron en la PPP. La resistencia a la insulina no es factor de riesgo. Los bebedores importantes tienen un menor riesgo de desarrollar PPP que PV. La asociación con el aumento de anticuerpos IgA contra la gliadina es controvertida.

Tratamiento

Los corticoides tópicos de muy alta potencia como el ungüento de propionato de clobetasol, el ungüento de propionato de butirato de betametasona y el acetónido de triamcinolona aplicados intralesionalmente o bajo oclusión han demostrado buena eficacia, lo que lleva a un aclaramiento completo en el 21-100% de los pacientes.

Las combinaciones de betametasona y calcipotriol también se han demostrado eficaces.

La fototerapia tiene la ventaja de carecer de efectos secundarios sistémicos y se ha utilizado durante décadas para el tratamiento de la PPP.

Entre las fototerapias, el PUVA es el tratamiento más eficaz. Los ensayos demuestran moderadas a excelentes respuestas. Mejor respuesta asociado a acitretina. El PUVA es superior al UVBnb y es más eficaz en las palmas que en las plantas.

Fármacos sistémicos

- Acitretina (25-50 mg/día).
Ha sido el más usado por su buena respuesta. En ensayos clínicos tasas elevadas de eficacia. Recidivas rápidas y a veces difícil tolerancia por sus efectos adversos. Incrementa respuesta con PUVA.
- Alitretinoína (30 mg/día).
Datos contradictorios en ensayos (mejor en lesiones hiperqueratósicas).
- Fumaratos.
Combinado con PUVA similar resultado a acitretina con PUVA en un ensayo clínico.
- Ciclosporina.
Rápida y eficaz en los ensayos. Recidivas rápidas y no conveniente para tratamientos prolongados.
- Metotrexato
Baja eficacia en PPP, usado sobre todo en pacientes con artritis psoriásica.

Nuevos fármacos orales

- Apremilast.

Tiene series de casos con eficacia rápida y mantenida. También un ensayo con cifras de eficacia similares a sistémicos (PPPASI 50 62% y PPPASI 75 14,3% semana 20). Existe un ensayo reciente fase II en Japón con buenos resultados con PPPASI 50 78,3% y PPPASI 75 43,5% en semana 16 con mantenimiento de respuesta o mejoría en semana 32. Actualmente un ensayo fase III en marcha en Japón.

- Apenas existe experiencia con JAK inhibidores.
- Deucravacitinib.

Tienen un ensayo en marcha: NCT05710185: Deucravacitinib for the Treatment of Palmoplantar Pustulosis.

Fármacos biológicos

- **Anti-TNF.**

A pesar de la PPP paradójica se han usado con éxito. Se consiguen aclaramientos totales de entre 13,3%-19% con etanercept, adalimumab, infliximab.

- **Anti-IL 12/23 (ustekinumab).**

Datos contradictorios: un ensayo no superior a placebo en semana 16. Series de casos con más tiempo de observación mejores resultados con aclaramientos parciales o completos de 44-100%.

- **Anti-IL-23.**

GUSELKUMAB: primer biológico aprobado en Japón. En 3 RCT superior a placebo en semana 16 (PPPASI-50 60% y PPPASI-75 10-20%). Eficacia aumenta con el tiempo con cifras PPPASI-75 55-60% en semana 52 y 62-81,4% en semana 84.

RISANKIZUMAB en ensayo fase III (JumPPP) 68 semanas.

- **Anti-IL17.**

SECUKINUMAB: ensayo fase III 2PRECISE no demostró superioridad frente a placebo en semana 16 con 300 o 150 mg en PPPASI 75 pero buena respuesta y mantenida a largo plazo (148 semanas). PPASI-75 27%, 42%, 75-100%

SEMANAS 16, 52 y 148.

BRODALUMAB: en estudio ensayo fase III.

BIMEKIZUMAB: reciente publicación de 21 casos con buena respuesta.

- **Anti-IL-36.**

SPESOLIMAB: no mejoría significativa frente a placebo en RCT e.

IMSIDOLIMAB: no mejoría en 1 caso.

Pustulosis exantemática aguda generalizada



La pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG) es una reacción adversa cutánea rara, aguda y grave atribuida principalmente a medicamentos (>90%). También se han descrito otros desencadenantes, como infecciones, vacunas, ingestión de varias sustancias y picaduras de araña.

Se caracteriza por el desarrollo de edema y eritema seguido de la erupción de pústulas puntiformes múltiples, no foliculares y estériles con posterior descamación. Suele tener un inicio rápido (24-48 h tras la toma del fármaco) y resolución en unas pocas semanas.

Histología

Pústulas subcorneas (y/o intraepidérmicas) rodeadas de espongiosis y un infiltrado inflamatorio perivascular superficial con linfocitos, neutrófilos y eosinófilos.

Las pústulas contienen fundamentalmente neutrófilos con unos pocos eosinófilos. Puede existir necrosis focal de los queratinocitos.

A veces se puede observar edema de la dermis papilar.

Fármacos causantes de PEAG

- BETA-LACTÁMICOS.
- QUINOLONAS.
- MACRÓLIDOS: azitromicina.
- SULFONAMIDAS.
- ANTIVIRALES: aciclovir, ritonavir.
- ANTIMALÁRICOS.
- CALCIO-ANTAGONISTAS.
- ANTIFÚNGICOS: terbinafina, fluconazol.
- ANTINEOPLÁSICOS: pembrolizumab, ipilimumab, cetuximab, rituximab, vismódegib, nivolumab.

Diagnóstico PEAG

- Para identificar el fármaco responsable, las pruebas epicutáneas pueden resultar útiles en contraste con otras erupciones adversas de medicamentos.
- Deben realizarse como muy pronto 6 semanas después de la resolución completa.
- La prueba de parche debe leerse después de 3 días y se considera positiva si el paciente desarrolla pústulas pequeñas en el sitio de la prueba cutánea.
- La sensibilidad de las pruebas epicutáneas es de alrededor del 50-58 %.

Diagnóstico diferencial PEAG

- PSORIASIS PUSTULOSA GENERALIZADA.
La PEAG se resuelve antes.
Historia de fármaco previa.
- DERMATOSIS PUSTULOSA SUBCÓRNEA (ENFERMEDAD DE SNEDDON-WILKINSON).
- PÉNFIGO IgA.
- PUSTULOSIS AMICROBIANA.



Tratamiento PEAG

- El primer paso más importante es interrumpir el presunto fármaco responsable.
- La terapia tópica con esteroides potentes hasta el inicio de la descamación se considera de primera elección.
- Por lo general, la terapia sistémica con esteroides no es necesaria, pero se puede utilizar en casos graves.

Pénfigo IgA

- Es un subtipo de pénfigo caracterizado por lesiones vesiculopustulosas y depósito de anticuerpos IgA que se dirigen a las proteínas de adhesión transmembrana en la epidermis.
- Se subdivide en dos tipos:
 1. Tipo dermatosis pustulosa subcórnea, que se manifiesta principalmente con anticuerpos concentrados en la epidermis superior (frente a la desmocolina 1).
 2. Tipo dermatosis neutrofílica intraepidérmica, que se manifiesta con anticuerpos concentrados en todo el espesor de la epidermis (dirigidos a las desmogleínas 1 y 3).
- A pesar de sus distintos antígenos, ambos tipos de pénfigo IgA se caracterizan clínicamente por lesiones vesiculopustulares.

Clínica

- En comparación con el pénfigo vulgar, los pacientes con pénfigo IgA presentan un curso clínico más leve.
- Las lesiones de la piel en pacientes con pénfigo IgA aparecen inicialmente como vesículas tensas sobre base eritematosa que más tarde se transforman en pústulas.
- Los pacientes con pénfigo IgA a menudo desarrollan placas circinadas con vesículas herpetiformes.
- Alrededor de la mitad de los pacientes sufren prurito y muchos se quejan de dolor asociado con las ampollas.
- Los sitios cutáneos afectados con más frecuencia incluyen las áreas de flexión de las extremidades proximales y el tronco.
- El cuero cabelludo, las áreas postauriculares y las áreas intertriginosas también pueden verse afectadas.
- Las membranas mucosas suelen respetarse en los pacientes aunque se ha informado de afectación de la mucosa oral y perianal en un pequeño número de pacientes.
- No suele haber síntomas sistémicos como fiebre o pérdida de peso.

Histología

En el subtipo “dermatosis pustulosa subcórnea” las pústulas y los depósitos de IgA en la IFD se localizan a nivel subcórneo, mientras que el subtipo dermatosis IgA neutrofílica intraepidérmica pueden ser suprabasales o localizarse en todo el espesor de la epidermis.

- Se pueden observar células acantolíticas aisladas, con más frecuencia en el subtipo dermatosis pustulosa subcórnea.
- En la IFI se detectan anticuerpos circulantes sólo en el 50 % de los pacientes y en la gran mayoría de las ocasiones a títulos muy bajos.
- Se ha relacionado con la presencia de una gammopatía IgA monoclonal, y más raramente con un mieloma múltiple IgA.
- Se ha relacionado también con enfermedades autoinmunes e inflamatorias, incluyendo la infección por VIH, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal.
- En el tratamiento se usan corticoides orales asociados frecuentemente a dapsona.

Dermatosis pustulosa subcórnea. Enfermedad de Sneddon-Wilkinson

La dermatosis pustulosa subcórnea o enfermedad de Sneddon-Wilkinson se caracteriza por la aparición de pústulas flácidas y estériles que pueden estar aisladas o tender a coalescer formando patrones anulares o circinados.

- Aparecen sobre piel normal o ligeramente eritematosa.
- La distribución característica afecta a tronco, zonas flexoras de forma simétrica y zonas intertriginosas (axilas, cuello, raíces de miembros, región submamaria).
- Sigue un curso benigno y se considera una dermatosis neutrofílica crónica y recurrente.
- Las lesiones pueden adoptar el característico patrón de “mitad y mitad”, con acumulación de pus en la mitad inferior y líquido claro sobre ella (pústula hipopión).
- El prurito no es una característica prominente, aunque puede estar presente.
- Normalmente no hay fiebre ni otros síntomas sistémicos.

Histología

- Pústulas subcórneas llenas de leucocitos polimorfonucleares y en ocasiones, algún eosinófilo (similar a pénfigo IgA variedad subcórnea).
- La epidermis muestra poca patología y hay escasa evidencia de espongiosis o acantolisis de las células epidérmicas (diferencia con psoriasis pustulosa, PEAG, pénfigo IgA).
- La dermis contiene un infiltrado perivascular compuesto por neutrófilos y en ocasiones, mononucleares y eosinófilos.

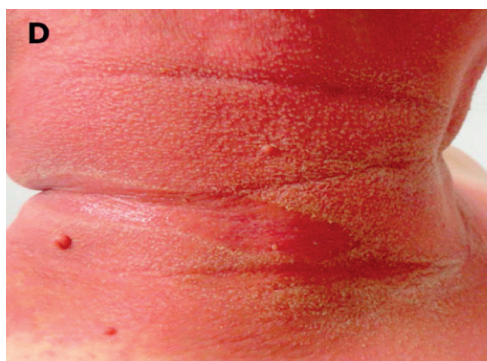
- Los estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta son clásicamente negativos.
- A menudo se produce en asociación con varias afecciones neoplásicas, inmunológicas e inflamatorias:
 - Gammopatías monoclonales IgA o IgG.
 - Trastornos linfoproliferativos, especialmente el mieloma múltiple, el linfoma de células B.
 - Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, hipertiroidismo, enfermedad de Crohn, pioderma gangrenoso.

Tratamiento

-Al igual que para otras dermatosis neutrofílicas, la base del tratamiento es la Dapsona que para el caso de la dermatosis pustular subcórnea es el tratamiento de elección.

-Otros: acitretina, colchicina, fototerapia, corticoides, metotrexato, anti-TNF.

Pustulosis amicrobiana de las flexuras



- Es una entidad poco frecuente descrita en 1991.
 - Cursa con brotes de pústulas estériles, de curso recidivante, que afectan a los grandes pliegues cutáneos, región anogenital, cuero cabelludo y áreas periorificiales como el conducto auditivo externo.
 - Se produce en el contexto de una enfermedad autoinmune conocida, típicamente lupus eritematoso sistémico y otras entidades (tiroiditis, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, etc.).
- Algunos casos se producen en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en tratamiento con inhibidores del TNF-alfa.

Histología

- Pústulas espongiformes intraepidérmicas y un infiltrado neutrofílico en la dermis.
- Se halla dentro del espectro de las dermatosis neutrofílicas, siendo una variante superficial o epidérmica de las mismas, dada la gran presencia de neutrófilos.

Tratamiento

- Corticoides orales como el fármaco más efectivo.
- Otros fármacos como metotrexato, hidroxiclороquina y dapsona.
- Doxiciclina.

Acrodermatitis continua de Hallopeau

- La acrodermatitis continua de Hallopeau se considera un subtipo crónico localizado de psoriasis pustulosa.
- Afecta principalmente a las partes distales de las manos y los pies (falanges distales), progresando lentamente.
- Es una enfermedad extremadamente rara y se desconoce cual es su prevalencia.
- Puede ocurrir en todos los grupos etarios pero es más frecuente en mujeres de mediana edad.
- Suele comenzar tras un traumatismo o infección localizados en un solo dedo.
- Se presenta como pequeñas pústulas que afectan las puntas de uno o dos dedos de las manos que se rompen y fusionan en un lago de pus. Con menos frecuencia en los dedos de los pies.
- A medida que la enfermedad progresa proximalmente, las áreas afectadas tienden a volverse hiperqueratósicas y escamosas.
- En la enfermedad de larga duración, el compromiso de la matriz y del lecho ungüeal adyacente conduce con frecuencia a la onicodistrofia severa o incluso anoniquia.
- En casos severos, puede producirse osteítis con la consiguiente resorción ósea de las falanges subyacentes.
- La presentación simultánea de la acrodermatitis continua de Hallopeau con la psoriasis en placas se ha descrito en ocasiones.
- Este trastorno puede confundirse con facilidad con la paroniquia bacteriana o fúngica, debido a la supuración crónica.
- El aspecto histológico de la acrodermatitis continua se caracteriza por psoriasis pustulosa con pústulas neutrofílicas subcórneas.



Tratamiento

- Es un cuadro muy resistente al tratamiento.
- Se utiliza:
 - Tratamientos tópicos con corticoides potentes, calcipotriol-betametasona.
 - Tratamientos sistémicos como los retinoides, la ciclosporina, el metotrexato.
 - Tratamientos biológicos: apremilast, anti-TNF, anti IL 12/23, anti IL17, anti IL23.

Bibliografía

1. Zheng M, Jullien D, Eyerich K. The prevalence and disease characteristics of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23(Suppl 1): 5-12.
2. Navarini AA, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(11): 1792-1799; 2. Ly K, et al. Psoriasis (Auc-kl). 2019; 9: 37-42; 3. Choon SE, et al. *Int J Dermatol*. 2014; 53(6): 676-684; 4. Kharawala S, et al. *Exp Rev Clin Immunol*. 2020; 16(3): 239-252
3. Gooderham MJ, et al. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15(9): 907-919; 4. Kharawala S, et al. The clinical, humanistic, and economic burden of generalized pustular psoriasis: a structured review. *Exp Rev Clin Immunol*. 2020; 16(3): 239-252.
4. M. Misiak-Galazka, J. Zozula, and L. Rudnicka. Palmoplantar Pustulosis: Recent Advances in Etiopathogenesis and Emerging Treatments. *American Journal of Clinical Dermatology* (2020) 21:355–370.
5. Kristine Heidemeyer, Marco May Lee, Simone Cazzaniga, Nikhil Yawalkar, Luigi Naldi. Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review of Risk Factors and Therapies. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2023;13 33–58.
6. Rose Parisi, Hemali Shah, Alexander A. Navarini, Beda Muehleisen, Michael Ziv, Neil H. Shear, Roni P. Dodiuk-Gad. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Clinical Features, Differential Diagnosis, and Management. *American Journal of Clinical Dermatology*. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00779-3>
7. Gonzalo I, Iglesias C, Díaz-Recuero JL, Pérez-Tato B, Ruiz-Fernández P, Sánchez de Paz F. Pénfigo IgA. *Actas Dermosifiliogr* 2003 ;94(9):611-5.
8. Emanuel Gómez-Ornelas, Sonia Toussaint-Caire y Roberto Arenas. Dermatitis pustulosa subcórnea (enfermedad de Sneddon-Wilkinson). Una revisión. *DermatologíaCMQ*201;15(4): 272-275.
9. Márquez-Balbás G et al. Pustulosis amicrobiana de las flexuras. Descripción de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:710-4.