

Síndrome de Sweet asociado a síndrome mielodisplásico

Jenny Baquero, Luis Agustín Bollea Garlatti y Ana Clara Torre

RESUMEN

El síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica febril aguda es una enfermedad sistémica de etiología desconocida, caracterizada por aparición brusca de fiebre y lesiones cutáneas, asociadas con leucocitosis y neutrofilia. Puede ser idiopático o estar asociado a enfermedades hematológicas, procesos inflamatorios, infecciones, fármacos o embarazo. Las mielodisplasias son trastornos hematológicos caracterizados por una o más citopenias secundarias a disfunción de la médula ósea. Presentamos el caso de un paciente de 81 años con síndrome de Sweet y posterior diagnóstico de síndrome mielodisplásico, con buena respuesta al tratamiento corticoideo y resolución de las lesiones cutáneas.

Palabras clave: síndrome mielodisplásico, síndrome de Sweet.

SWEET SYNDROME ASSOCIATED WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME

ABSTRACT

Sweet's syndrome or acute febrile neutrophilic dermatosis is a systemic disease of unknown etiology characterized by sudden onset of painful skin lesions; predominance of polymorphonuclear leukocytosis. It can be associated with hematologic malignancies, idiopathic, parainflammatory, secondary to drugs and pregnancy. Myelodysplasias are haematological disorders characterized by one or more cytopenias secondary to bone marrow dysfunction. We report the case of a patient of 81 years with Sweet syndrome with subsequent diagnosis of myelodysplastic syndrome with good response to corticosteroid treatment and resolution of the skin lesions.

Key words: myelodysplastic syndrome, Sweet syndrome.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2015; 35(2): 62-65.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 81 años, que consultó por fiebre, sudoración y lesiones cutáneas de 1 semana de evolución. Refería anorexia y pérdida de peso de 20 kg en 3 meses. Al examen físico presentaba pápulas eritemato-violáceas, redondeadas, de 3-4 mm de diámetro, ligeramente dolorosas, localizadas en la cara lateral interna y en el dorso de la mano izquierda. Además se observaban placas eritematosas, de 6 mm de diámetro, redondeadas, sobre las que asentaban vesículas y ampollas de contenido supurado, dolorosas, localizadas en tórax, extremidades y palmas. Algunas de estas lesiones presentaban configuración en diana (Figs. 1, 2 y 3). El laboratorio evidenció tricitemia (hemoglobina: 9 mg/dL, hematocrito: 27%, leucocitos totales: 2930 cel/mm³, neutrófilos: 79%, linfocitos: 19,15%, monocitos: 1%, recuento de plaquetas: 11 600/mm³) y velocidad de eritrosedimentación acelerada (95 mm/h). Se realizó una tomografía computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis en la que se evidenciaron

múltiples adenopatías de pequeño tamaño agrupadas en el hueco supraclavicular derecho, por lo que se realizó biopsia ganglionar cuyo estudio histológico no mostró hallazgos representativos. Se efectuó una biopsia de las lesiones cutáneas para estudio histopatológico el cual evidenció que la epidermis estaba conservada, y en la dermis, edema y densos infiltrados perivasculares e intersticiales de polimorfonucleares, compatibles con síndrome de Sweet. Fue evaluado por el Servicio de Hematología. Se efectuó una punción-aspiración de médula ósea que reveló, en la arquitectura, distorsión en la distribución de las series, relación mieloeritroide: 20:1, eritroblastos dispersos, marcada hiperplasia granulocítica con maduración y morfología conservadas, y leve hiperplasia de la serie megacariocítica. Con diagnóstico de panhiperplasia de médula ósea se solicitó mutación de JAK2 (procedimiento de referencia para demostrar clonalidad y criterio diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas) y Bcr/abl los cuales fueron no detectables¹³. Se llegó al diagnóstico de síndrome de Sweet asociado a síndrome mielodisplásico. Se inició tratamiento con meprednisona 0,5 mg/kg/día y el paciente evolucionó con resolución completa de las lesiones cutáneas en 45 días. Aún se encuentra con meprednisona 8 mg/día y manejo conjunto con hematología.

Recibido 29/09/15

Aceptado 22/10/15

Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires
Correspondencia: Jenny.baquero@hospitalitaliano.org.ar



Figura 1. Placas eritematosas de tamaño variable y límites definidos, localizadas en tórax.



Figura 2. Placas eritematosas de 6 mm de límites definidos localizadas en dorso.

COMENTARIOS

El síndrome de Sweet (SS) fue descrito originalmente por Robert Douglas Sweet en la edición de agosto-septiembre de 1964 del *British Journal of Dermatology* como “dermatosis neutrofilica febril aguda”. Sus principales características son la aparición brusca de lesiones cutáneas, asociada a fiebre, leucocitosis neutrofilica en las determinaciones de laboratorio, un denso infiltrado dérmico con predominio polimorfonuclear en el estudio histológico de las biopsias de la piel afectada y rápida respuesta a la terapéutica esteroidea¹.

El síndrome de Sweet puede ser idiopático en el 50% de los pacientes. En el 20% de los casos restantes se asocia



Figura 3. Pápulas eritemato-violáceas de 3-4 mm de diámetro acompañadas de placas eritematosas de tamaños variables. Sobre algunas de estas asentaban vesículas de contenido purulento localizadas en la cara lateral interna y en el dorso de la mano izquierda.

a enfermedades malignas, de estos el 85% presenta una enfermedad oncohematológica y el 15% restante tumores sólidos. La neoplasia a la que se lo asocia con mayor frecuencia es la leucemia mieloide aguda, aunque también se han observado casos en pacientes con otros trastornos mieloproliferativos, linfoproliferativos, síndrome mielodisplásico y carcinomas².

Las lesiones cutáneas que caracterizan a esta enfermedad son pápulas y placas eritematosas que pueden coalescer, suelen presentar una superficie mamelonada desigual y tener una apariencia pseudopustular o pseudovesicular. En ocasiones, las placas pueden tener una coloración amarillenta en el centro creando una apariencia targetoide o ser ampollares y evolucionar hacia la necrosis. Suelen ser dolorosas, pueden ser únicas o múltiples y se localizan con mayor frecuencia en la cabeza, el cuello y las extremidades superiores, pero pueden aparecer en cualquier sitio del tegumento. A menudo se distribuyen de forma asimétrica. En los casos relacionados con enfermedades neoplásicas, las lesiones suelen tener una distribución más amplia. Las lesiones orales son poco frecuentes, excepto en pacientes con enfermedades hematológicas. En estos casos suelen aparecer como pústulas o vesículas, que luego se ulceran y persisten como lesiones aftoides^{3,6}. En nuestro paciente observamos lesiones cutáneas típicas, como las pápulas y placas con pseudovesiculización y dolor espontáneo, así como pústulas y ampollas, las cuales son más frecuentes en pacientes con enfermedades hematológicas subyacentes^{1,2}. La fiebre es el síntoma más frecuente y puede preceder o presentarse de forma simultánea a las manifestaciones cutáneas. En algunos pacientes con neoplasias o neutropenia, la fiebre puede estar ausente^{3,5}.

Otros síntomas asociados al síndrome de Sweet son las artralgias, la cefalea y las mialgias. Entre las manifestacio-

nes extracutáneas del síndrome de Sweet se describen el compromiso ocular (epiescleritis, conjuntivitis, glaucoma, iritis, uveítis, vasculitis de la retina), óseo (artritis pustulosa estéril, osteomielitis, artralgias, osteítis aséptica), renal (glomerulonefritis mesangiocapilar, anormalidades del estudio de orina), hepático (hepatomegalia, anormalidades enzimáticas, hipertensión portal), pulmonar (lesiones pustulosas en bronquios, derrame pleural, alteraciones en las imágenes de tórax), cardíaco (estenosis de la aorta, aortitis, cardiomegalia, oclusión coronaria, pericarditis), muscular (miositis, tendinitis, sinovitis, alteraciones en la electromiografía), intestinal (pancolitis, infiltración neutrofílica difusa) y del sistema nervioso central¹³.

El SS puede asociarse con otras dermatosis neutrofílicas entre las que se incluyen el eritema *elevatum diutinum*, la hidradenitis neutrofílica ecrina, el pioderma gangrenoso y la dermatosis pustulosa subcórnea⁷.

En el laboratorio, los pacientes con el síndrome de Sweet tanto idiopático como paraneoplásico presentan aumento en la velocidad de eritrosedimentación. Si bien la leucocitosis neutrofílica es uno de los criterios diagnósticos, su ausencia se observa hasta en un 50% de los casos asociados a neoplasias, por lo cual no lo descarta^{2,6}.

El estudio histopatológico de las lesiones cutáneas permite observar un infiltrado denso, compuesto por neutrófilos maduros, localizado en la dermis superior y media. Se pueden apreciar linfocitos, histiocitos y eosinófilos con menor frecuencia. El edema prominente de la dermis superior puede llevar a la formación de vesículas o ampollas y da origen al aspecto clínico que presenta la superficie de las lesiones. La epidermis puede ser normal o presentar leve acantosis o hiperqueratosis, o ambas. El estudio histológico es clave para evidenciar la ausencia de agentes infecciosos, células tumorales y vasculitis, así como para diferenciar el SS de otras dermatosis neutrofílicas, como la psoriasis pustulosa, la vasculitis leucocitoclástica y el pioderma gangrenoso².

Los criterios diagnósticos de esta entidad fueron definidos por Su y Liu en 1986. El diagnóstico se realiza con la presencia de los dos criterios mayores y dos de los cuatro criterios menores (Cuadro 1)¹. Estos son útiles para distinguir el SS de otras enfermedades, dado que existen varios trastornos cuyas manifestaciones dermatológicas pueden imitarlo (Cuadro 2).

Es importante considerar que el diagnóstico de SS puede constituir el primer signo de presentación o recaída de una neoplasia. La asociación de este síndrome con anemia, un recuento anormal de plaquetas, la ausencia de neutrofilia y las manifestaciones cutáneas atípicas (lesiones ampollares o mucosas o ambas, ulceraciones y la distribución generalizada) debe hacer sospechar una neoplasia subyacente, ya que estos hallazgos no se observan con frecuencia en la forma idiopática del síndrome^{2,4}.

El tratamiento de primera elección son los corticoides sistémicos con los cuales se suele obtener una respuesta rápida

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Sweet (Su y Liu 1986)

Criterios mayores	
I.	Aparición abrupta de lesiones cutáneas típicas
II.	Infiltración dérmica predominantemente neutrofílica sin signos de vasculitis leucocitoclástica
Criterios menores	
I.	Fiebre
II.	Asociación con malignidad subyacente concomitante, enfermedad inflamatoria, embarazo o precedido de una infección respiratoria o gastrointestinal, o vacunación
III.	Anormalidades en el laboratorio (3 de 4) parámetros: <ul style="list-style-type: none"> • eritrosedimentación aumentada (mayor de 20 mm en etapas iniciales) • PCR reactiva • Leucocitosis mayor de 8000, con neutrófilos segmentados y en cayado mayores del 70% en sangre periférica (tres de estos cuatro valores deben estar presentes)
IV.	Buena respuesta a los corticoides

Cuadro 2. Diagnósticos diferenciales del síndrome de Sweet

Patologías infecciosas o inflamatorias	Sepsis Celulitis Erisipela Herpes simplex virus Lepra Linfangitis Paniculitis Pioderma gangrenoso Sífilis Micosis sistémicas Tromboflebitis Tuberculosis Exantema viral
Patologías neoplásicas	Cloroma Leucemia cutis Linfoma Metástasis cutáneas
Otros trastornos cutáneos	Eritema multiforme Eritema nodoso Urticaria Vasculitis leucocitoclástica Acné vulgar Eritema acral Farmacodermia Síndrome de Wells (celulitis eosinofílica)
Patologías sistémicas	Enfermedad de Behçet Dermatomiositis Lupus eritematoso

del cuadro clínico, como se observó en el caso descripto. Se utiliza prednisona 0,5-1 mg/kg/día por vía oral durante cuatro a seis semanas, con posterior descenso progresivo de la dosis. En algunos pacientes, con el objetivo de supri-

mir las recurrencias, es necesario el uso de dosis bajas de prednisona, 10 a 30 mg diarios o en días alternos, durante un período de tres meses o más. Otros fármacos disponibles para el tratamiento del SS son el yoduro de potasio, la colchicina, la indometacina, la dapsona, la clofazimina y la ciclosporina. De forma reciente se ha descrito el uso de etanercept, un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que inhibiría la activación característica de los neutrófilos en el síndrome de Sweet^{8,9}.

La recurrencia se observa en el 30% de los pacientes con la forma idiopática y el 60% en la forma paraneoplásica. Esta se ha relacionado con un mal pronóstico, debido a

que en muchas oportunidades coincide con la progresión o recaída de la neoplasia^{8,13}.

El SS es una entidad dermatológica poco frecuente. Su patogenia se desconoce, pero se sabe que puede ser idiopático o asociarse a diversas enfermedades, fármacos y embarazo. Se debe destacar que en aquellos pacientes que se presentan con manifestaciones cutáneas atípicas del síndrome o el cuadro se acompaña de anemia o se dan ambas instancias, recuento anormal de plaquetas y ausencia de neutrofilia, es importante realizar una búsqueda exhaustiva de enfermedades subyacentes^{2,6}.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol.* 1964;76:349-56.
2. Franco M, Giusti C, Malieni G, et al. Síndrome de Sweet asociado a neoplasias. *An Bras Dermatol.* 2006;81(5):473-82.
3. Gottlieb CC, Mishra A, Belliveau D, et al. Ocular involvement in acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome): new cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(3):219-26.
4. Del Pozo J, Martínez W, Fonseca E. Síndrome de Sweet y enfermedad sistémica. *Piel* 2004; 19(3):135-47.
5. Reina D, Cerdà D, Roig D, et al. Sweet syndrome associated with myelodysplastic syndrome: report of a case. Review of the literature. *Reumatol Clin.* 2013;9(4):246-7.
6. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol.* 2003;42(10):761-78.
7. Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:34.
8. Ten Oever J, Kuijper PH, Kuijpers AL, et al. Complete remission of MDS RAEB following immunosuppressive treatment in a patient with Sweet's syndrome. *Neth J Med.* 2009;67(8):347-50.
9. Ashida T, Mayama T, Higashishiba M, et al. Successful reduced-intensity stem cell transplantation in a patient with myelodysplastic syndrome combined with Sweet's syndrome. *Hematology.* 2006;11(3):179-81.
10. Rochaël MC, Pantaleão L, Vilar EA, et al. Sweet's syndrome: study of 73 cases, emphasizing histopathological findings. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4):702-7.
11. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC. Sweet's syndrome from an Indian perspective: a report of four cases and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2006;45(6):702-8.
12. Malone JC, Slone SP. Sweet syndrome: a disease in histologic evolution? *Arch Dermatol.* 2005;141(7):893-5.
13. Wallach D, Vignon-Pennamen MD. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(6):1066-71.
14. Wadleigh M, Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization criteria. *Int J Hematol.* 2010;91(2):174-9.
15. Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol.* 1988;6(12):1887-97.
16. Paydas S, Sahin B, Zorludemir S. Sweet's syndrome accompanying leukaemia: seven cases and review of the literature. *Leuk Res.* 2000;24(1):83-6.