

Síndrome de Sweet como manifestación de síndrome mielodisplásico

Ramírez-Del Pilar R¹, Sánchez-Ávila E², Alemán-Domínguez D³, López-González DS¹, Matamoros-Mejía AP⁴, Salgado-Muñoz TG⁴, Terán-González JO⁵, Reyes-Jiménez AE⁶, Castro-D'Franchis LJ⁷

Resumen

Comunicamos el caso de un paciente de 71 años de edad con manifestación dermatológica como signo inicial de síndrome mielodisplásico, caracterizado por inicio súbito de fiebre, leucocitosis y lesiones cutáneas (pápulas, placas o nódulos eritematosos, bien delimitados, sensibles al tacto, con o sin vesículas; en términos histológicos, con infiltrado neutrofílico en la dermis papilar, sin vasculitis leucocito-clástica). El 20% de los casos se asocia con enfermedades malignas, como en este paciente; de éstas 80% son hematológicas (policitemia vera, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda).

PALABRAS CLAVE: síndrome de Sweet, enfermedades malignas, fiebre, síndrome mielodisplásico.

Med Int Méx. 2016 July;32(4):455-460.

Sweet' syndrome as manifestation of myelodysplastic syndrome.

Ramírez-Del Pilar R¹, Sánchez-Ávila E², Alemán-Domínguez D³, López-González DS¹, Matamoros-Mejía AP⁴, Salgado-Muñoz TG⁴, Terán-González JO⁵, Reyes-Jiménez AE⁶, Castro-D'Franchis LJ⁷

Abstract

This paper reports the case of a 71-years-old male with dermatological manifestation as an initial sign of myelodysplastic syndrome, characterized by sudden onset of fever, leukocytosis and skin lesions (papules, erythematous plaques or nodules, well-defined, sensitive to touch, with or without vesicles; histologically with neutrophilic infiltrate in the papillary dermis without leukocytoclastic vasculitis). Twenty percent of cases are associated with malignancies, as it was in this patient, of these 80% were hematologic (polycythemia vera, myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia).

KEYWORDS: Sweet's syndrome; malignant diseases; fever; myelodysplastic syndrome

¹ Residente de tercer año de Medicina Interna.

² Residente de primer año de Medicina Interna.

³ Residente de tercer año de Geriatria.

⁴ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

⁵ Jefe del Servicio de Medicina Interna.

⁶ Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.

⁷ Subdirector Médico.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

Recibido: 3 de noviembre 2015

Aceptado: abril 2016

Correspondencia

Dr. Rodolfo Ramírez Del Pilar
rodomedbun@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ramírez-Del Pilar R, Sánchez-Ávila E, Alemán-Domínguez D, López-González DS y col. Síndrome de Sweet como manifestación de síndrome mielodisplásico. Med Int Méx. 2016 julio;32(4):455-460.

ANTECEDENTES

El síndrome de Sweet clásico, descrito en 1964 por el Dr. Robert D. Sweet, quien lo denominó dermatosis neutrofílica aguda febril; se distingue por inicio agudo de fiebre, leucocitosis y lesiones cutáneas, que son típicamente pápulas, placas o nódulos eritematosos, bien delimitados, sensibles al tacto, con o sin vesículas, que muestran un sustrato microscópico de denso infiltrado neutrofílico de la dermis papilar, sin vasculitis. Esta enfermedad afecta típicamente a mujeres de edad media después de infecciones no específicas de las vías respiratorias superiores o del aparato gastrointestinal. Las lesiones tienden a localizarse en la cara o las extremidades y pocas veces afectan al tronco. El espectro clínico de la erupción también puede incluir vesículas y pústulas; se ha reportado daño en sitios no cutáneos, como los ojos, la mucosa oral, las articulaciones y sitios viscerales, como los pulmones, los riñones y el hígado. En 20% de los casos se asocia con enfermedades malignas, las hematológicas representan 85% y los tumores sólidos, 15%. En la actualidad los corticoesteroides sistémicos son el tratamiento de elección.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 71 años de edad, sin antecedentes de importancia, negó alcoholismo, tabaquismo y enfermedades crónico-degenerativas.

El padecimiento actual se inició tres semanas previas a su ingreso, con exantema cutáneo generalizado de aparición súbita que se asoció con ingestión de mariscos (tuvo alivio parcial con antihistamínicos); se agregó hiporexia, astenia, adinamia y diaforesis nocturna, así como fiebre intermitente, pérdida de peso, dolor abdominal en los cuadrantes superiores, tipo cólico, sin irradiaciones, motivo por el que se ingresó. A la exploración física se observaron lesiones en

la piel con placas eritematosas, dolorosas, en el tronco y las extremidades (Figura 1).

Respecto a los exámenes de laboratorio se encontró citometría hemática con leucocitos 60,500/ μ L a expensas de neutrófilos, hemoglobina 9.9 g/dL, trombocitopenia 23,000/ μ L, ancho de distribución eritrocitaria 17%, velocidad de sedimentación globular 45 mm/h. La biopsia de las lesiones reportó infiltrado neutrofílico, sin vasculitis leucocitoclástica; el aspirado de médula ósea reportó mielodisplasia con transformación posterior a leucemia mieloide aguda.

DISCUSIÓN

El síndrome de Sweet se distingue por fiebre, lesiones en la piel dolorosas, eritematosas, neutrofilia, concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios e infiltración difusa de neutrófilos maduras en la dermis. En los últimos años se describieron infiltraciones extracutáneas. Se ha asociado con malignidad, infecciones, trastornos inflamatorios sistémicos y fármacos. La dermatosis neutrofílica la describió originalmente Robert



Figura 1. Detalle del exantema en forma de placas con bordes sobreelevados.

D Sweet en 1964. El diagnóstico se basa en la combinación de síntomas clínicos, características físicas y datos patológicos.¹

El primer caso de síndrome de Sweet asociado con leucemia mieloide aguda lo describieron Costello y colaboradores, en 1955, en una paciente de 16 años. Dieciocho años más tarde, en 1972, Frayha y su grupo comunicaron dos casos en mujeres en las mismas circunstancias.²

La patogenia del síndrome de Sweet no está definida de manera clara; es probable que múltiples factores estén implicados. La fiebre y la leucocitosis sugieren un proceso infeccioso. Por lo general, existe el antecedente de infección de las vías aéreas superiores una a tres semanas antes de la aparición de la dermatosis. La respuesta parcial a los antibióticos soporta esa posibilidad. Se ha postulado como una reacción de hipersensibilidad hacia infecciones, malignidades, fármacos y condiciones autoinmunitarias. La hipersensibilidad hacia antígenos infecciosos o tumorales y la respuesta al tratamiento con corticoesteroides soportan ese origen. Se cree que existen contribuyentes de la patogenicidad de la enfermedad, como autoanticuerpos circulantes, citocinas, dendrocitos dermales, serotipos antígeno humano leucocitario, inmunocomplejos y mecanismos leucotácticos, a excepción del complemento. Posiblemente existe una regulación inapropiada de citocinas, en específico, interleucina (IL) 1, IL-3, IL-6, IL-8, G-CSF, factor estimulante de la colonia granulocito macrófago e interferón gamma.³⁻⁵

En términos clínicos, la dermatosis se localiza con más frecuencia en las extremidades superiores, la cara y el cuello. Estas lesiones pueden ser transparentes o parecidas a vesículas; sin embargo, son sólidas en naturaleza. Las lesiones al inicio son eritematosas o placas violáceas, pápulas o nódulos. Otras lesiones menos comunes son las vesículas con un patrón anular o pústulas.

Por lo general, son dolorosas, edematosas en el área afectada en menor frecuencia. Estas lesiones pueden coalescer hasta formar placas grandes. En una gran cantidad de pacientes se reporta fiebre (38.5°C) asociada con la dermatosis.⁶

Respecto al daño extracutáneo, los ojos, el sistema neuromuscular, las articulaciones, los riñones, los pulmones, el corazón y el hígado son los sitios más frecuentes.⁷ En el hueso se ha reportado necrosis aséptica, osteomielitis estéril, osteomielitis crónica recurrente multifocal. En las articulaciones, artralgias y artritis estéril. En los músculos, miositis, fascitis y mialgias en la mitad de los casos. En términos neurológicos, meningitis aséptica, encefalitis, lesiones del tallo cerebral, síndrome de Guillain-Barré, sordera neurosensorial idiopática progresiva y síntomas psiquiátricos. Desde el punto de vista oftalmológico, blefaritis, conjuntivitis, sangrado conjuntival, glaucoma, iritis, nódulos límbicos, queratitis ulcerativa, escleritis y uveítis. En términos nefrológicos, glomerulonefritis mesangiocapilar, hematuria, proteinuria. Respecto al aparato gastrointestinal, pancolitis, inflamación neutrofílica difusa intestinal, infiltrado neutrofílico en la tríada portal hepática. Desde el punto de vista cardiológico, estenosis aórtica, aortitis, cardiomegalia, oclusión arterial coronaria, infiltración neutrofílica miocárdica y dilatación vascular. En términos neumológicos, derrame pleural, alveolitis. Orofaringeo, lesiones aftosas superficiales, ampollas y vesículas en la mucosa, hemorragia gingival, periodontitis necrotizante ulcerativa y edema en la lengua.⁸

En términos histológicos, esta enfermedad afecta la dermis, específicamente la dermis papilar, donde hay infiltración de neutrófilos maduros, puede abarcar también la dermis superficial. Se observan hallazgos, como la dilatación de pequeños vasos sanguíneos y la fragmentación de los núcleos de los neutrófilos. La epidermis aparentemente es normal y no hay infiltración

circundante a los vasos sanguíneos.⁹ En casos asociados con enfermedad maligna pueden observarse formas inmaduras, además de neutrófilos maduros. De manera característica el tejido subcutáneo no está afectado; no obstante, existe una variante denominada síndrome de Sweet subcutáneo, con infiltración subcutánea asociada con malignidad subyacente, relacionado con neoplasia hematopoyética y con menor frecuencia con una neoplasia sólida.¹⁰

Las anormalidades más consistentes en los estudios de laboratorio son la leucocitosis neutrófilica, la elevación del sedimento eritrocitario y la proteína C reactiva. De acuerdo con las manifestaciones extracutáneas pueden verse anormalidades relacionadas con el sistema afectado, las pruebas de función hepática y renal están alteradas; los estudios de imagen son anormales.^{11, 12}

El diagnóstico se basa en la existencia de dos criterios mayores, además de dos criterios menores (Cuadro 1). Los criterios mayores comprenden el inicio abrupto de la dermatosis, con lesiones dolorosas, placas eritematosas y nódulos; en segundo orden, hallazgos histológicos típicos, como infiltrado neutrófilico denso, sin vasculitis leucocitoclástica. Los criterios menores comprenden fiebre mayor de 38°C, antecedente de infección respiratoria alta o gastrointestinal, existencia de neoplasia sólida o hematológica, trastorno inflamatorio, embarazo, muy buena respuesta a corticoesteroide o yoduro de potasio. Los criterios menores también incluyen alteraciones en los estudios de laboratorio, como elevación del sedimento eritrocitario mayor a 20 mm/h, cuenta leucocitaria mayor a 8×10^9 , neutrófilos mayor a 70%, proteína C reactiva elevada. En la práctica clínica, el infiltrado neutrófilico en ausencia de vasculitis, tinciones negativas para microorganismos, sin crecimiento de microorganismos en cultivos, son características fundamentales para la sospecha y

Cuadro 1. Criterios diagnósticos para el síndrome de Sweet,¹ según Su y Liu y modificados por von den Driesch en 1994

Mayores	
1.	Aparición súbita de placas o nódulos eritematosos o violáceos y dolorosos
2.	Infiltración dérmica de neutrófilos sin vasculitis leucocitoclástica
Menores	
1.	Pródromos de fiebre (>38°C) o de proceso infeccioso, inmunización, neoplasia sólida o hematológica, trastorno inflamatorio (artralgias, conjuntivitis), embarazo
2.	Leucocitosis $>8 \times 10^9/L$
3.	Neutrófilos >70%
4.	Concentraciones altas de proteína C reactiva
5.	Velocidad de eritrosedimentación >20 mm/h
6.	Respuesta a los corticoesteroides sistémicos

Diagnóstico: dos criterios mayores más dos criterios menores (tres de los cuatro valores de laboratorio deben estar presentes).

diagnóstico de síndrome de Sweet.¹³ El intervalo de edad abarca desde los recién nacidos hasta pacientes de 90 años de edad; la edad promedio es de 50 años, con 20% en pacientes pediátricos y mayor incidencia en mujeres, sin asociación de razas.¹⁴

Existen diversos tipos de síndrome de Sweet: clásico o idiopático, comúnmente afecta a mujeres entre 30 y 50 años, precedido de una infección de las vías respiratorias altas, asociado con enfermedad inflamatoria intestinal o embarazo, con recurrencia posterior a tratamiento de un tercio de los casos. El síndrome de Sweet inducido por fármacos se asocia con más frecuencia con el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos, entre otros están los inmunomoduladores, agentes antineoplásicos, trimetoprim-sulfametoxazol, azatioprina, anticonceptivos orales, sedantes, antiepilépticos, diuréticos. El síndrome de Sweet asociado con malignidad se manifiesta como síndrome paraneoplásico o puede ser el primer signo de la enfermedad maligna; 85% de los casos reportados se asocia con una

neoplasia hematopoyética, la leucemia mielo-blastica aguda es la más común; en contraparte, 15% se asocia con una neoplasia sólida. La dermatosis neutrofílica de las manos es una forma localizada del síndrome de Sweet, con erupciones cutáneas limitadas al dorso de las manos; también está asociado especialmente con neoplasia hematopoyética.¹⁵

El tratamiento se basa en corticoesteroides sistémicos, se describen agentes de primera y de segunda línea. La dosis diaria recomendada de prednisona es de 30 a 60 miligramos. Por lo general, existe una respuesta favorable al tratamiento con esteroides. En algunos casos puede necesitarse la administración prolongada de los esteroides hasta dos a seis semanas para prevenir recurrencias. Otros agentes de primera línea son el yoduro de potasio (300 mg, comprimidos con cubierta entérica, tres veces al día) y colchicina (0.5 mg tres veces al día). Después de la administración de yoduro de potasio, la dermatosis se alivia entre tres y cinco días; pero pueden esperarse efectos adversos potenciales como vasculitis e hipotiroidismo. Los agentes de segunda línea incluyen indometacina (150 mg/día durante una semana seguida de 100 mg/día durante dos semanas), clofazimina (200 mg/día durante cuatro semanas seguida de 100 mg/día durante cuatro semanas), dapsona (100 mg/día) y ciclosporina (2-4 mg/kg/día) en casos que no responden a esteroide sistémico u otros agentes de primera línea.¹⁶

CONCLUSIONES

El síndrome de Sweet es una enfermedad cutánea poco frecuente, descrita por primera vez en 1955 por Costello y colaboradores; en este caso se asoció con neoplasia hematológica. En México se reporta una incidencia de 2.7 a 3 casos/100,000 en población general. Se desconoce la patogenia. Para el diagnóstico del síndrome de Sweet asociado con malignidad se requieren dos

criterios mayores y tres menores. El tratamiento de primera línea son los esteroides sistémicos, cerca de 30% de los casos puede recurrir.

Se comunica el caso de un paciente con síndrome de desgaste asociado con lesiones dérmicas; se integró el diagnóstico de síndrome de Sweet asociado con síndrome mielodisplásico con transformación a leucemia mieloide aguda, que cumplió dos criterios mayores y cuatro menores; esta enfermedad es de baja incidencia en población mexicana y poco descrita en la bibliografía, pero de importancia en la sospecha diagnóstica del médico internista.

REFERENCIAS

1. Cohen PR. Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;34:1-28.
2. Wallach D. Neutrophilic dermatoses. *Rev Med Interne* 2005;26:41-53.
3. Abbas O, Kibbi AG, Rubeiz N. Sweet's syndrome: retrospective study of clinical and histologic features of 44 cases from a tertiary care center. *Int J Dermatol* 2010;49:1244-1249.
4. Bourke JF, Keohane S, Long CC, et al. Sweet's syndrome and malignancy in the UK. *Br J Dermatol* 1997;137:609-613.
5. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and cancer. *Clin Dermatol* 1993;11:149-157.
6. Magro CM, Moraes E, Burns F. Sweet's syndrome in the setting of CD34-positive acute myelogenous leukemia treated with granulocyte colony stimulating factor: evidence for a clonal neutrophilic dermatosis. *J Cutan Pathol* 2001;28:90-96.
7. Yan ZS, Li DP, Jiang EL, et al. Development of Sweet syndrome in an acute promyelocyte leukemia patient during treatment with all-trans retinoic acid—case report and literature review. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2007;28:462-465.
8. Evans AV, Sabroe RA, Liddell K, Russell-Jones R. Lymphocytic infiltrates as a presenting feature of Sweet's syndrome with myelodysplasia and response to cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 2002;146:1087-1090.
9. Anavekar NS, Williams R, Chong AH. Sweet's syndrome in an Australian hospital: a retrospective analysis. *Australian J Dermatol* 2007;48:161-164.
10. Rondina A, Watson AC. Bullous Sweet's syndrome and pseudolymphoma precipitated by IL-2 therapy. *Cutis* 2010;85:206-213.

11. Urano Y, Miyaoka Y, Kosaka M, Kabe K, et al. Sweet's syndrome associated with chronic myelogenous leukemia: demonstration of leukemic cells within a skin lesion. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:275-279.
12. Ginarte M, García-Doval I, Toribio J. Sweet's syndrome: a study of 16 cases. *Medicina Clínica Barcelona* 1997;109:588-591.
13. Paydas S, Sahin B, Zorludemir S. Sweet's syndrome accompanying leukaemia: seven cases and review of the literature. *Leukemia Research* 2000;24:83-86.
14. Disel U, Paydas S, Yavuz S, Tuncer I, Alpay R. Bilateral ear Sweet's syndrome in a case with relapse acute myeloblastic leukemia. *Leukemia Research* 2006;30:364.
15. Choi HJ, Chang SE, Lee MW, Choi JH, et al. Case of recurrent Sweet's syndrome in an 80-year-old man: a clue to an underlying malignancy. *Int J Dermatol* 2006;45:457-459.
16. Morgan KW, Callen JP, Kentucky L. Sweet's syndrome in acute myelogenous leukemia presenting as periorbital cellulitis with an infiltrate of leukemic cells. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:590-595.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.