

Síndrome de Sweet ampollar asociado con leucemia mieloide aguda

RESUMEN

El síndrome de Sweet es una dermatosis neutrofílica poco frecuente de causa desconocida. Las lesiones clásicas consisten en pápulas, placas o nódulos eritematosos y dolorosos, con o sin pseudovesículas. Se ha descrito una variante con lesiones ampollares, particularmente en los casos asociados con malignidad. Se comunica el caso de un paciente de 69 años de edad con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, quien cursó con un cuadro febril y lesiones cutáneas de síndrome de Sweet ampollar, corroborado por el estudio de histopatología. Se realiza una breve revisión de la bibliografía.

Palabras clave: síndrome de Sweet, ampollar, leucemia mieloide aguda.

Ninoska Porras-Kusmanic¹
Francisco Reyes-Baraona¹
Consuelo Cárdenas-de la Torre¹
Félix Fich-Schilcrot¹
Sergio González-Bombardiere²

¹ Departamento de Dermatología.

² Departamento de Anatomía Patológica.

Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Bullous Sweet's Syndrome Associated to Acute Myeloid Leukemia

ABSTRACT

Sweet's syndrome is a rare neutrophilic dermatosis of unknown cause. Classic lesions are erythematous and painful papules, plaques and/or nodules, with or without pseudovesicles. A variant with bullous lesions has been described, particularly in cases associated with malignancy. We report the case of a 69-year-old male with acute myeloid leukemia, who developed fever and cutaneous lesions consistent with bullous Sweet's syndrome, confirmed by histopathology. A brief review of literature is presented.

Key words: Sweet's syndrome, bullous, acute myeloid leukemia.

Recibido: 5 de noviembre 2013

Aceptado: 29 de enero 2014

Correspondencia: Dra. Ninoska Porras Kusmanic
Servicio de Dermatología
Centro Médico San Joaquín
Avenida Vicuña Mackenna 4686
Macul, Santiago, Chile
nporrask@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Porras-Kusmanic N, Reyes-Baraona F, Cárdenas-de la Torre C, Fich-Schilcrot F, González-Bombardiere S. Síndrome de Sweet ampollar asociado con leucemia mieloide aguda. Dermatol Rev Mex 2014;58:367-372.

ANTECEDENTES

El síndrome de Sweet, también llamado dermatosis neutrofílica febril aguda, es una afección cutánea poco frecuente de causa desconocida.¹ Se distingue por la aparición brusca de fiebre, afectación del estado general y lesiones tipo pápulas, placas o nódulos eritematosos y dolorosos, con o sin pseudovesículas, de predominio en el hemicuerpo superior.² De manera ocasional pueden observarse lesiones ampollares, principalmente en casos asociados con neoplasias.^{3,4} La leucocitosis, los infiltrados neutrofílicos de la dermis en ausencia de vasculitis a la histopatología y la buena respuesta a corticoesteroides sistémicos también son parte de los criterios diagnósticos.⁵

Según su asociación con otros padecimientos, puede clasificarse en tres grupos: síndrome de Sweet clásico o idiopático, asociado con malignidad y síndrome de Sweet inducido por fármacos.^{1,2} En cuanto a los casos asociados con malignidad, la mayoría corresponde a neoplasias hematológicas, la más frecuente es la leucemia mieloide aguda.^{6,7} Se comunica un caso clínico de síndrome de Sweet ampollar asociado con leucemia mieloide aguda.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 69 años de edad, con antecedente de epilepsia sin crisis ni tratamiento desde hacía 15 años, hospitalizado por diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda, en tratamiento con vancomicina e imipenem por cuadro febril sin foco de dos días de evolución. Se solicitó evaluación del equipo de Dermatología por lesiones en las extremidades superiores desde hacía tres días, que habían aumentado en número, eran levemente sensibles a la palpación y sin prurito asociado.

Al examen físico, en ambos antebrazos y brazos había placas eritemato-violáceas con pseudove-

sículas y ampollas de contenido seroso, algunas con pústulas y centro umbilicado (Figura 1). Además, en el ala nasal izquierda el paciente tenía una placa eritemato-violácea con centro costroso de aproximadamente 15 mm de diámetro (Figura 2).

Se plantearon como diagnósticos diferenciales: síndrome de Sweet ampollar, infiltración leucémica cutánea y fenómeno infeccioso en contexto de paciente inmunosuprimido. Se realizaron dos biopsias incisionales en las lesiones del antebrazo y brazo izquierdos. El estudio histopatológico mostró piel con ortoqueratosis, acantosis irregular, espongiosis con microvesículas espongióticas, pústulas y exocitosis de linfocitos y neutrófilos intraepiteliales. En la dermis había marcado edema e infiltrado intersticial difuso constituido por linfocitos, plasmocitos y numerosos neutrófilos (Figura 3). La tinción de Gram y PAS fueron negativas para microorganismos. Estos hallazgos correspondieron a una dermatosis neutrofílica difusa compatible con síndrome de Sweet.

Debido a que posteriormente el paciente sufrió un cuadro de neumonía por aspiración, no se administró el tratamiento indicado con corticoesteroides sistémicos.

DISCUSIÓN

Descrito por primera vez en 1964 por Robert Douglas Sweet, bajo el nombre de dermatosis neutrofílica febril aguda, el síndrome de Sweet es una enfermedad cutánea poco frecuente. Se ha reportado una incidencia de 2.7 a 3 casos por 100,000 en la población general.⁸ Para poder establecer el diagnóstico se han planteado diversos criterios que se deben cumplir, mismos que difieren según se trate de síndrome de Sweet idiopático o asociado con malignidad o de síndrome de Sweet inducido por fármacos (Cuadro 1).^{9,10}



Figura 1. Placas eritemato-violáceas, algunas con ampollas en su superficie y otras con centro umbilicado, en el antebrazo izquierdo (A y B) y el brazo izquierdo (C).



Figura 2. Placa eritemato-violácea costrosa en el ala nasal izquierda.

En cuanto a la manifestación clínica, las lesiones cutáneas características consisten en pápulas, placas o nódulos eritematosos o violáceos bien delimitados, sensibles a la palpación y sin prurito, que pueden coalescer formando placas irregulares de bordes netos. De superficie habitualmente lisa, pueden aparecer pseudovesículas, pseudopústulas o pústulas en la superficie debido al edema dérmico subyacente.^{11,12} Se ha descrito una variante de síndrome de Sweet

con ampollas sobre las placas, misma que se observa principalmente en los casos asociados con neoplasias hematológicas; sin embargo, se ha reportado también en casos idiopáticos.^{3,4,13} Además, son frecuentes las lesiones tipo *target* (diana), lo que explica que muchas veces el cuadro se confunda con eritema multiforme.²

Las lesiones se distribuyen de manera asimétrica principalmente en la cara, el cuello, el tronco superior y las extremidades superiores, también se han descrito en otros lugares, como el cuero cabelludo y la vulva.² Pueden aparecer en relación con traumatismo local, como en sitios de venopunción (fenómeno de patergia). Se ha descrito una variante localizada de síndrome de Sweet con afectación predominante o exclusiva de las manos, denominada dermatosis neutrofílica del dorso de las manos.¹⁴

Entre los síntomas constitucionales, el más frecuente es la fiebre, también hay cefalea, afectación del estado general, mialgias y artralgias.¹

Es frecuente el daño extracutáneo, pueden afectarse diversos órganos y sistemas, como los ojos (conjuntivitis, epiescleritis), la mucosa oral, los

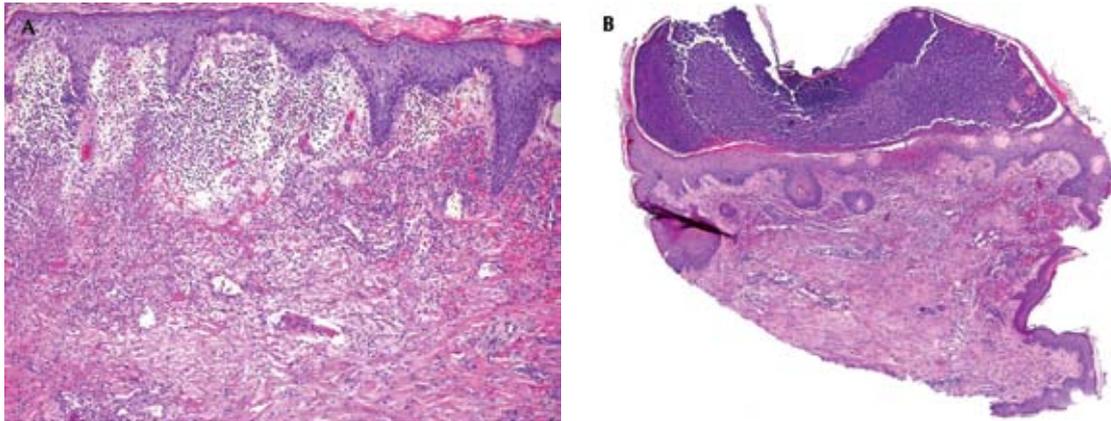


Figura 3. Microfotografía (HE) que muestra la dermis con marcado edema y completamente infiltrada por neutrófilos, en ausencia de vasculitis (A). Destaca una pústula intraepidérmica (B).

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de síndrome de Sweet^{9,10}

	Síndrome de Sweet clásico y asociado con malignidad	Síndrome de Sweet inducido por fármacos
Criterios mayores	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio súbito de placas o nódulos eritematosos y dolorosos 2. Evidencia histopatológica de infiltrado neutrofílico denso sin evidencia de vasculitis leucocitoclástica 	
Criterios menores	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre > 38°C 2. Asociación con una enfermedad inflamatoria, embarazo o neoplasia subyacente, o precedido por una infección gastrointestinal o respiratoria alta 3. Respuesta excelente al tratamiento con corticoesteroides sistémicos 4. Alteraciones de laboratorio (3 de 4): <ul style="list-style-type: none"> • VHS > 20 mm/h • PCR elevada • Leucocitos > 8,000/μL • Neutrófilos > 70% 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre > 38°C 2. Relación temporal entre la toma del fármaco y la aparición de las lesiones o recurrencia de síntomas ante la reexposición al fármaco 3. Alivio de las lesiones tras la suspensión del fármaco o después del tratamiento con corticoesteroides sistémicos
	<i>Se requieren ambos criterios mayores y dos de cuatro criterios menores</i>	<i>Se requieren los cinco criterios</i>

pulmones (alveolitis), el corazón, los riñones, el hígado, el páncreas, los intestinos, el sistema osteoarticular (artritis, osteomielitis estéril) y el sistema nervioso central.²

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son la elevación de la velocidad de eritrosedimentación y la leucocitosis a expensas de neutrófilos.² La leucocitosis puede no estar presente e, incluso, puede encontrarse leucopenia, en particular

en los pacientes con algún trastorno hematológico (quienes con frecuencia también tienen anemia y trombocitopenia).¹⁵

El estudio histopatológico es decisivo en el diagnóstico y se distingue por un infiltrado denso perivascular de neutrófilos maduros en la dermis superficial, con edema en la dermis superficial, que según su intensidad puede derivar en la formación de pseudovesículas o

ampollas. También pueden encontrarse en la dermis células mononucleares, eosinófilos y leucocitoclasia pero, como está estipulado en los criterios diagnósticos, sin vasculitis asociada.^{9,16}

El síndrome de Sweet puede clasificarse, de acuerdo con los padecimientos asociados, en tres grupos: clásico o idiopático, asociado con malignidad e inducido por fármacos.^{1,2}

El síndrome de Sweet clásico (aproximadamente 70% de todos los casos) afecta predominantemente a mujeres de 30 a 60 años de edad, aunque se han reportado casos en niños de, incluso, siete semanas de edad. Tiene las características clínicas clásicas, con excelente respuesta a corticoesteroides sistémicos y puede asociarse con infecciones respiratorias altas o gastrointestinales, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias intestinales y embarazo. Cerca de 30% de los casos puede recurrir.¹⁷

El síndrome de Sweet asociado con malignidad (15 a 20% de los casos) tiene incidencia similar en ambos sexos y puede ocurrir antes, al mismo tiempo o después del diagnóstico de cáncer. El 85% de las neoplasias son hematológicas, la más frecuente es la leucemia mieloide aguda, seguida de los linfomas, los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mieloide crónica. Entre los tumores sólidos los más frecuentes son los carcinomas del sistema genitourinario, de mama y del aparato gastrointestinal. Las recurrencias en estos casos se han asociado con recidivas de las neoplasias.^{4,6}

En cuanto al síndrome de Sweet inducido por fármacos, son múltiples los medicamentos asociados con el cuadro (antibióticos, antiépilépticos, antihipertensivos, antineoplásicos, anticonceptivos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, entre otros), el más frecuente es el factor estimulante de colonias de granulocitos.

La recurrencia del cuadro está limitada a nuevas exposiciones al fármaco.^{17,18}

La patogenia del síndrome de Sweet se desconoce, se postula una reacción de hipersensibilidad que llevaría a la desregulación en la secreción de factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, interferón gamma y citocinas, lo que precipitaría la activación de neutrófilos y su infiltración en la dermis superficial. También se ha postulado una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T.^{2,19}

En el diagnóstico diferencial clínico deben considerarse: pioderma gangrenoso, síndrome de derivación intestinal sin derivación intestinal, eritema multiforme, eritema nodular, eritema anular centrífugo, vasculitis leucocitoclástica (incluido el eritema elevatum diutinum), entre otros.²⁰

El tratamiento de primera línea es con corticoesteroides sistémicos, generalmente con prednisona a dosis de 30-60 mg al día, en una sola toma matutina, con lo que se observan excelentes respuestas en corto tiempo. Una vez que las lesiones han disminuido o desaparecido, se comienza a reducir gradualmente la dosis en intervalos de 10 mg a lo largo de un periodo de cuatro a seis semanas. Las lesiones localizadas pueden tratarse con corticoesteroides tópicos o intralesionales.^{1,2} También puede considerarse de primera línea, aunque con mucho menos frecuencia, el yoduro de potasio y la colchicina. Como tratamientos de segunda línea se prescriben indometacina, clofazimina, ciclosporina o dapsona.⁹ Recientemente se planteó la administración de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, como etanercept, infliximab y talidomida.²¹

Comunicamos este caso debido a que consiste en una variante atípica de síndrome de Sweet, poco descrita en la bibliografía.

REFERENCIAS

1. Cohen PR. Sweet's syndrome: a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:34.
2. 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;45:702-708.
3. Voelter-Mahlknecht S, Bauer J, Metzler G, Fierlbeck G, Rassner G. Bullous variant of Sweet's syndrome. *Int J Dermatol* 2005;44:946-947.
4. Lear JT, Byrne JP. Bullous pyoderma gangrenosum, Sweet's syndrome and malignancy. *Br J Dermatol* 1997;136:296-297.
5. Hönigsmann H, Cohen PR, Wolff K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). In: Freedberg IM, Eisen AZ, Austen KF, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed. New York: McGraw-Hill Health Professions Division, 2003;949-955.
6. Franco M, Giusti C, Malieni D, Ferrario D, et al. Síndrome de Sweet asociado a neoplasias. *An Bras Dermatol* 2006;81:473-482.
7. Sánchez-Hernández C, Crespo-Solís E, López-Rosas A, Orozco-Topete R. Dermatitis en pacientes con leucemia aguda mieloide, linfoide e híbrida. *Dermatol Rev Mex* 2010;54:188-196.
8. Djien V, Wallach D. Sweet's syndrome: practical conduct. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:343-347.
9. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. *Clin Dermatol* 2000;18:265-282.
10. Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:918-923.
11. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003;42:761-778.
12. Cohen PR, Almeida L, Kurzrock R. Acute febrile neutrophilic dermatosis. *Am Fam Physician* 1989;39:199-204.
13. Bielsa S, Baradad M, Martí RM, Casanova JM. Síndrome de Sweet con lesiones ampollosas. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:315-316.
14. Boye T, Terrier JP, Guennoc B, Fournier B, Carsuzaa F. Neutrophilic dermatosis of the hands. A localized subset of Sweet's syndrome: 3 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:883-885.
15. Disel U, Paydas S, Yavuz S, Tuncer I, Alpay R. Bilateral ear Sweet's syndrome in a case with relapse acute myeloblastic leukemia. *Leuk Res* 2006;30:364.
16. Malone JC, Stone SP. Sweet syndrome: a disease in histologic evolution? *Arch Dermatol* 2005;141:893-895.
17. Molgó M, de la Sotta P, Giesen L, González S. Síndrome de Sweet asociado a leucemia mieloide aguda y factor estimulante de colonias de granulocitos. Caso clínico. *Rev Med Chil* 2011;139:1592-1596.
18. Thompson MA, Dyson SW, Faderl S. Sweet's syndrome in chronic lymphocytic leukemia associated with neutropenic fever and granulocyte colony stimulation factor. *Am J Hematol* 2006;81:703-705.
19. Reuss-Borst MA, Pawelec G, Saal JG, Horny HP, et al. Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokines in the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol* 1993;84:356-358.
20. Burrall B. Sweet's syndrome. *Dermatology Online Journal* 1999;5. [Disponible en: <http://escholarship.org/uc/item/0g58f07>] [Consulta: 15 de julio de 2013].
21. Yamauchi PS, Turner L, Lowe NJ, Gindi V, Jackson JM. Treatment of recurrent Sweet's syndrome with coexisting rheumatoid arthritis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S122-S126.