

Síndrome de Sweet (Dermatosis Neutrofílica Febril Aguda)

■
MARIA CLARA LOPERA CALDERÓN*

RESUMEN

El síndrome de Sweet es una enfermedad dermatológica recurrente poco común, que se caracteriza por presentar placas inflamatorias dolorosas en las extremidades, cara o cuello asociadas a malestar general, fiebre, artralgias y leucocitosis periférica.

SUMMARY

Sweet's syndrome is an uncommon, recurrent skin disease characterized by painful inflammatory plaques on the limbs, face or neck and associated with constitutional upset, fever, arthralgia, and peripheral leukocytosis.

PALABRAS CLAVE

*Síndrome de Sweet
enfermedad dermatológica*

*Dermatóloga, Instituto de Ciencias de la Salud, CES

KEY WORDS

*Sweet's syndrome
skin disease.*

HISTORIA

La primera descripción del síndrome de Sweet fue realizada en 1964 por Robert Douglas Sweet quien observó esta entidad en ocho mujeres, pacientes del Hospital General de Plymouth, que presentaban un cuadro clínico consistente en fiebre de inicio agudo, leucocitosis y placas eritematosas infiltradas por neutrófilos, denominando a esta enfermedad *dermatosis neutrofilica febril aguda*. Whittle et al. y Crow et al. fueron los primeros en utilizar el término *síndrome de Sweet* en las siguientes descripciones de esta entidad.¹

Más de 500 casos se han descrito en la literatura. Shapiro et al fueron los primeros en documentar la asociación del síndrome de Sweet con un carcinoma sólido y Matta et al lo describieron por primera vez asociado a una neoplasia hemoproliferativa. Klock y Oken documentaron el primer caso de un niño de 10 años con síndrome de Sweet.¹ En 1986 Su y Liu propusieron dos criterios mayores y cuatro menores para el diagnóstico del síndrome de Sweet, el cual ha sido ampliamente aceptado mundialmente.²

EPIDEMIOLOGÍA

Existen pocos datos disponibles acerca de la incidencia y prevalencia de esta entidad. La enfermedad tiene una distribución mundial sin predilección racial. Se ha demostrado en grandes se-

ries un predominio de mujeres con respecto a hombres, observándose una relación de 2.3-2.8:1. La edad de aparición de la enfermedad en la mayoría de los casos ha sido entre los treinta y los cincuenta años pero en raras ocasiones la entidad puede afectar personas más jóvenes.^{1,2,3} Se ha documentado hasta el momento 27 niños con síndrome de Sweet. La relación mujer/hombre en estos pacientes es de 1:1 con un pico de incidencia en el primer año de vida y un segundo pico entre los 6 y 12 años de edad.¹

El síndrome de Sweet puede subdividirse en dos grupos grandes: el clásico o idiopático y el asociado a una malignidad o paraneoplásico. También se ha descrito la forma parainflamatoria y la asociada al embarazo. De los casos reportados, aproximadamente el 20 % se encuentran asociados a malignidad. En este grupo es menos acentuado el predominio de mujeres y cuando esta forma está asociada a enfermedades hematológicas que representa el 85% del grupo de las paraneoplásicas, los hombres y mujeres son igualmente afectados. Aproximadamente el 70% de los casos corresponde a la forma idiopática, el 8% a la forma parainflamatoria y sólo un 2% a la asociada al embarazo.^{1,2}

PATOGÉNESIS

La causa y patogénesis de esta entidad es desconocida. La clínica y los hallazgos histopatológicos indican que el síndrome de Sweet puede representar una forma de reacción de hipersensibilidad a bacterias, virus o quizás a antígenos tumorales. En la mayoría de los pacientes, una infección del tracto respiratorio superior precede la aparición de las lesiones en piel en 1 a 3 semanas. Sin embargo, no existe evidencia

concluyente acerca de un papel causal bacteriano o infección por estreptococo. Recientemente, se encontró asociación entre el síndrome de Sweet y una infección intestinal por *Yersinia enterocolitica*, comprobada por cultivo y serología. La fiebre y la leucocitosis periférica sugieren un proceso séptico, sin embargo los antibióticos no influyen el curso de la enfermedad excepto en la infección por *Yersinia*.^{1,2}

La predisposición de las mujeres hacia las formas clásicas y parainflamatorias del síndrome de Sweet, y la asociación de éste con el embarazo y los anticonceptivos orales, sugieren que el sistema hormonal puede influenciar la incidencia y patogénesis de esta enfermedad.

El síndrome de Sweet se puede asociar a algunos subtipos de HLA. En varios estudios se ha encontrado una mayor frecuencia de los subtipos HLA-Bw54, HLA-B8 y HLA-Cw7.^{1,2}

La activación y movilización de neutrófilos e histiocitos en el síndrome de Sweet, sugieren la presencia de depósitos locales de complejos inmunes y complemento en las paredes de los vasos sanguíneos como en la reacción de hipersensibilidad tipo III. Por estudios de inmunohistoquímica se han demostrado estos depósitos en las lesiones de algunos de los casos pero no en todos, indicando que existen otros procesos patogénicos adicionales relevantes en esta enfermedad.¹

Varios estudios sugieren que en el síndrome de Sweet existe un imbalance en los patrones de secreción de citoquinas por las células T ayudadoras tipo I y II. Se han demostrado en pacientes con esta enfermedad, niveles séricos elevados de IL-1 (α y β), IL-2 e IFN- γ pero no de

IL-4 lo que indica que la patogénesis es probablemente mediada por las citoquinas liberadas por las células T ayudadoras del tipo I y no por las del tipo II. Estas citoquinas, principalmente la IL-1, inducen la activación local y sistémica de los neutrófilos, produciendo leucocitosis neutrofílica. La IL-1 también estimula a los macrófagos para secretar más GM-CSF e incrementar la producción de IL-8, un factor quimiotáctico específico de neutrófilos. Así, estas citoquinas pueden originar varios de los síntomas clínicos y hallazgos inmunopatológicos observados en el síndrome de Sweet.⁴

El papel de mediadores hematopoyéticos en la patogénesis de esta enfermedad, se encuentra soportado por el hecho de que el síndrome de Sweet puede desarrollarse durante la terapia con G-CSF para el tratamiento de enfermedades que cursan con granulopenia. En algunos pacientes con síndrome de Sweet asociado a leucemias, a síndromes mielodisplásicos, a carcinomas sólidos y a infecciones, se han demostrado niveles séricos elevados de G-CSF, GM-CSF e IL-6.⁵

Otros investigadores sugieren como patogénesis una alteración en las funciones de los neutrófilos. Se ha documentado anomalía en la actividad enzimática lisosomal y una disminución en el «estallido respiratorio». Los análisis acerca de las propiedades quimiotácticas de los neutrófilos han revelado resultados contradictorios. En los diferentes estudios se ha encontrado aumento, disminución o normalidad de la quimiotaxis.^{1,2}

En conclusión, hasta el momento, ninguno de los anteriores conceptos sobre la patogénesis de esta enfermedad se encuentran definitivamente comprobados por resultados experimentales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Sweet se caracteriza por la aparición de múltiples pápulas y placas confluentes, eritematosas, dolorosas, pseudovesiculosas, de bordes irregulares pero bien definidas, localizadas en la cara, cuello, región superior del tronco, espalda y extremidades, con una distribución asimétrica. El pronunciado edema inflamatorio, es el responsable de la apariencia pseudovesiculosa de estas lesiones pero en general son sólidas a la palpación. En ocasiones, sobre la superficie de éstas pueden aparecer micropústulas o ampollas y también pueden presentar aclaramiento central formando un patrón anular. Las placas son en general de pocos centímetros pero tienden a crecer por varios días o semanas, pueden alcanzar un tamaño hasta de 10 a 20 cms y resolverse sin dejar cicatriz después de varias semanas o meses. Los sitios mas afectados son la cara, cuello, y extremidades superiores pero también se pueden presentar nódulos en miembros inferiores manifestándose como un eritema nodoso o una paniculitis. Se ha descrito compromiso generalizado especialmente en la forma asociada a malignidad con manifestaciones más severas de la enfermedad. El compromiso de la mucosa oral es poco común en la forma idiopática, sin embargo se observa particularmente en pacientes con malignidades hematológicas, presentándose en un 3% a un 30% de los casos. En la mucosa oral se presentan inicialmente lesiones pseudopustulosas que posteriormente forman lesiones aftosas. Los labios, la mucosa bucal y la lengua son los sitios de predilección. Las lesiones en genitales son raras, por lo tanto en los pacientes con diagnóstico de síndrome de Sweet que las presenten se les debe descartar síndrome de Behçet asociado. La patología cutánea que se ob-

serva en el síndrome de Behçet o en el pioderma gangrenoso, puede presentarse también en el síndrome de Sweet. Además pueden aparecer lesiones en piel por trauma o irradiación ultravioleta, sugiriendo un fenómeno de Köebner. Aproximadamente el 30% a 50% de los pacientes pueden presentar recurrencias de sus lesiones, generalmente en sitios previamente comprometidos.^{1,2,3} Las manifestaciones sistémicas que característicamente acompañan las lesiones dermatológicas son fiebre, leucocitosis y malestar general. Sin embargo, no todos los pacientes presentan el espectro completo de la enfermedad y pueden estar ausentes la fiebre y la leucocitosis⁶. La fiebre se presenta en el 48% a 83% de los pacientes y generalmente precede las manifestaciones dermatológicas en varios días a semanas pero puede estar también presente durante todo el curso de la enfermedad. Otras manifestaciones adicionales incluyen cefalea, artralgias, artritis, mialgias y compromiso ocular^{1,2,3}. Las artralgias o artritis se presentan en el 33% a 62% de los pacientes. El compromiso articular puede presentarse antes, durante o después del inicio de las lesiones dermatológicas y se manifiesta como una poliartrosis no erosiva, usualmente asimétrica y migratoria que afecta con mayor frecuencia las rodillas y muñecas. También puede comprometer las articulaciones de las manos, los dedos, codos, hombros y tobillos. En las radiografías se puede observar disminución de los espacios articulares sin cambios escleróticos. La biopsia sinovial muestra congestión vascular con células inflamatorias y el líquido sinovial presenta abundantes leucocitos⁷. El 10% de los pacientes pueden presentar mialgias generalizadas. El compromiso ocular se ha documentado en el 6% a 72% de los pacientes y las principales manifestaciones son conjuntivitis y episcleritis. Ocasionalmente se han reportado uveitis, nódulos en el limbo y glaucoma.¹

Existe un subtipo del síndrome de Sweet llamado *síndrome de Sweet localizado* que se presenta principalmente en la cara con una sola lesión o muy pocas. Estos pacientes generalmente no presentan fiebre ni leucocitosis.¹

En el síndrome de Sweet es poco frecuente el compromiso de órganos internos. Se ha reportado compromiso pulmonar en pacientes con alteraciones hematológicas subyacentes. En un estudio se encontró extenso infiltrado neutrofilico en las biopsias abiertas de pulmón de dos pacientes. Una rara complicación del síndrome de Sweet es la osteomielitis estéril que sólo se ha observado en niños. Se han documentado varios casos de alteración renal asociada a esta entidad. La manifestación renal más común es la proteinuria y con menor frecuencia se ha presentado hematuria, glomerulonefritis mesangiocapilar y falla renal aguda que ha requerido diálisis. En otros estudios se han descrito pacientes con compromiso hepático, cardiaco y del páncreas. Existen tres reportes de compromiso neurológico, entre ellos el caso de un niño de 7 semanas, el más joven que se ha reportado hasta el momento con síndrome de Sweet, que presentó meningitis aséptica. En otros pacientes se presentó síntomas neurológicos y psiquiátricos e infiltrado de neutrófilos en el líquido cefalo-raquídeo.^{1,2,3}

PATOLOGÍA

Los hallazgos histopatológicos que caracterizan al síndrome de Sweet son edema de la dermis papilar y un infiltrado inflamatorio denso de leucocitos en dermis inferior. El infiltrado puede ser difuso o perivascular, con un predominio de neutrófilos y se pueden encontrar ocasionalmente escasos eosinófilos y linfocitos. Es común encontrar focos perivasculares de leucocitoclasia y

leve dilatación de los vasos sanguíneos, sin embargo un hallazgo muy característico es que no se presenta vasculitis. Usualmente la epidermis se encuentra normal, aunque se ha documentado espongiosis, exocitosis y raramente puede presentarse una pústula subcornea. En lesiones nodulares profundas, el infiltrado neutrofilico se encuentra localizado en el tejido celular subcutáneo y se ha descrito paniculitis septal con nódulos de Miescher indistinguible de un eritema nodoso.

En la microscopía electrónica no se observa daño de las células endoteliales pero hay evidencia de activación metabólica por la abundancia de retículo endoplásmico y mitocondrias en éstas.

En la inmunofluorescencia directa de las lesiones se ha demostrado depósitos de IgG, IgM, C3 y fibrina distribuidos difusamente en una forma perivascular, sin embargo esta distribución puede representar solo un exudado inflamatorio inespecífico.^{1,2,3,8}

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los hallazgos más consistentes son una leucocitosis periférica con neutrofilia y un aumento en la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos. La leucocitosis puede tener un rango de 10,000 a 20,000 glóbulos blancos. Sin embargo, muchos pacientes, particularmente los que tienen alguna malignidad, no presentan leucocitosis. En el estudio sanguíneo también se puede encontrar: neutrofilia mayor del 70% con núcleos fragmentados, aumento de la velocidad de sedimentación mayor de 20 mm, linfopenia moderada, disminución de la hemoglobina, au-

mento de la fracción α_2 -globulina, fosfatasa alcalinas y otras enzimas hepáticas elevadas y un aumento en la proteína C reactiva. El citoquímico de orina puede mostrar proteinuria en los pacientes con compromiso renal.^{1,2} En un estudio realizado por D. Kemett et al en la Universidad Royal en Escocia, se demostró la presencia de ANCAS circulantes con un patrón citoplasmático difuso mayor de 1:20 en seis de siete pacientes con síndrome de Sweet. Se requieren más estudios para considerar este marcador serológico en el diagnóstico de esta entidad.⁹

CONDICIONES ASOCIADAS

En la literatura mundial se ha reportado varias entidades asociadas al síndrome de Sweet. Entre ellas se encuentran varias enfermedades malignas, inflamatorias y raramente asociación con el embarazo y medicamentos. Más del 85% de los pacientes con malignidades asociadas al síndrome de Sweet presentan una enfermedad hematológica y la más común es la leucemia mieloide aguda. En la mayoría de los casos, las manifestaciones dermatológicas preceden el diagnóstico de leucemia por varios meses o años y como los episodios recurrentes de las lesiones en piel son marcador frecuente de una recurrencia de la leucemia, es muy importante un seguimiento hematológico en los pacientes con el síndrome de Sweet. Entre otros trastornos hemoproliferativos asociados a esta entidad se encuentran otras formas de leucemia, proliferaciones mieloides transitorias, trastornos mielodisplásicos, gamopatías, mieloma múltiple, linfoma Hodgkin y no Hodgkin y diferentes formas de anemia y policitemia. Los tumores sólidos también se han relacionado al síndrome de Sweet en

varios reportes. Se ha documentado asociación con carcinomas de mama, colon y recto, estómago, próstata, testículos, útero y vagina, pulmón, laringe, tiroides, riñón y melanoma. Dentro de las enfermedades inflamatorias asociadas al síndrome de Sweet se encuentran enfermedades intestinales inflamatorias, varias enfermedades reumatológicas y algunos trastornos infecciosos. Dentro de las enfermedades intestinales inflamatorias se han documentado la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa. Las enfermedades reumatológicas asociadas son la artritis reumatoide, la enfermedad de Behçet, LES, la enfermedad mixta del tejido conectivo y el síndrome de Sjögren. Entre los trastornos infecciosos se han reportado infecciones focales como las del tracto respiratorio superior, yersiniosis, salmonelosis, toxoplasmosis, histoplasmosis, micobacterias, tuberculosis, lepra, hepatitis y HIV.^{1,2,3} La asociación del síndrome de Sweet con medicamentos es rara y solo se han descrito casos aislados de presentación de esta enfermedad en relación con minociclina, litio, hidralazina¹⁰, trimetropín sulfa, furosemida y con la administración de all-trans ácido retinoico,¹¹ un agente que induce diferenciación y maduración de precursores mieloides en pacientes con leucemia. El embarazo¹², la vacunación, la sarcoidosis y enfermedades autoinmunes como la tiroiditis subaguda también se han relacionado ocasionalmente con esta entidad.^{1,2}

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En 1986 Su y Liu propusieron dos criterios mayores y cuatro menores para el diagnóstico del síndrome de Sweet que han sido ampliamente aceptados mundialmente. Estos son:

Criterios mayores

1. Inicio súbito de placas o nódulos eritematosos y dolorosos, ocasionalmente con vesículas, pústulas o ampollas.
2. Infiltrado dérmico de predominio neutrofílico *sin* vasculitis leucocitoclástica.

Criterios menores

1. Precedida por una infección respiratoria o gastrointestinal inespecífica o vacunación o asociada con:
 - Enfermedades inflamatorias como trastornos autoinmunes o infecciones.
 - Trastornos hemoproliferativos o tumores sólidos malignos.
 - Embarazo.
2. Acompañada por episodios de fiebre mayor de 38° C y malestar general.
3. Hallazgos de laboratorio durante el inicio: leucocitosis mayor de 8000; neutrófilos con núcleo segmentado mayor del 70% en sangre periférica; velocidad de sedimentación (VES) mayor de 20 mm y proteína C reactiva (PCR) positiva. Son necesarios tres a cuatro de estos valores positivos.
4. Excelente respuesta al tratamiento con corticosteroides sistémicos o yoduro de potasio.

Son necesarios los dos criterios mayores y al menos dos menores para el diagnóstico.^{1,2,3}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales diagnósticos diferenciales del síndrome de Sweet son el eritema multiforme, la

enfermedad de Behçet, el eritema nodoso, el herpes simple, el eritema elevatum diutinum, el pioderma gangrenoso y el síndrome de bypas intestinal. El eritema multiforme puede semejar clínicamente al síndrome de Sweet, sin embargo, en este último predomina el patrón de distribución asimétrico y usualmente hay ausencia de compromiso de mucosas. En los casos menos frecuentes de compromiso oral y genital, es importante realizar un diagnóstico diferencial con la enfermedad de Becet. El eritema nodoso se presenta principalmente en extremidades inferiores y estas se encuentran solo ocasionalmente comprometidas en el síndrome de Sweet. Las lesiones aisladas del síndrome de Sweet pueden simular herpes simple por su apariencia transparente y pseudovesiculosa, sin embargo a la palpación se comprueba su consistencia sólida. El eritema elevatum diutinum se diferencia por su cuadro histológico de vasculitis leucocitoclástica. El pioderma gangrenoso clásico se puede diferenciar por su característica ulceración, sin embargo en éste existe una forma vesiculopustulosa diseminada difícil de diferenciar. El síndrome de bypas intestinal presenta un cuadro histopatológico muy similar al del síndrome de Sweet, pero la presentación clínica es en general diferente. Otras condiciones que se deben tener en cuenta como diagnóstico diferencial son las enfermedades infecciosas como la erisipela, el impétigo contagioso y la sepsis bacteriana.^{1,2,3,8}

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección en el síndrome de Sweet es la prednisolona con una dosis inicial de 0.5 a 1.5 mg/kg/día y se recomienda una disminución gradual de ésta en dos a cuatro semanas. Con éste tratamiento se presenta remisión

de los síntomas generales en pocas horas. La fiebre, las lesiones de las mucosas y las artralgias generalmente remiten en dos días y las lesiones en piel desaparecen aproximadamente en una semana. A pesar de esta buena respuesta inicial, la enfermedad se caracteriza por presentar frecuentes recurrencias, por lo tanto, muchos pacientes requieren un tratamiento prolongado con dosis menores (10 a 30 mg en días alternos) durante 2 a 3 meses para suprimirlas.

El yoduro de potasio a dosis de 900 mg/día durante 2 semanas, se ha encontrado igual de efectivo a la prednisona en varios estudios, con un menor riesgo de recurrencias a corto plazo, sin embargo, se ha documentado aparición de vasculitis severas con su utilización en algunos pacientes.

Otros medicamentos que han demostrado efectividad en diferentes estudios son: colchicina, 1.5 mg/día; dapsona, 100-200 mg/día; clofazimine, 200 mg/día; ciclosporina, 5 a 10 mg/kg/día; indometacina, 50 a 100 mg/día; naproxén, 750 mg/día y doxiciclina, 200 mg/día. También se ha encontrado buena respuesta con la fototerapia UVB en algunos casos.^{1,2,3,7}

CURSO Y PRONÓSTICO

La dermatosis neutrofílica febril aguda es una condición benigna pero puede ser el signo de una malignidad, especialmente hematológica. Sin tratamiento, las lesiones dermatológicas pueden persistir por semanas ó meses y luego involucionar sin dejar cicatriz. Las recurrencias pueden ser frecuentes y se observan aproximadamente en el 30% a 50% de los pacientes, con un porcentaje mayor en los que presentan alguna neoplasia.^{1,2,3}

BIBLIOGRAFÍA

1. Driesch P: Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994; 10: 535-56
2. Fitzpatrick TB et al. *Dermatology in general medicine*. 4ª ed. Mc Graw Hill. Vol 1: 1152-56
3. Champion RH, Burton JL et al. *Textbook of dermatology*. Blackwell Scientific. 1994. 2184-93
4. Abu SM, Abdul AM, Ziu M, et al. Sweet's syndrome: Is the pathogenesis mediated by helper T cell type 1 cytokines?. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 940-3
5. Zion B, Levy I, Nitzan M, et al. Sweet Syndrome Associated With G-CSF Treatment in a Child With Glycogen Storage Disease Type Ib. *Pediatrics*. 1996; 97(3): 401-3
6. Probert C, Ehmann C, Helm F. Sweet's syndrome without granulocytosis. *Int J of Dermatology* 1998;37:108-12
7. Moreland L, Brick J, Kovach R, et al. Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1988; 17: 143-55
8. Lever W. *Histopathology of the Skin*. J.B. Lippincott. 1990; 196, 883
9. Kemmett D, Harrison DJ, et al. Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens: A serologic marker for Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:967-9
10. Ramsey R, Franz T, et al. Hidralazine induced Lupus and Sweet's Syndrome Report and Review of the literature. *J Rheumatol* 1990; 17: 682-4
11. Piette WW, Trapp JF, et al. Acute neutrophilic dermatosis with myeloblastic infiltrate in a leukemia patient receiving all-trans-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:293-7
12. Satra K, Zalka A, et al. Sweet's syndrome and pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 297-300