

Síndrome de Sweet asociado a neoplasias*

*Sweet's syndrome associated with neoplasms**

Mariana Franco¹
Gastón Galimberti⁵

Camila Giusti²
Isabel Hidalgo Parra⁶

Daniela Malieni³
Alicia Kowalczyk⁷

Damián Ferrario⁴
Ricardo Galimberti⁸

Resúmen: El síndrome de Sweet fue descrito en el año 1964 por Robert Douglas Sweet, como una entidad a la cual denominó dermatosis neutrofílica febril y aguda. Se caracteriza por cinco rasgos principales: 1) aparición brusca de placas eritemato-dolorosas en cara, cuello y extremidades; 2) fiebre; 3) leucocitosis polimorfonuclear; 4) denso infiltrado dérmico a predominio neutrofílico; 5) rápida respuesta al tratamiento esteroideo. Se puede clasificar en cinco grupos: idiopático, parainflamatorio, paraneoplásico, secundario a drogas y asociado a embarazo. En el 20% de los casos se asocia a enfermedades malignas, representando las hematológicas el 85% y los tumores sólidos el 15% restante. Se presenta una serie de siete casos de síndrome de Sweet asociado a neoplasias, diagnosticados durante el período 2002-2006, de los cuales seis correspondieron a enfermedades oncohematológicas y el restante a tumores sólidos. Como comentario de dicha casuística, se hace hincapié en la importancia del diagnóstico de este síndrome, debido a que puede anunciar la recaída del tumor o la progresión de la enfermedad de base. De esta manera, mediante el uso de métodos de diagnóstico y tratamiento oportunos, se lograría mejorar la calidad de vida de estos pacientes. También debe tenerse en cuenta, que los pacientes oncológicos reciben múltiples medicaciones (factor estimulante de colonias), que pueden estar implicadas en la aparición de esta entidad, debiendo ser las mismas descartadas como posibles causas.

Palavras-chave: Neoplasias cutáneas; Pronóstico; Síndrome de Sweet

Abstract: *Sweet's syndrome was described in 1964 by Robert Douglas Sweet, as an entity he named acute febrile neutrophilic dermatosis. It is characterized by five main features: 1) sudden appearance of erythematous and tender plaques on the face, neck and extremities; 2) fever; 3) polymorphonuclear leukocytes; 4) predominantly neutrophilic dense infiltrate in the dermis, and 5) rapid response to steroid therapy. Sweet's syndrome can be classified into five groups: idiopathic, parainflammatory, paraneoplastic, drug-induced, and pregnancy-related. Twenty percent of cases are associated with malignancies; 85% out of them involve hematologic malignancies and the remaining 15%, solid tumors. A series of seven cases of Sweet's syndrome associated with neoplasms which were diagnosed from 2002 to 2006 is presented. Six cases were related to oncohematologic diseases and one to solid tumors. These results highlight the importance of the diagnosis of the syndrome, since it may predict tumor relapse or underlying disease progression. The timely use of diagnostic and treatment methods may improve the quality of life of these patients. The fact that oncology patients take multiple medications (a colony-stimulating factor) which may be associated with the onset of this entity must also be considered in excluding possible causes.*

Keywords: *Prognosis; Skin Neoplasms; Sweet's syndrome*

* Trabajo realizado en el Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires - Buenos Aires - Argentina. Conflicto de interés declarado: Ninguno.

¹ Médico Residente del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires - Argentina.

² Médico Residente del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires - Argentina.

³ Jefe de Residentes del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires - Argentina.

⁴ Médico Adscrito del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires - Argentina.

⁵ Médico de Planta del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires - Argentina.

⁶ Médico de Planta del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires - Argentina.

⁷ Médico de Planta del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires - Argentina.

⁸ Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires - Argentina.

INTRODUCCIÓN

En el año 1964, el Dr. Robert Douglas Sweet describió una dermatosis a la cual denominó enfermedad de "Goom-Button", en homenaje a las dos primeras pacientes en las que se observó esta entidad. Posteriormente, recibe el nombre de dermatosis neutrofílica febril y aguda, por sus características clínicas y humorales. Actualmente, se prefiere el nombre de *Síndrome de Sweet*.¹ Este se caracteriza por cinco rasgos principales: 1) aparición brusca de placas eritemato-dolorosas a nivel de la cabeza, cuello y extremidades superiores; 2) fiebre; 3) leucocitosis neutrofílica; 4) denso infiltrado dérmico a predominio polimorfonuclear; 5) rápida respuesta a la terapéutica esteroidea.^{2,3}

Esta entidad se ha clasificado en cinco grupos: idiopático o clásico, parainflamatorio, paraneoplásico, secundario a drogas y asociado a embarazo.^{4,1} La mayoría de los pacientes pertenecen al primer grupo. En el 20% de los casos se encontró asociación con enfermedades malignas, representando las hematológicas el 85% de las mismas y los tumores sólidos el 15% restante. Con respecto a las neoplasias hematológicas, la leucemia mieloide aguda es la que se observa más frecuentemente; y en cuanto a los tumores sólidos, aproximadamente 2/3 de los casos corresponden a carcinomas del tracto genitourinario.^{2,5,7}

También, se han publicado casos del síndrome de Sweet asociados a neoplasias hematológicas y a tumores sólidos;⁵ y recientemente la asociación con dos tumores sólidos del tracto genitourinario.⁶

Es importante recordar que el diagnóstico de dicho síndrome es, a menudo, el signo de presentación de una neoplasia nueva o recurrente. A su vez, la presencia de anemia, un recuento anormal de plaquetas, la ausencia de neutrofilia, la localización y formas de presentación atípicas de las lesiones, deben alertar a la búsqueda de neoplasias, ya que estos hallazgos no son comunes de observar en la forma idiopática de dicho síndrome.^{2,5}

Si bien la resolución espontánea del cuadro clínico puede ocurrir en semanas a meses, el tratamiento de elección son los esteroides, los cuales producen la remisión del mismo a pesar de la neoplasia subyacente.^{2,3,5}

Presentamos nuestra casuística de siete casos de síndrome de Sweet asociado a neoplasias, diagnosticados durante el período 2002-2006, de los cuales seis correspondieron a enfermedades oncohematológicas y el restante a tumores sólidos. Los siete casos cumplieron con los criterios diagnósticos de dicho síndrome definidos por Su y Liu en 1986 (Cuadro 1).

Efectuamos la comparación de los casos presentados con la forma idiopática, y destacamos las coincidencias observadas con respecto a la literatura mundial.

En los cuadros 2, 3 y 4 se resumen los hallazgos observados en nuestros pacientes.

Caso 1

Paciente de sexo masculino de 25 años de edad, con diagnóstico de leucemia linfoblástica de tipo B común (LLA), que se internó por presentar neutropenia febril posterior al tratamiento quimioterápico, con requerimiento del factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF). Como foco de la fiebre presentaba un absceso glúteo que fue tratado quirúrgicamente y con antibióticos de amplio espectro (vancomicina, imipenem y ciprofloxacina), a pesar de lo cual persistía febril.

Durante la internación, presentó una lesión en la rodilla izquierda, conformada por una placa eritematoviolácea, de 1,5 cm de diámetro, redondeada, de límites definidos, con centro de aspecto pseudovesiculoso, levemente dolorosa. El paciente refirió haber presentado un traumatismo con una espina en dicha zona hace años, y la aparición de dicha lesión durante cada internación para efectuar quimioterapia. Se efectuó biopsia de la misma para estudio histopatológico y cultivos.

Por persistir febril, se agregó al esquema previo anfotericina endovenosa.

A nivel del laboratorio se constató la presencia de pancitopenia; y los cultivos de sangre, orina y piel resultaron negativos. En el estudio histopatológico se observó la presencia de acantosis y espongirosis en la epidermis, y de importante edema e infiltración polimorfonuclear a nivel dérmico.

En base a la clínica y al estudio histopatológico, se arribó al diagnóstico del síndrome de Sweet.

El paciente evolucionó con remisión de la neutropenia con un 70% de blastos, por lo cual se le diag-

CUADRO 1: Criterios Diagnósticos del síndrome de Sweet (Su y Liu, 1986)

Criterios mayores

- I. Aparición abrupta de pápulas y/o placas eritemato-dolorosas.
- II. Infiltración térmica predominantemente neutrofílica sin signos de vasculitis leucocitoclástica.

Criterios menores

- I. Fiebre o infección precedentes.
- II. Fiebre, artralgia, conjuntivitis o malignidad subyacente concomitante.
- III. Leucocitosis.
- IV. Buena respuesta a los corticoides pero no a la antibióticoterapia.

CUADRO 2: Epidemiología y manifestaciones clínicas

Caso	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	M	M	M	F	F	F	F
Edad	25	78	66	68	54	57	65
Asociación	LLA	LMMC	SMD/LMA	LNH	MM	LNH	CM/CT
Localización	A	A	A	T	T	A	A
Lesión	T	A	A	A	T	A	A
Sistémico	No	Si	No	No	Si	No	No

M: masculino; F: femenino; LLA: leucemia linfocítica aguda; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; SMD: síndrome mielodisplásico; LMA: leucemia mieloide aguda; MM: mieloma múltiple; LNH: linfoma no Hodking; CM: carcinoma de mama; CT: carcinoma de tiroides; A: atípica; T: típica

CUADRO 3: Laboratorio

Caso	1	2	3	4	5	6	7
Leucopenia	Si						
Neutropenia	Si	No	Si	No	No	No	No
Anemia	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Plaquetopenia	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
VSG	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑

VSG: velocidad de eritrosedimentación

CUADRO 4: Tratamiento y pronóstico

Caso	1	2	3	4	5	6	7
Corticoides	No	Si	No	Si	No	Si	Si
Resolución	E	NE	E	NE	E	NE	NE
Recurrencia	Si	No	Si	Si	No	No	Si
Pronóstico	M	M	M	B	B	B	B

E: espontánea; T: tratamiento; M: malo; B: bueno

notificó una leucemia resistente a la quimioterapia. Debido al pronóstico ominoso de la misma, se decidió el alta hospitalaria con cuidados paliativos.

Caso 2

Paciente de sexo masculino de 78 años de edad, con antecedente de síndrome anémico de cinco años de evolución, que se internó por presentar fiebre, mal estado general, monoartritis de carpo izquierdo y pancitopenia.

Al examen físico se observaron lesiones papulosas eritematovioláceas, algunas que confluían en placas de 0,5 a 1 cm de diámetro, redondeadas, de límites definidos, localizadas en región frontal, labio superior, dorso y miembros superiores (Figura 1A).

En el laboratorio presentaba pancitopenia con

neutrofilia, aumento de la velocidad de eritrosedimentación (VSG) y alteración del hepatograma.

Durante la internación se realizó el diagnóstico de leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

El paciente desarrolló infiltrados pulmonares constatados por radiografía (Figura 1B) y tomografía axial computada de tórax (T.A.C.). Se administraron antibióticos empíricamente sin respuesta clínica ni radiológica. Los cultivos de sangre, orina, piel y del lavado broncoalveolar (B.A.L.) resultaron negativos, por lo que se suspendieron los antibióticos. En el B.A.L. se observó la presencia de alveolitis neutrofílica.

Debido al empeoramiento progresivo del hepatograma, se efectuó una punción biopsia hepática que constató la presencia de hepatitis lobulillar. Además, se efectuó una biopsia de piel para estudio

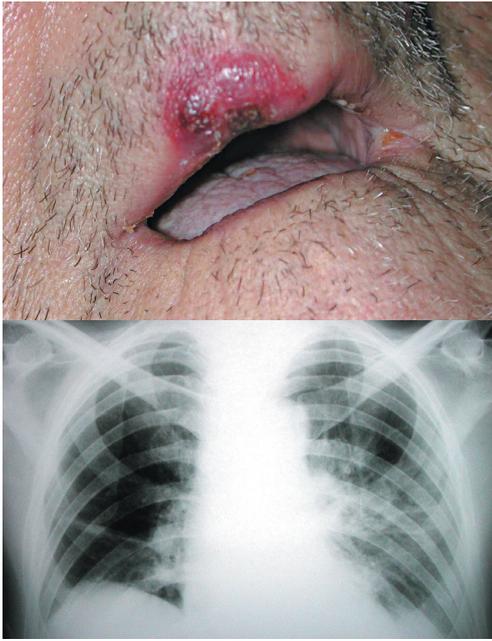


FIGURA 1: A: Placa, eritematoviolácea, ovalada, de límites definidos, con costra serohemática en el sector inferior de la misma, localizada en semimucosa labial superior. B: Infiltrados pulmonares a predominio de lóbulos medio e inferior izquierdo



FIGURA 2: A: Pápulas y nódulos de variados tamaños, con piel suprayacente eritematosa, infiltrada y pseudovesiculización localizada en región posterior de cuello. B: Pápulas y placas purpúricas de 3 mm a 1cm de diámetro, redondeadas, de límites definidos en dorso de manos

histopatológico y cultivos. El primero informó: a nivel epidérmico leve hiperqueratosis y, a nivel dérmico, la presencia de abundantes infiltrados inflamatorios a predominio polimorfonuclear y áreas hemorrágicas. Los cultivos de piel resultaron negativos.

Debido a la clínica y al estudio histopatológico, se arribó al diagnóstico del síndrome de Sweet con compromiso sistémico, por lo cual se administró metilprednisolona 500mg/día por vía endovenosa durante cinco días, y luego prednisona 80 mg/día vía oral con descenso progresivo de la dosis. Presentó una evolución favorable del cuadro clínico, por lo que se le otorgó el alta hospitalaria.

Caso 3

Paciente de sexo masculino de 66 años de edad, con diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD) en transformación a leucemia mieloide aguda (LMA), que se internó para efectuar tratamiento quimioterápico. Requirió uso de G-CSF.

Evolucionó con neutropenia febril, lesiones cutáneas y signos de flogosis pericatereter.

Al examen físico se observaron nódulos de variados tamaños (5mm a 1cm de diámetro), de límites definidos, de consistencia duroelástica, móviles, con piel suprayacente eritematosa, infiltrada, asintomáticos, localizados en cuero cabelludo, rostro y cuello (Figura 2A). En ambos pabellones auriculares presentó signos de flogosis y dolor extraño al roce. A nivel del dorso, presentó placas de 1 cm de diámetro,

eritematosas, con centro pseudovesiculoso en algunas, asintomáticas. A nivel del dorso de ambas manos y en piernas se observaron pápulas de 4 a 5mm de diámetro, redondeadas, de límites definidos y purpúricas (Figura 2B). No presentaba lesiones en mucosas.

Se pancultivó y se efectuó biopsia de piel para estudio histopatológico, cultivos e inmunofluorescencia directa (I.F.D.) para virus del herpes simple tipo 1, 2 y varicela zoster.

Se inició tratamiento antibiótico con vancomicina e imipenem endovenosos, sin respuesta. Se observó la aparición de nuevas lesiones con aspecto de escarapela a nivel dorsal. El resto de las lesiones se tornaron maculosas y purpúricas, en el contexto de plaquetopenia. Se agregó al esquema anterior anfotericina endovenosa.

Evolucionó con neutropenia afebril, y los cultivos e I.F.D. resultaron negativos, por lo que se suspendió el tratamiento antibiótico. El estudio histopatológico informó epidermis conservada y dermis edematosa con infiltrado difuso polimorfonuclear en banda (Figura 3). De esta manera, se arribó al diagnóstico del síndrome de Sweet.

El paciente presentó involución de las lesiones cutáneas y mejoría del estado general con la remisión de la neutropenia, por lo cual se le otorgó el alta hospitalaria. Al mes de la misma, durante una nueva internación para efectuar quimioterapia, presentó una recurrencia del síndrome de Sweet, que culminó con el fallecimiento del paciente.

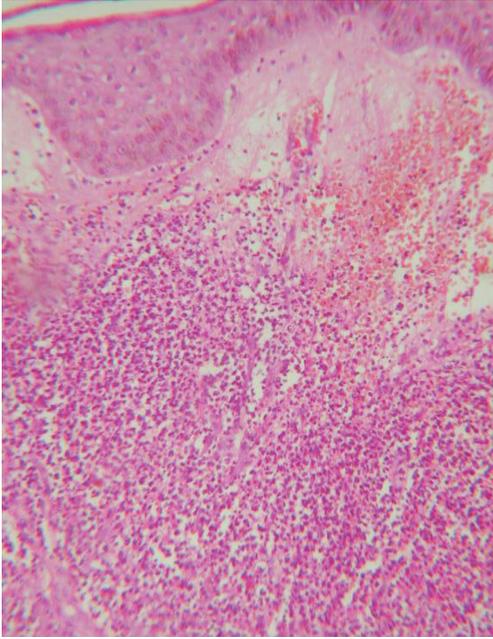


FIGURA 3: Epidermis conservada y dermis edematosa con infiltrado difuso polimorfonuclear en banda

Caso 4

Paciente de sexo femenino de 68 años de edad, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin (LNH) en remisión, que se internó por presentar mal estado general, fiebre y lesiones cutáneas a nivel de la mejilla y muñeca izquierdas. Presentaba antecedentes de episodios similares que no respondían al tratamiento antibiótico.

Al examen físico se observó una placa eritematosa de 1,5 cm de diámetro, redondeada, con costra central, a nivel de la mejilla izquierda (Figura 4). En la muñeca ipsilateral, presentó una placa eritematoedematosa, de límites definidos, policíclicos, con superficie pseudoampollar en sectores. La paciente refería que las mismas eran dolorosas.

En el laboratorio se observó la presencia de anemia, leucopenia con neutrofilia, plaquetopenia y aumento de la velocidad de eritrosedimentación. Los cultivos de sangre, orina y piel resultaron negativos. El estudio histopatológico fue vinculable al síndrome de Sweet, por lo que se instauró tratamiento con prednisona 60mg/día vía oral con buena evolución del cuadro clínico.

Caso 5

Paciente de 54 años de edad, con diagnóstico de mieloma múltiple (MM) y plasmocitoma localizado en el brazo derecho, por lo que se efectuó tratamiento quimioterápico y trasplante autólogo de médula ósea.



FIGURA 4: Placa eritematosa de 1,5 cm de diámetro, redondeada, con costra central, a nivel de la mejilla izquierda

Se internó por presentar síndrome febril prolongado, deterioro persistente del hepatograma y lesiones cutáneas dentro de los dos meses del trasplante. Las mismas estaban representadas por placas entre 1 a 3 cm de diámetro, eritematosas, de límites definidos, anulares, con pseudovesículas en el borde, dolorosas, que se localizaban con disposición lineal en el miembro superior derecho (Figura 5A). Además, presentaba pápulas eritematosas en el brazo izquierdo.

Se inició tratamiento empírico con aciclovir 5mg/kg cada 8 horas endovenoso.

Se efectuó biopsia de piel para estudio histopatológico, cultivos e I.F.D. para antígenos del herpes 1, 2 y varicela zoster.

Los estudios de laboratorio informaron: anemia, leucopenia sin neutrofilia, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, inmunoelectroforesis sérica con componente monoclonal IgG kappa y deterioro del hepatograma, por lo que se realizó una punción-biopsia hepática que fue vinculable a portitis.

En el segundo día de internación, presentó parálisis facial central con resonancia nuclear magnética de cerebro sin alteraciones. Agregó compromiso respiratorio con infiltrados intersticiales difusos bilaterales en la T.A.C. de tórax, por lo que se realizó lavado broncopulmonar con toma de biopsia, el cual fue negativo para gérmenes.

Los cultivos de piel, sangre y orina resultaron negativos. El estudio histológico de la piel mostró una epidermis conservada y un denso infiltrado polimorfonuclear a nivel dérmico.

De esta manera, se llegó al diagnóstico de síndrome de Sweet con compromiso sistémico.

La paciente presentó mejoría del cuadro clínico sin necesidad de instaurar tratamiento esteroideo, por lo cual se indicó el alta hospitalaria.

Caso 6

Paciente de sexo femenino de 57 años de edad, con diagnóstico de linfoma no Hodgking del manto, que se internó para realizar el segundo ciclo de tratamiento quimioterápico. A los cuatro días del mismo presentaba deterioro del estado general, sin fiebre y erupción cutánea a nivel del cuello, dorso, región esternal y raíz de ambos muslos. La misma estaba conformada por pápulas eritematosas de 3 a 4 mm de diámetro, algunas con centro vesiculoso (Figura 5B). Además, se constataron a nivel de mucosa yugal izquierda y labio menor vulvar ipsilateral lesiones aftoides dolorosas.

A nivel del laboratorio presentaba anemia, plaquetopenia, leucopenia con neutrofilia y aumento de la velocidad de eritrosedimentación, sin otras alteraciones.

Se efectuó biopsia cutánea para estudio histopatológico, cultivos e hisopado de lesión cutánea y mucosa para I.F.D. para antígenos del herpes 1, 2 y varicela zoster. Se inició tratamiento empírico anti-biótico endovenoso con piperacilina-tazobactam.

Los cultivos y la I.F.D. resultaron negativos, por lo cual se suspendió el tratamiento antibiótico instaurado. El estudio histológico fue vinculable con el síndrome de Sweet.

Se inició tratamiento con prednisona 40 mg/día vía oral con buena evolución clínica, por lo cual se indicó el alta hospitalaria.

Caso 7

Paciente de sexo femenino de 65 años de edad, con antecedentes de carcinoma de mama (año 1989), carcinoma de tiroides (año 2000) y de síndrome de

Sweet (año 2003). A los ocho meses de haber presentado este último, es evaluada en forma ambulatoria por presentar fiebre y lesiones cutáneas. Las mismas estaban conformadas por placas eritematoedematosas, de variados tamaños, de límites definidos, redondeadas, superficie pseudovesicular en algunas de ellas y dolorosas. Se localizaban en rostro (frente, ojo izquierdo, dorso nasal y labio superior), cuello, tórax posterior y dorso de manos (Figuras 6A y 6B). Además, presentaba hiperemia a nivel de la conjuntiva del ojo izquierdo.

Se realizó laboratorio completo que demostró la presencia de leucopenia con neutrofilia y aumento de la velocidad de eritrosedimentación. El estudio histopatológico de una de las lesiones cutáneas fue vinculable con el síndrome de Sweet, por lo que se inició tratamiento con prednisona 20mg/día por vía oral, con buena evolución del cuadro clínico. La paciente fue estudiada en búsqueda de nuevas neoplasias o reactivación de las previas, encontrándose libre de enfermedad.

COMENTARIOS

El síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica febril y aguda, es una entidad de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de fiebre; leucocitosis neutrofílica; la aparición abrupta de placas y nódulos eritemato-dolorosos a predominio de la cabeza, cuello y extremidades superiores; un denso infiltrado dérmico polimorfonuclear sin vasculitis y la rápida respuesta al tratamiento con corticoides.^{2,3,8}

La mayoría de los pacientes presentan la forma clásica o idiopática, representando la forma paraneoplásica el 20% de los casos. La mayor parte corresponden a neoplasias hematológicas, como pudimos constatar en los casos presentados. La enfermedad maligna más común corresponde a la leucemia mieloide aguda.⁷ Sin embargo, también se han observado asociaciones con trastornos mieloproliferativos, linfoproliferativos, síndrome mielodisplásico y carcinomas.^{2,9} La asociación con el mieloma múltiple es infrecuente,¹⁰ y en la mayoría de los casos corresponden a tumores secretores de inmunoglobulina G como pudimos observar en el caso 6.¹¹ En cuanto a los tumores sólidos, las 2/3 partes de los casos están representados por tumores del tracto genitourinario, si bien se han reconocido casos asociados a carcinoma de mama, endometrio, ovario, vagina, cervix, testículo, riñón, estómago, recto y melanoma.^{5,7,12,13} Se han comunicado asociaciones de enfermedades hematológicas con tumores sólidos;⁵ y recientemente se ha publicado un caso de dicho síndrome asociado a dos tumores sólidos.⁶ En el caso 7, la paciente presentaba el antecedente de dos tumores sólidos que



FIGURA 5: A: Placas eritematosas, de límites definidos, anulares, con pseudovesículas en el borde, en el miembro superior derecho. B: Pápulas de 3 a 4 mm de diámetro, eritematosas, redondeadas, algunas con centro vesiculoso, localizadas en región posterior de cuello

fueron tratados oportunamente. La aparición del síndrome de Sweet y su recurrencia posterior, alertó sobre la importancia de realizar el seguimiento para la búsqueda de nuevas neoplasias, recidiva o progresión de las previas.

Habitualmente, el síndrome de Sweet se presenta en forma coincidente o precediendo a la neoplasia, pero también se ha informado la aparición de la misma hasta un año posterior a dicho síndrome.^{14,15,16}

Con respecto al síndrome de Sweet idiopático, se observa un predominio en mujeres entre los 30-50 años, si bien se han descrito casos desde la séptima semana de vida hasta los 85 años.^{3,17} En la casuística presentada, al igual que lo publicado en la literatura mundial, no se observó un predominio en el sexo

femenino, y la edad de aparición fue entre la sexta y la séptima década de la vida aproximadamente.^{2,5}

En cuanto a la clínica, se observó la localización y formas de presentación típicas en todos los casos, en forma de pápulas, placas y nódulos eritematosos, con pseudovesiculización y dolor espontáneo, a nivel de la cabeza, cuello y extremidades superiores.¹⁸ También, al igual que lo comunicado en la literatura, se observaron formas clínicas más severas y atípicas, con lesiones vesiculares, ampollares, necróticas y purpúricas, a nivel del tronco, dorso de manos y miembros inferiores.^{2,4,5} En los casos 2 y 7 se constataron lesiones en la semimucosa labial, y en el caso 6 a nivel de la mucosa yugal y vulvar. El compromiso de la mucosa oral de aspecto polimorfo se observa en el 3 al 30% de los pacientes, con la presencia de lesiones pseudoaftoides como se observó en el caso 6.¹⁶ El mismo es más común en los pacientes con enfermedades malignas, especialmente en las hematológicas.^{3,19} En éstas, a su vez, se observó que las lesiones cutáneas tienen más aspecto pseudovesicular y se ulceran frecuentemente.¹

La afección inespecífica de la mucosa genital es infrecuente, como se constató en el caso 6.¹⁶

El compromiso extracutáneo se observa en una alta proporción (cercano al 50%) de los pacientes con síndrome de Sweet asociado a neoplasias, especialmente a nivel musculoesquelético y renal. Con menor frecuencia, también puede existir afección ocular, pulmonar, hepática, digestiva, pancreática, esplénica, ganglionar, cardíaca y del sistema nervioso central.^{2,3,5,16} Los casos 2 y 7 presentaron compromiso ocular en forma de hiperemia conjuntival, sin observarse secuelas posteriores, al igual que lo comunicado en la literatura.⁵ A su vez, los casos 2 y 5 presentaron afección pulmonar y hepática, constatadas por estudios de laboratorio e imágenes. En ambos casos, el B.A.L. y la punción biopsia hepática demostraron la infiltración neutrofílica,²⁰ confirmando el compromiso sistémico del síndrome de Sweet. La terapéutica esteroidea produjo la remisión de las lesiones cutáneas y las manifestaciones extracutáneas, al igual que lo observado en la literatura.

La aparición de infiltrados pulmonares nuevos, con cultivos del esputo, BAL y hemocultivos seriados negativos, en un paciente con una neoplasia subyacente, obliga a descartar al síndrome de Sweet como una posible causa, ya que la instauración oportuna del tratamiento con esteroides produce una rápida mejoría clínica.^{2,5,18}

Con respecto a la paciente con mieloma múltiple, presentó una parálisis facial central sin alteraciones en la resonancia nuclear magnética de cerebro. La misma presentó mejoría coincidiendo con la involución de las lesiones cutáneas.



FIGURA 6: A: Placas eritematoedematosas, redondeadas y superficie pseudovesicular, que se disponen como cadenas montañosas en rostro

FIGURA 6:B: Placas de variados tamaños, eritematosas con centro purpúrico, redondas, de límites definidos, localizadas a nivel periungueal y dorso de ambas manos

Se han publicado casos de síndrome de Sweet con manifestaciones neurológicas, que indican que los síntomas más frecuentes son las convulsiones, las cefaleas y las alteraciones de la conciencia. Los estudios por imágenes pueden ser normales, pero en algunos casos se han encontrado lesiones a nivel de los ganglios de la base, de la sustancia blanca y en el tronco encefálico. El estudio del líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis linfocítica y un incremento en la proteinorraquia. Las manifestaciones neurológicas en dicho síndrome son habitualmente transitorias, pero en algunos casos pueden ser recurrentes. En estos últimos, puede ser beneficioso el uso de bajas dosis de esteroides, dapsona, colchicina o indometacina.²¹

Las manifestaciones extracutáneas indican que dicho síndrome es una enfermedad sistémica con alta posibilidad de compromiso multiorgánico.²

A nivel del laboratorio, tanto en los pacientes con el síndrome de Sweet idiopático como en el paraneoplásico, se observa un aumento en la velocidad de eritrosedimentación, como se constató en los casos presentados.⁵ Si bien la leucocitosis neutrofílica es uno de los criterios diagnósticos, la ausencia de la misma se observa hasta en un 50% de los casos asociados a neoplasias, por lo cual no descarta el diagnóstico.^{2,5,7,22} Es frecuente la presencia de anemia y un recuento anormal de plaquetas en los pacientes con enfermedades oncohematológicas, que coincide con la historia natural de la enfermedad de base y el tratamiento quimioterápico. La neutropenia también se explica por lo antedicho, como se observó en los casos 1 y 3.⁵

Por lo mencionado anteriormente, ante un paciente con lesiones cutáneas vinculables al síndrome de Sweet, anemia, recuento anormal de plaquetas y ausencia de neutrofilia, debe efectuarse una búsqueda exhaustiva de enfermedades hematológicas subyacentes o recidivantes.^{2,5,23}

Si bien la proteinuria es la manifestación de compromiso renal que más se encuentra,⁵ no fue hallada en los casos presentados.

Los cultivos de sangre, orina, esputo y piel resultan negativos para bacterias, micobacterias, hongos y virus, lo cual descarta un proceso infeccioso y justifica la falta de respuesta al tratamiento con antibióticos que se observa en estos pacientes.⁵

El estudio histopatológico de las lesiones cutáneas no muestra diferencias significativas entre la forma idiopática y la paraneoplásica, excepto por la posibilidad del hallazgo de leucemia cutis en las lesiones cutáneas de dicho síndrome en los pacientes oncohematológicos.³ La misma, está representada por la presencia de células mieloides inmaduras y atípicas en el infiltrado cutáneo.²⁴ No se encontró dicha

coincidencia en la casuística presentada.

El rasgo histopatológico patognomónico es la presencia de un denso infiltrado, compuesto principalmente por neutrófilos maduros, localizados a predominio de la dermis superior y media. Con menor frecuencia, se pueden observar linfocitos, histiocitos y eosinófilos. A menudo, se encuentra leucocitoclasia, tumefacción endotelial y extravasación de eritrocitos. El edema prominente de la dermis superior puede llevar a la formación de vesículas o ampollas. La epidermis puede ser normal o presentar leve acantosis y/o hiperqueratosis.⁵ Lo descrito anteriormente fue constatado en los casos presentados.

Es importante tener en cuenta, que el estudio histológico permite evidenciar la ausencia de agentes infecciosos, células tumorales y de vasculitis. También, deben diferenciarse otras dermatosis neutrofílicas, como la psoriasis pustulosa, la vasculitis leucocitoclástica, el pioderma gangrenoso, entre otras.^{3,5} Se ha reconocido una variante del síndrome de Sweet localizada a nivel del dorso de las manos, en la cual se ha encontrado vasculitis leucocitoclástica secundaria al proceso inflamatorio, sin que por ello se descarte el diagnóstico.^{14,25}

La involución espontánea del cuadro clínico puede presentarse en semanas a meses.³ En los pacientes con neutropenia posterior a la quimioterapia (caso 1 y 3), que requirieron el empleo del G-CSF, se observó la involución del cuadro clínico con la remisión de la neutropenia, mientras continuaban recibiendo dicho factor. Se debe recordar, que la administración del G-CSF es responsable de la mayoría de los casos del síndrome de Sweet asociado a drogas.³ Además, se debe tener presente que el empleo de agentes quimioterápicos y la radioterapia pueden actuar como una de las causas del mismo.^{14,26,27}

La terapéutica de primera elección, tanto para el síndrome de Sweet idiopático como el asociado a neoplasias, corresponde a los corticoides sistémicos con los cuales se obtiene una rápida respuesta del cuadro clínico, como se observó en los casos descritos.⁵ Se utiliza prednisona a dosis entre 30-60 mg/día por vía oral durante cuatro a seis semanas, con descenso progresivo de la dosis. En algunos pacientes, con el objetivo de suprimir las recurrencias, es necesario el uso de dosis bajas de prednisona, 10 a 30 mg diarios o en días alternos, durante un período de dos ó tres meses. En los casos refractarios, se han utilizado pulsos de hasta 1000 mg/día de metilprednisolona endovenosa, durante tres a cinco días consecutivos.³ En el caso 2 fue necesario el empleo de dicho esquema.

Debido a que los pacientes con neoplasias pre-

sentan diversos grados de inmunodepresión, por la enfermedad de base o los tratamientos recibidos, en muchas oportunidades el uso de esteroides puede implicar un detrimento más que un beneficio.^{5,23} Por lo cual es importante recordar, que se dispone de otras alternativas terapéuticas como el yoduro de potasio, la colchicina, indometacina, dapsona, clofazimina y ciclosporina, entre otros. Los dos primeros se consideran de primera elección al igual que los corticoides.^{3,5,23} Recientemente, se ha publicado un caso de síndrome de Sweet recalcitrante asociado con síndrome mielodisplásico, que respondió con éxito al tratamiento con talidomida.²⁸

La recurrencia se observa en el 30% de los pacientes con la forma idiopática, incrementándose al 70% en la forma paraneoplásica. Las recurrencias se han relacionado con un mal pronóstico, debido a que en muchas oportunidades coincidió con la progresión de la enfermedad de base o la recidiva de una neoplasia previa. También, el diagnóstico del síndrome de Sweet en un paciente oncológico debe alertar sobre esta posibilidad.^{1,2,5}

Con respecto a los casos presentados pudimos observar:

1- En el caso 1, el síndrome de Sweet coincidió con la progresión de la enfermedad de base hacia una leucemia resistente a la quimioterapia.

2- En el caso 2, dicho síndrome coincidió con la progresión de un síndrome anémico hacia una leucemia mielomonocítica crónica.

3- En el caso 3 se observó la progresión de un síndrome mielodisplásico a una leucemia mieloide aguda,^{28,29} coincidiendo con la aparición del síndrome de Sweet. A su vez, la recurrencia del mismo, anunció un pronóstico ominoso que culminó con el fallecimiento del paciente.

4- En la paciente con antecedentes de tumores sólidos (caso 7), si bien los mismos se encontraban bajo control, la recurrencia de dicho síndrome obligó a una búsqueda exhaustiva de una nueva neoplasia o de la recidiva de las previas.

Por consiguiente, ante la aparición de lesiones vinculables al síndrome de Sweet en un paciente oncológico, deben efectuarse los estudios pertinentes para descartar la progresión o la reactivación de la enfermedad de base, y de esa manera poder instaurar el tratamiento oportuno.^{2,3,5,29}

CONCLUSIÓN

El síndrome de Sweet asociado a neoplasias representa el 20 % de los casos del mismo. La mayoría de éstas corresponden a enfermedades hematológicas.⁷

En este grupo de pacientes, se observó la ausencia del predominio en el sexo femenino y la aparición de dicho síndrome entre la sexta y séptima década de la vida.^{2,5}

Ante la sospecha del síndrome de Sweet asociado a neoplasias, se deben recordar las localizaciones y formas de presentación atípicas, así como la posibilidad del compromiso sistémico.^{2,4,5} Por otro lado, ante la aparición de lesiones compatibles con dicho síndrome en un paciente con anemia y un recuento anormal de plaquetas, debe descartarse la posibilidad de la existencia de una neoplasia subyacente. La ausencia de neutrofilia no descarta el diagnóstico, ya que se puede observar neutropenia debido a la enfermedad de base o al tratamiento quimioterápico que reciben estos pacientes.^{2,5,22,23} También, debe recordarse al G-CSF como una de las causas más frecuentes del síndrome de Sweet asociado a drogas, por lo cual debe ser descartada.³

En estos pacientes inmunodeprimidos, la coexistencia de fiebre, neutrofilia y lesiones cutáneas, obliga a pensar en primer lugar en la posibilidad de la existencia de un cuadro infeccioso, el cual se debe descartar a priori, debido a que determina el tratamiento a seguir. Por ello, es que se utilizan antibióticos en forma empírica, si bien el síndrome de Sweet no responde a los mismos.^{5,7} El uso de esteroides brinda una rápida respuesta clínica, siempre y cuando se haya confirmado la ausencia de un proceso infeccioso.²³ Es por eso, que mediante los cultivos y el estudio histopatológico, se pueden diferenciar ambos procesos, y de esa manera iniciar el tratamiento oportuno.⁷

Por último, en los pacientes con síndrome de Sweet paraneoplásico se observa un alto porcentaje de recurrencias, el cual muchas veces coincide con la progresión de la enfermedad de base o su recaída. Por ello, se debe recordar a dicho síndrome como un marcador de mal pronóstico, y efectuar un seguimiento a largo plazo en búsqueda de neoplasias subyacentes. De esta manera, se podrán implementar los tratamientos adecuados para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.^{1,2,5,23,30} □

REFERENCIAS

1. Mazzei AMC. Síndrome de Sweet. Rev Argent Dermatol. 1999;80:62-72.
2. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and malignancy. Am J Med. 1987;82:1220-6.
3. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's síndrome revisited: a review of disease concepts. Int J Dermatol. 2003;42:761-78.
4. Brea P, La Forgia M, Panetta J, Abeldaño A, Kien C, Chouela E. Síndrome de Sweet. Dermatología Argentina. 1995;1:95-100.
5. Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature. J Clin Oncol. 1998;6:1887-97.
6. Hussein K, Nanda A, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) associated with adenocarcinoma of prostate and transitional cell carcinoma of urinary bladder. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19:597-9.
7. Paydas S, Sahin B, Zorludemir S. Sweet's syndrome accompanying leukaemia: seven cases and review of de literature. Leuk Res. 2000;24:83-6.
8. Lazarus A, McMillan M, Miramandi A. Pulmonary involvement in Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). Chest. 1986;90:922-4.
9. Gómez Vázquez M, Sánchez-Aguilar D, Peteiro C, Toribio J. Sweet's syndrome and polycythaemia vera. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19:382-3.
10. Bayer-Garner IB, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. J Am Acad Dermatol. 2003;48:497-507.
11. Bayer-Garner IB, Cottler-Fox M, Smoller BR. Sweet syndrome in multiple myeloma: a series of six cases. J Cutan Pathol. 2003;30:261-4.
12. Culp L, Crowder S, Hatch S. A rare association of Sweet's syndrome with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2004;95:396-9.
13. Inomata N, Sasaki T, Nakajima H. Sweet's syndrome with gastric cancer. J Am Acad Dermatol. 1999;41:1033-4.
14. Vergara G, Vargas-Machuca I, Pastor MA, Fariña MC, Martín L, Requena L. Localization of Sweet's syndrome in radiation-induced locus minoris resistentiae. J Am Acad Dermatol. 2003;49:907-9.
15. Gille J, Spieth K, Kaufmann R. Sweet's syndrome as initial presentation of diffuse large B-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol. 2002;46:11-3.
16. El Maghraqui A, Abouzahir A, Tabache F, Bezza A, Rimani M, Ghafir D, et al. Manifestations systémiques du syndrome de Sweet. Ann Med Interne. 2000;151:413-6.
17. Laissaoui K, Amal S, Hocar O, Benadra F, Alatawna H, Belaabidia B. Sweet's syndrome in a child. Ann Dermatol Venereol. 2005;132:32-4.
18. Von den Driesch P, Erlangen M. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). J Am Acad Dermatol. 1994;31:535-56.
19. Debra F, Lawrence G, Su D. Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders. Mayo Clin Proc. 1995;70:234-40.
20. Alberts M. 72-year-old man with fever, skin, lesions, and consolidation on chest radiograph. Chest. 2000;118:861-2.
21. Nobeyama Y, Kamide R. Sweet's syndrome with neurologic manifestation: case report and literature review. Int J Dermatol. 2003;42:438-43.
22. Probert C, Ehmann WC, Al-Mondhiry H, Ballard J, Helm KF. Sweet's syndrome without granulocytosis. Int J Dermatol. 1998;37:108-12.
23. Gibson L, Dicken C, Flach D. Neutrophilic dermatoses and myeloproliferative disease: report of two cases. Mayo Clin Proc. 1985;60:735-40.
24. Del Pozo J, Martínez W, Pazos JM, Yebra-Pimentel MT, García Silva J, Fonseca E. Concurrent Sweet's syndrome and leukemia cutis in patients with myeloid disorders. Int J Dermatol. 2005;44:677-80.
25. Cohen PR. Skin lesions of Sweet syndrome and its dorsal hand variant contain vasculitis: an oxymoron or an epiphenomenon? Arch Dermatol. 2002;138:400-3.
26. Ayirookuzhi SJ, Li Ma, Ramshesh P, Mills G. Imatinib-induced Sweet syndrome in a patient with chronic myeloid leukemia. Arch Dermatol. 2005;141:368-70.
27. Dawe SA, Phillips R, Porter W, Francis NA, Bunker CB. Sweet's syndrome as a complication of radiotherapy for squamous carcinoma of the pharynx. Br J Dermatol. 2003;149:884.
28. Browning CE, Dixon JE, Malone JC, Callen JP. Thalidomide in the treatment of recalcitrant Sweet's syndrome associated with myelodysplasia. J Am Acad Dermatol. 2005;53(Suppl 1):S135-8.
29. Avivi I, Rosenbaum H, Levy Yishai, Rowe J. Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: a review of the literature. Leuk Res. 1999;23:323-30.
30. Levy RM, Junkins-Hopkins JM, Turchi JJ, James WD. Sweet syndrome as the presenting symptom of relapsed hairy cell leukemia. Arch Dermatol. 2002;138:1551-4.

DIRECCIÓN:
Mariana Franco
 Gascón 450 - C1181ACH - Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires
 Buenos Aires - Argentina
 Tel.: 49590392
 E-mail: mariana.franco@hospitalitaliano.org.ar

Como citar este artículo: Franco M, Giusti C, Malieni D, Ferrario D, Galimberti G, Parra IH, Kowalczuk A, Galimberti R. Síndrome de Sweet asociado a neoplasias. An Bras Dermatol. 2006;81(5):473-82.