

3

SÍNDROME DE SWEET Y POLIARTRITIS

A Propósito de un Caso

Juan Camilo Correa C¹.
José Fernando Molina R².

RESUMEN

Esta publicación recopila de una forma útil y sencilla los aspectos más relevantes de la Dermatitis Neutrofílica Febril Aguda, también denominada como Síndrome de Sweet, enfermedad que cursa con un cuadro consistente en la aparición abrupta de fiebre, neutrofilia y múltiples pápulas cutáneas dolorosas en cabeza, cuello y extremidades. Presenta además una relación importante con malignidad hematológica, síntomas sistémicos y una alta respuesta a la terapia con glucocorticoides orales.

Además se presentará y discutirá el caso de una paciente de 36 años, con un diagnóstico de Síndrome de Sweet bastante ilustrativo con respecto a la evolución natural de la enfermedad y a los fenómenos relacionados con ésta, resaltando el compromiso articular.

Palabras Clave: Síndrome de Sweet; Enfermedades de la Piel; Enfermedades Reumáticas.

¹ *Estudiante Décimo Semestre de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana.*

² *Médico Reumatólogo. Docente Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana.*

Separatas: A. A. 1747 de Medellín. E – mail: jcccmd@hotmail.com.

ABSTRACT

This publication gathers in a useful and simple form the most excellent aspects of the Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis, also denominated Sweet's Syndrome, illness that clinically presents itself with the abrupt appearance of fever, neutrophilia and multiple painful cutaneous papules located on head, neck and extremities. It shares an important relationship with hematological malignancy, systemic symptoms and is highly responsive to oral glucocorticoid therapy.

The case of a 36 years old female patient with diagnosis of Sweet's Syndrome, quite illustrative of the natural evolution of the illness and the phenomena related with it, standing out the joint involvement, will be presented and discussed.

Key Words: Sweet's Syndrome; skin diseases; rheumatic diseases.

INTRODUCCIÓN

Definición

En 1904, Robert Douglas Sweet describió un síndrome caracterizado por la aparición abrupta de:

1. Fiebre.
2. Neutrofilia.
3. Múltiples pápulas cutáneas inflamatorias que tienden a formar placas asimétricas, eritematosas y dolorosas predominantemente en cabeza, cuello y extremidades.
4. Un denso infiltrado dérmico de neutrófilos maduros.
5. Todos estos signos y síntomas tendían a la resolución con una rápida respuesta a la terapia con glucocorticoides.

Incidencia

El Síndrome de Sweet no tiene predilección racial o geográfica conocidas (2, 3).

Entre 15 y 20% de los casos se relacionan con malignidad (principalmente leucemia mieloide aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, carcinoma del tracto genitourinario, carcinoma de mama y carcinoma del tracto gastrointestinal), lo cual obliga a una clasificación especial que haga distinción entre el tipo idiopático o clásico y un tipo asociado a malignidad (1 - 3, 9, 18).

Hay predominio en las mujeres (relación mujer:hombre de 2 - 3: 1) en el tipo que no se relaciona con malignidad. En el

Síndrome de Sweet asociado a malignidad no hay predominio de alguno de los dos sexos (2, 3).

Por lo general la edad de los pacientes oscila entre 30 y 50 años, aunque se han presentado casos en pacientes mucho más jóvenes (2).

Otra variante que se ha diferenciado de la forma idiopática es el Síndrome de Sweet inducido por drogas, que afecta a mujeres predominantemente. Las sustancias más implicadas son el ácido trans retinoico, la carbamazepina, el litio, la hidralazina, el levonorgestrel etinil estradiol, la minociclina (15), el trimetoprim sulfametoxazol y el factor estimulante de colonias de granulocitos (2, 15).

La mayoría de los casos tienden a la resolución, aunque algunos persisten indefinidamente y pueden ser de muy difícil manejo por el dolor y el trastorno de la piel.

Etiología

La etiología del Síndrome de Sweet es desconocida, pero algunos aspectos clínicos sugieren que puede deberse a una reacción inmunológica de tipo hipersensibilidad a bacterias, virus, o incluso a antígenos tumorales (2, 4, 7).

La mayoría de los pacientes tienen un antecedente de infección del tracto respiratorio superior o amigdalitis que precede a las lesiones de piel por 1 a 3 semanas (10). Se han descrito también infecciones por *Yersinia enterocolitica* (2).

Finalmente, se ha postulado el rol de autoanticuerpos circulantes, complejos inmunes y citocinas, pero sin datos válidos para que esto sea confirmado (11, 17).

Clínica

- **En la piel** las lesiones típicas son pápulas color rojo-azul, placas o nódulos (5).

El edema subepidérmico masivo, algunas veces produce una apariencia vesicular, aunque sólida a la palpación (2, 3). También pueden aparecer pústulas en estadíos tardíos (5).

Las pápulas coalescen formando placas anulares (12, 16). Las lesiones son dolorosas y tienden a aumentar de tamaño en días o semanas, y eventualmente se resuelven espontáneamente en cuestión de 1 a 3 meses, pero el 30% presenta recidivas (4). El prurito no es un síntoma característico (11).

La erupción puede aparecer como una lesión única o lesiones múltiples y con una distribución asimétrica. Generalmente se localiza en extremidades superiores, cara y cuello, aunque el tronco y los miembros inferiores pueden estar comprometidos también (6).

Las úlceras y bulas son más comunes en el Síndrome de Sweet asociado a malignidad, son más extensas y generalmente más resistentes al tratamiento (3).

- **En las mucosas** las lesiones orales no son comunes en la forma idiopática pero sí en pacientes con desórdenes hematológicos (2, 8).
- **En cuanto a los síntomas sistémicos** la fiebre puede preceder a las manifestaciones cutáneas por varios días o semanas. La cefalea y el malestar general en grado variable. Al compromiso pulmonar lo caracterizan los infiltrados con cultivo negativo que responden a

glucocorticoides y / o infiltrados neutro-fílicos en la biopsia a pulmón abierto. Además se ha descrito la aparición de neumonía en algunos pacientes (19). En raras ocasiones hay compromiso renal, hepático, pancreático o neurológico (4).

- **Como síntomas oculares pueden presentarse** conjuntivitis y epiescleritis y menos comúnmente hemorragia conjuntival, glaucoma, iritis y congestión ocular (4).
- **Los síntomas musculoesqueléticos son frecuentemente** mialgias, artralgiyas y artritis. Aproximadamente 20-50% presentan una poliartritis aguda auto-limitada que afecta las manos, muñecas, tobillos y rodillas, que ocurre junto a la erupción cutánea (4). Responden a terapia con esteroides. La osteomielitis estéril ha sido descrita en niños (2, 20).

Tal como en la enfermedad de Behçet (8) o en el pioderma gangrenoso (3, 9) es bien conocida la presencia de patergia en el Síndrome de Sweet, descrita como lesiones que ocurren en sitios de trauma menor como picaduras de insectos, venopunciones o escoriaciones menores (3).

Hallazgos de laboratorio

La neutrofilia está típicamente presente en el Síndrome de Sweet idiopático, pero la ausencia de ella en un paciente neutropénico no descarta el diagnóstico. Este hallazgo está por lo general ausente en la biopsia del Síndrome de Sweet asociado a malignidad hematológica. En este tipo de pacientes es usual encontrar anemia y trombocitopenia.

La elevación de la velocidad de sedimentación globular ocurre en el 90 al 100% de los pacientes (13, 17), a pesar de la presencia de tumores.

También puede observarse proteinuria, aumento de transaminasas hepáticas y de la fosfatasa alcalina.

Los niveles de C3 y C4 son normales. Los cultivos para bacterias, hongos y patógenos virales tomados de las lesiones cutáneas dan resultados negativos (1, 3).

Histopatología

En la biopsia de piel las principales características histopatológicas son el edema de la dermis papilar y un denso y difuso infiltrado de neutrófilos en la dermis reticular (16). Ver figura 1. Eosinófilos y linfocitos ocasionales (14). La leucocitoclasia y la cariorrexis son comunes. Los cambios vasculíticos reales (expansión de la pared de las vénulas post

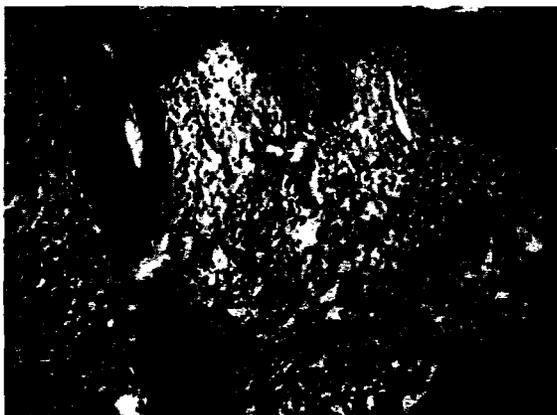


Figura 1. Hallazgos histopatológicos
Se observa el edema característico de la dermis papilar y un infiltrado neutrofílico difuso en la dermis reticular.

– capilares con depósitos de fibrina) están ausentes, aunque pueden presentarse cambios vasculíticos sutiles (7).

La epidermis es normal aunque pueden identificarse hallazgos como espongiosis y formación de pústulas subcorneales en algunos casos (3).

En lesiones nodulares profundas los infiltrados neutrofílicos pueden continuarse al tejido subcutáneo con características de paniculitis septal indistinguible del eritema nodoso (2).

La inmunofluorescencia directa no es útil.

Diagnóstico

Criterios diagnósticos para Síndrome de Sweet idiopático (clásico):

- I. Instauración abrupta de placas o nódulos eritematosos.
- II. Evidencia histopatológica de un infiltrado neutrofílico denso sin evidencia de vasculitis leucocitoclástica.
- III. Fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F).
- IV. Asociación con malignidad hematológica o visceral subyacente, enfermedad inflamatoria o embarazo, o antecedente de infección (o vacunación) de tracto respiratorio superior o gastrointestinal.
- V. Excelente respuesta al tratamiento con glucocorticoides sistémicos o yoduro de potasio.
- VI. Valores anormales de laboratorio (3 de 4): velocidad de sedimentación globular > 20 mm / h; proteína C

reactiva positiva; > 8000 leucocitos;
> 70 % de neutrófilos.

La presencia de ambos criterios mayores (I y II), y dos de los cuatro criterios menores (III, IV, V y VI) son necesarios para establecer el diagnóstico de Síndrome de Sweet idiopático (clásico) (2).

Criterios diagnósticos para Síndrome de Sweet inducido por drogas:

- A. Instauración abrupta de placas o nódulos eritematosos.
- B. Evidencia histopatológica de un infiltrado neutrofilico denso sin evidencia de vasculitis leucocitoclástica.
- C. Fiebre > 38°C (100.4°F).
- D. Relación temporal entre ingestión de medicamentos y el cuadro clínico o recurrencia temporal relatada después de la ingestión.
- E. Relato de resolución temporal de las lesiones después de suspender el fármaco.

Los 5 criterios (A, B, C, D y E) son necesarios para establecer el diagnóstico de Síndrome de Sweet inducido por drogas (2).

Diagnóstico diferencial

- Psoriasis pustular.
- Vasculitis leucocitoclástica.
- Pioderma gangrenoso.
- Dermatitis pustular subcorneal.
- Cualquier dermatosis neutrofilica.
- Eritema multiforme.
- Eritema nodoso.

- Periarteritis nodosa.
- Paniculitis.
- Tromboflebitis.
- Linfangitis.
- Celulitis.
- Sepsis bacteriana.
- Fiebre mediterránea.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Enfermedad de Behçet.
- Granuloma facial (4, 8, 10).

Tratamiento

La consulta con el dermatólogo está indicada para el diagnóstico y evaluación de las causas subyacentes.

El internista es consultado para la evaluación de causas de base igualmente o para enfermedades desencadenantes.

La meta del tratamiento farmacológico es reducir la morbilidad y prevenir las complicaciones.

Aunque síntomas como la fiebre y leucocitosis sugieren un proceso séptico, la dermatosis usualmente persiste con el tratamiento antibiótico.

La pronta mejoría de los síntomas sistémicos y cutáneos se obtiene con glucocorticoides en dosis de 30 a 60 mg diarios de prednisolona, los cuales se disminuyen poco a poco a 10 mg en 4 a 6 semanas. En algunos pacientes el tratamiento prolongado a bajas dosis (10 a 30 mg en días alternados) por 2 ó 3 meses, pueden ser necesarios para suprimir las recurrencias.

Las lesiones localizadas también responden o a glucocorticoides tópicos de alta potencia

(0.05% de propionato de clobetazol) o a glucocorticoides intralesionales (empezando con 3 mg / mL de acetona de triamcinolona) (2).

Adicional a lo anterior, estudios clínicos han demostrado la rápida mejoría de las lesiones usando colchicina (13) o yoduro de potasio (1, 2).

Otros agentes usados individualmente o en combinación con glucocorticoides que han demostrado efectividad en el tratamiento son: clorambucil, clofazimina, ciclofosfamida, ciclosporina, dapsona, indometacina (11), interferón $\alpha 2$, naproxeno y sulfapiridina (2).

Curso y pronóstico

Aunque benigno, el Síndrome de Sweet puede ser signo de malignidad, especialmente hematológica (1 - 4).

Sin tratamiento, la erupción puede persistir por semanas o incluso meses y luego involucionar sin dejar cicatrices.

Entre el 30 y el 50% de los pacientes recurren, en especial los que presentan algún tipo de malignidad, y ocurre tanto en los pacientes con remisión espontánea como en la remisión debida al tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, 36 años. Consulta al Hospital Pablo Tobón Uribe por cuadro de 20 días de evolución que, posterior a escleroterapia para várices en miembros inferiores, comenzó con fiebre subjetiva, y aparición de lesiones papulares

eritematosas múltiples en piernas, que progresaron en forma ascendente, pruriginosas.

A la revisión por sistemas refirió malestar general, astenia, adinamia. No cefalea, no disnea, no síntomas abdominales, no síntomas urinarios, no diarrea.

Antecedentes negativos.

Al examen físico se encontró una paciente alerta, consciente, orientada en las tres esferas. FC = 78, PA = 110 / 70, afebril al tacto.

Cabeza, cuello, tórax, abdomen y neurológico normales. Extremidades sin edemas. Pulsos periféricos presentes.

Piel: pápulas eritematosas, múltiples, confluentes, de distribución asimétrica en ambos brazos, pruriginosas.

Se dio orden de hospitalizar en el servicio de medicina interna con diagnóstico de síndrome febril en estudio.

Durante su primera semana de hospitalización, su evolución fue variable, con remisiones parciales y recaídas del cuadro febril y el exantema. Presentó vómito, cefalea occipital leve, rinorrea y odinofagia que no llevaron a mayores consecuencias, ya que se controlaron con dipirona, metoclopramida y líquidos endovenosos.

Laboratorio 1ª semana:

- Proteína C Reactiva = 30.4.
- Leucocitos = 14100.
- Velocidad de sedimentación Globular = 107.

- Neutrófilos = 80%.
- Hematocrito = 31%.
- Hemoglobina = 8.8.

En su 8º día de hospitalización, al practicársele una placa simple de tórax, se le descubrió un pequeño derrame pleural bilateral, el cual fue enviado para toracentesis guiada por ecografía. El líquido estudiado fue descrito como no complicado, negativo para patógenos incluidas micobacterias, descartando así algún proceso neumónico o TB.

Al 13º día de hospitalización, la paciente se encuentra en regulares condiciones ya que la fiebre y el exantema en tronco y extremidades no mejoran, con el agravante que han aumentado los síntomas constitucionales, haciendo énfasis en mialgias y artralgias en miembros superiores predominantemente. Además edema grado II en rodillas.

Laboratorio 2ª y 3ª semana:

- Proteína C Reactiva = 19.4.
- Leucocitos = 43900.
- Velocidad de sedimentación Globular = 126.
- Neutrófilos = 92%.
- Hematocrito = 28%.
- Hemoglobina = 9.

Fue evaluada por dermatología, quien por medio de biopsia de piel confirma su sospecha de Síndrome de Sweet:

Resultado biopsia de piel: Infiltrado inflamatorio polimorfonuclear neutrófilo superficial y profundo a nivel de la dermis con áreas nodulares de marcado aumento de infiltrado. No hay presencia de vasculitis.

Evaluada por hematooncología, se realiza un aspirado de médula ósea sin complicaciones, que arrojó un diagnóstico de Hiperplasia Mieloide sin evidencia de leucemia, linfoma o carcinoma.

Ya con el diagnóstico de Síndrome de Sweet se inicia tratamiento dirigido con prednisolona 40 mg / día.

Disminuyeron notablemente los signos y síntomas constitucionales y dermatológicos, a excepción de las mialgias y artralgias.

Reumatología intervino al aumentar los síntomas articulares, con dolor y disminución de la fuerza muscular en miembro superior izquierdo a nivel del hombro. Se encontró franca poliartritis en hombros, codo izquierdo, muñecas, articulación interfalángica proximal izquierda y rodillas.

Se inició Celecoxib 200 mg cada 12 horas VO. Mejoró notablemente.

Dada del alta el día 20 de hospitalización con tratamiento (lantadín, naproxeno e hidxicina) y control ambulatorio.

Al 3º día del alta, consulta nuevamente por empeoramiento del cuadro, con fiebre y dolor en senos paranasales maxilares.

Evaluada por reumatología, encontrando además adenopatías cervicales y alteración de pruebas de laboratorio. Mejor del brote cutáneo.

Laboratorio 2ª hospitalización:

- Proteína C Reactiva = 21.6.
- Leucocitos = 13000.
- Velocidad de sedimentación Globular = 87.

- Neutrófilos = 82%.
- Hematocrito = 25%.
- Hemoglobina = 7.5.
- Deshidrogenasa Láctica = 1401.
- Rx tórax = Normal.

Alta al 5º día de hospitalización al haber controlado los síntomas con lantadín, acetaminofén e hidroxicina. Por lo sugestivo del laboratorio hacia una neoplasia linfoproliferativa, se solicitó estudio de ganglio cervical, el cual arrojó un diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin. Recibió para esto quimioterapia, con buena tolerancia y resultados terapéuticos.

DISCUSIÓN

La paciente que se discute presenta un cuadro bastante típico de lo que sería un Síndrome de Sweet clásico, al cumplir con todos sus criterios mayores y menores tales como la instauración abrupta de las lesiones cutáneas, la evidencia histopatológica del infiltrado neutrofilico sin vasculitis, la fiebre (subjetiva en este caso), la asociación con malignidad (linfoma Hodgkin), la respuesta a glucocorticoides y el laboratorio alterado (aumento de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva, leucocitosis y neutrofilia). La ausencia de un antecedente farmacológico descartó inmediatamente un Síndrome de Sweet inducido por drogas.

La localización de las lesiones, sus características, su progresión y el compromiso del estado general corresponden perfectamente a lo citado en la bibliografía, a excepción del prurito, síntoma que no es habitual.

El derrame pleural negativo para patógenos y de fácil resolución con glucocorticoides es perfectamente coincidente con la evolución de la enfermedad.

En el interrogatorio inicial se confirmó la presencia de patergia cuando la paciente refiere el antecedente de la escleroterapia. Este signo común aunque poco específico también orienta el diagnóstico hacia Síndrome de Sweet.

La poliartritis que presentó la paciente merece una mención aparte y un poco más amplia. Aunque coincide con la sintomatología común, resultó algo atípica, pues tuvo una pobre respuesta a la terapia con esteroides, dato que llamó la atención pues es sabido que los síntomas musculoesqueléticos por lo general responden al iniciar el tratamiento.

Así pues, la paciente requirió de tratamiento combinado con AINEs, en este caso, inhibidores de la COX2 para la remisión de su sintomatología. A pesar de ser inusual, la combinación del esteroide con AINEs se ha descrito con excelentes resultados.

Vemos entonces cómo el Síndrome de Sweet requiere tanto de la clínica como de ayudas paraclínicas para su diagnóstico.

Finalmente, consideramos pertinente llamar la atención sobre la estrecha relación existente entre el Síndrome de Sweet y la malignidad especialmente hematológica. Al diagnosticar la enfermedad debe buscarse siempre algún signo o síntoma que sugiera malignidad para cubrir el 20% de los pacientes que la presentan. ■

REFERENCIAS

1. Cohen P, Kurzrock R. Sweet's Syndrome and Malignancy. *Am J Med* 1987; 82: 1220 – 25.
2. Hönigsmann H., Cohen P, Wolff K. Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis (Sweet's Syndrome). En: Freedberg I., et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5. ed. New York : Mc. Graw Hill; 1999. p. 1117 - 23.
3. Boer Alexa. Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis. *eMedicine J* (Publicación periódica en línea), 2001 (Citada Oct 29); 2 (8): 1-11. Disponible en: <http://www.imecine.com>.
4. Klippel John H. Síndrome de Sweet. *Principios de las Enfermedades Reumáticas*. 11. ed. Atlanta : Arthritis Foundation; 2001. p. 418 – 19.
5. Goeslen J., Tabas M. Enfoque del Paciente con Artritis y Enfermedad Cutánea. En: Kelley W, et al. *Medicina Interna Kelley*. Philadelphia : Médica Panamericana; 1990. p. 1164 – 67.
6. Domonkos A., Arnold H., Odom R. Erythema and Urticaria. En: Andrews' Diseases of the Skin. *Clinical Dermatology*. 7. ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1982. p. 161.
7. Barnhill R., Busam K. Vascular Diseases. En: Elder D. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8. ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997. p. 204 – 06.
8. Gaviña M., Núñez R., González J., Botero M., et al. Enfermedad de Behçet. *Med U.P.B.* 2000; 19 (2): 143 – 48.
9. Finberg R. Infections in Patients with Cancer. En: Braunwald E., et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15. ed. New York : Mc. Graw Hill; 2001. p. 549.
10. Moschella S. Diseases of the Peripheral Vessels and their Contents. En: Moschella S., Pillsbury D., Hurley H. *Dermatology*. Philadelphia : W. B. Saunders; 1975. p. 856 – 57.
11. Braverman I. Neutrophilic Dermatoses. En: Braverman I. *Skin Signs of Systemic Disease*. 3. ed. Philadelphia; W. B. Saunders : 1998. p. 528 – 33.
12. Sweet's Syndrome. (Publicación periódica en línea), Versión 1.0. USA: 2001. Disponible en: En: <http://www.dermis.net/doi>.
13. Burrall B. Sweet's Syndrome (Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis). *Derm Online J* (Publicación periódica en línea), 2002 (Citada 2002 Ene 10); 5(1):8. Disponible en: <http://dermatology.cdlib.org/DOJvol5num1/therapy/sweets.html>.
14. Sweet's Síndrome. (Publicación periódica en línea), Versión 1.0. USA: 2001. Disponible en: http://atlas.muni.cz/atl_en/sect_sect_57.html.
15. Delmas C., Andre – Albert J. Minocycline Induced Sweet's Syndrome. A Clinico – Pathologic Poster. AP1199 (Publicación periódica en línea), 1998 (Citada 2001 Dic 27); 17(3):1-5. Disponible en: http://perso.wanadoo.fr/addp/dermatopathologie/anglais/poster_sweet/sweet.htm.
16. Denguezli M. Sweet's Syndrome. (Publicación periódica en línea), versión 1.1. USA: 1996. Disponible en: <http://atlas-dermato.org/atlas/sweetfin.htm>.
17. Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis (Sweet's Syndrome). (Publicación periódica en línea), von den Driesch Peter. Versión 27.11.97. Germany: DermIS; 2002. Disponible en: <http://www.dermis.net/acadermis/lectures/sweets-syndrome/index.htm>.
18. Rapelanoro R. Síndrome de Sweet: Description et revue de littérature. *J Med Ther* (Publicación periódica en línea) 1999 (Citada 2001 Nov 10); 1(1): 12– 14. Disponible en: http://www.refer.mg/madag_ct/rec/jmt/s1old/page11.htm.
19. Thurnheer R. Bronchial Manifestation of Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis (Sweet's Syndrome). *Eur Respir J* (Publicación periódica en línea) 1998 (Citada 2001 Nov 11) 1(11): 978-980. Disponible en: <http://www.personal.u-net.com>.
20. Nurre L., Rabalais G., Callen J. Sweet's Syndrome Associated with Sterile chronic multifocal osteomyelitis. SMA (Publicación periódica en línea) 1996 (Citada 2001 Nov 17) 1(90): 1. Disponible en: <http://www.sma.org/smj/96abderm.htm>.