

# Universitat Autònoma de Barcelona

## Departament de Medicina



Universitat Autònoma de Barcelona

### **Síndrome de Sweet: estudio retrospectivo de 24 pacientes en el área del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia**

## **Trabajo de investigación**

Convocatoria de junio de 2011

**Tania Díaz Corpas**

Directores

Dr. Antoni Castells Rodellas

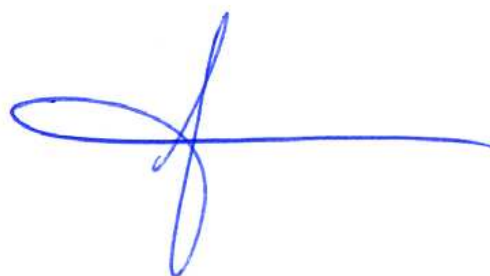
Dra. Amparo Marquina Vila

## **CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Don Antoni Castells Rodellas, profesor emérito de dermatología de la Universidad Autónoma de Barcelona,

HACE CONSTAR,

Que el trabajo titulado “Síndrome de Sweet: estudio retrospectivo de 24 pacientes en el área del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia”, se encuentra en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2010-2011), en la convocatoria de Junio.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a horizontal line with a large loop on the left and a vertical stroke on the right.

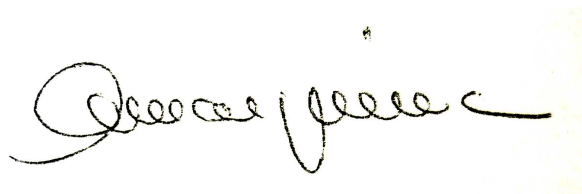
Barcelona, 1 de octubre del dos mil diez

## **CERTIFICADO DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Dra. Amparo Maquina Vila, jefe del servicio de dermatología del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia,

HACE CONSTAR,

Que el trabajo titulado “Síndrome de Sweet: estudio retrospectivo de 24 pacientes en el área del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia”, se encuentra en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2010-2011), en la convocatoria de Junio.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Amparo Maquina Vila', is written over a yellow rectangular stamp or seal.

Valencia, 1 de octubre del dos mil diez

# INDICE

	<i>página</i>
0. TÍTULO Y RESUMEN.....	6
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1 Definición e historia.....	8
1.2 Criterios diagnósticos y clasificación.....	9
1.3 Epidemiología.....	10
1.4 Etiopatogenia.....	11
1.5 Manifestaciones clínicas cutáneas y extracutáneas.....	12
1.6 Categorías del SS.....	15
<i>Idiopático</i> .....	15
<i>Parainflamatorio/parainfeccios</i> .....	15
<i>Paraneoplásico</i> .....	18
<i>Farmacológico</i> .....	21
<i>Asociado al embarazo</i> .....	21
1.7 Histopatología.....	21
1.8 Asociaciones con dermatosis neutrofílicas.....	22
1.9 Formas localizadas y cuadros específicos.....	23
1.10 Tratamiento del SS.....	24
1.11 Diagnóstico diferencial.....	25
2. OBJETIVOS.....	26
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
4. RESULTADOS.....	29
5. DICUSIÓN.....	40

6. CONCLUSIONES.....	47
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	49
8. BIBLIOGRAFÍA.....	50

# Síndrome de Sweet: estudio retrospectivo de 24 pacientes en el área del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia

## RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de Sweet (SS) se ha considerado tradicionalmente la más característica y frecuente de todas las dermatosis neutrofílicas. Sus características clínico-epidemiológicas pueden variar mucho entre sí, lo que dificulta encontrar un mecanismo fisiopatogénico común que pueda explicar esta enfermedad.

Objetivos: evaluar las diferencias clínico-epidemiológicas entre diferentes subgrupos y compararlos con estudios previos. Definir el perfil de los pacientes con SS en la población referida en nuestro estudio.

Material y Métodos: estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de SS en nuestro departamento desde 2001 a 2009. Los criterios de inclusión considerados han sido manifestaciones clínicas junto a histopatología compatibles.

Resultados: 24 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, 13 fueron mujeres y 11 hombres. La distribución por edades es similar en todos los grupos encontrando dos picos en los comprendidos entre 30-39 y los 70-79 años. Respecto a la etiología, en nuestra serie predomina el grupo que incluye los casos infecciosos e inflamatorios. Le sigue el grupo de etiología idiopática, y de los casos paraneoplásicos dos corresponden a neoplasias de órganos sólidos. Un caso fue secundario a la administración de infliximab. Respecto a la localización, los miembros superiores son los más frecuentemente afectados, seguida de miembros inferiores y tronco. La

mayoría de pacientes presentó las típicas lesiones eritematoedematosas, acompañadas en ocasiones de lesiones pseudovesiculosas, ampollas o pustulosas. En todos los casos en que se han determinado Proteína C Reactiva, velocidad de sedimentación globular y fibrinógeno, sus niveles están aumentados.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1.- Definición e historia

El Síndrome de Sweet es una dermatosis neutrofílica que se caracteriza por un conjunto manifestaciones clínicas de gran expresividad que incluyen fiebre, lesiones eritematoedematosas y manifestaciones extracutáneas. Este cuadro se acompaña de alteraciones analíticas características -leucocitosis con neutrofilia- y hallazgos patológicos típicos, aunque no patognomónicos, que consisten fundamentalmente en un denso infiltrado de neutrófilos maduros en la dermis superior. Para su diagnóstico se precisa una correlación clínico-patológica, ya que ni los signos clínicos ni los cambios histológicos de forma aislada son patognomónicos pero contribuyen al diagnóstico de la enfermedad.

Clásicamente esta enfermedad se le ha conocido como “dermatosis aguda febril neutrofílica”<sup>1</sup>, desde que en 1964 el doctor Robert Douglas Sweet publicó en el “British Journal of Dermatology” una serie de observaciones en 8 mujeres que presentaron, en el período entre 1949 y 1964, las cuatro características fundamentales para el diagnóstico de la enfermedad: fiebre, leucocitosis neutrofílica, erupción aguda en forma de placas y/o nódulos eritematosos y edematosos generalizados, y un infiltrado neutrofilico dérmico masivo sin vasculitis.

Desde entonces varios centenares de publicaciones han ido apareciendo sobre el síndrome de Sweet. Así, en 1971 se describió la primera asociación con una neoplasia de órgano sólido subyacente<sup>2</sup> y en 1973 con neoplasias hematológicas<sup>3</sup>. En 1976 Klock et al<sup>4</sup> publican el primer caso pediátrico en un niño de 10 años con



síndrome de Sweet. En la década de los años 80, aparecen las primeras referencias de esta enfermedad asociada al embarazo, sus manifestaciones extracutáneas - caracterizadas por la presencia de infiltrados neutrofilicos en distintos órganos<sup>5, 6-</sup>, y el primer caso asociado a fármacos.

La primera vez que se definieron las bases diagnósticas de esta enfermedad se remonta a 1987, cuando Su y Liu<sup>7</sup> propusieron los criterios que se vienen empleando hasta la actualidad, con discretas modificaciones realizadas por Von der Driesch<sup>8</sup> et al entre 1989 y 1990.

### **1.2.- Criterios diagnósticos y clasificación**

Clínicamente el SS se caracteriza por la aparición brusca de múltiples placas eritematoedematosas, dolorosas, de distribución bilateral pero asimétrica en un paciente febril donde es frecuente encontrar leucocitosis con neutrofilia entre los datos de laboratorio, aunque hoy en día se relaciona más específicamente con el aumento en suero de otros reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el fibrinógeno (ver tabla 1).

TABLA 1. Criterios diagnósticos del SS

<p><b><u>Criterios mayores</u></b></p> <p>Clínico: desarrollo agudo de placas eritematosas o violáceas o nódulos dolorosos o sensibles</p> <p>Histopatológico: infiltración de predominio neutrofílico en la dermis sin vasculitis leucocitoclástica</p> <p><b><u>Criterios menores</u></b></p> <p>Antecedentes de infección del tracto respiratorio superior, infección gastrointestinal o inmunización</p> <p>Fiebre, artralgias o conjuntivitis</p> <p>Asociación con: proceso maligno subyacente, enfermedad inflamatoria o embarazo</p> <p>Marcadores inflamatorios elevados (tres de los cuatro): velocidad de sedimentación globular elevada, proteína C reactiva elevada, leucocitosis periférica, &gt;70% de neutrófilos</p> <p>Buena respuesta a los glucocorticoides sistémicos y no a los antibióticos</p> <p>(Para realizar el diagnóstico se exige el cumplimiento de los 2 criterios mayores y al menos dos de los criterios menores)</p>
--

La histopatología tradicional del SS consiste en una infiltración por neutrófilos en la dermis superficial y media sin vasculitis.

### **1.3.- Epidemiología**

El hecho de que sea un proceso agudo y la variabilidad de las causas y asociaciones del SS conlleva a que no existan datos fehacientes en la población general sobre la incidencia ni la prevalencia de esta entidad<sup>13</sup>. Respecto a la distribución por sexos, ésta se halla influenciada por el factor desencadenante<sup>9, 14</sup>: el predominio femenino es mayor en los casos parainflamatorios, idiopáticos e inducidos

por fármacos, pero no es así en los paraneoplásicos e infantiles, donde predomina el sexo masculino. El SS no tiene predilección racial y puede aparecer a cualquier edad, aunque igual que ocurre con el sexo, esta distribución está también relacionada con el factor desencadenante; así, como el mayor número de casos se encuentran en los subgrupos idiopático y parainflamatorio, la edad media de presentación es entre 20-60 años.

#### **1.4.- Etiopatogenia**

Es desconocida, pero se han postulado varios mecanismos patogénicos<sup>9, 15, 16</sup>: activación de linfocitos T frente a diferentes antígenos o superantígenos–bacterianos, virales o tumorales-, una reacción de hipersensibilidad tipo III o alteraciones en la función de los neutrófilos, pero ninguno de estos tres mecanismo se ha demostrado de manera fehaciente. El predominio femenino en determinadas categorías, su aparición en relación a la toma de anticonceptivos orales y casos asociados al embarazo sugiere la intervención de factores hormonales en su desarrollo.

Así mismo, hoy en día se conoce la contribución de diversas citocinas en la patogenia del SS. Entre ellas, destaca el factor estimulante de colonias de granulocitos<sup>16, 17</sup> (G-CSF), que está implicado en las formas paraneoplásicas, farmacológicas y parainflamatorias. Además, los niveles séricos de G-CSF se encuentran elevados en estos pacientes y se correlacionan con la actividad de la enfermedad. En casos paraneoplásicos que no muestran elevación en suero de esta citocina se ha demostrado mediante inmunohistoquímica expresión de la misma en los cánceres subyacentes<sup>18</sup>.

Otras citocinas implicadas en la patogenia son las interleucinas 1, 2, 3, 6, 8, el interferón gamma y el factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), aunque no se sabe con exactitud la relación entre todas estas citocinas y las células implicadas en esta enfermedad. El hecho de que el SS aparezca sólo en determinados pacientes y algunos casos familiares apoya la teoría de que deba existir cierta predisposición genética, quizá relacionada con determinados antígenos de histocompatibilidad, especialmente con el Bw54<sup>16,19</sup>.

### **1.5.- Manifestaciones clínicas cutáneas y extracutáneas**

Clínicamente el SS se caracteriza por la aparición de lesiones a modo de pápulas/placas eritematoedematosas, entre 1 y 10 cm, de distribución bilateral y asimétrica, dolorosas, que alarman por la brusquedad de la aparición y la intensidad de la sintomatología sistémica acompañante<sup>14,16</sup>. La lesión individual suele ser de color rojo-violáceo con coloración más pálida en el centro por el edema que, si es intenso, puede dar lugar a formas pseudovesiculosas o ampollas verdaderas. Pueden aparecer también lesiones pustulosas y otras formas anulares. Las localizaciones predominantes son la cara, el cuello, la parte superior del tronco, los hombros y las manos, excepto algunos subtipos como el SS subcutáneo que simula un eritema nodoso y al igual que éste, se localiza en las regiones pretibiales. Las mucosas pueden verse afectadas, siendo las más frecuente la ocular (hasta en el 30%) en forma de conjuntivitis o epiescleritis<sup>20</sup> y seguida de lejos la oral, en forma de aftas. En ocasiones se presenta el fenómeno de patergia en estos pacientes, de forma similar como ocurre en otras enfermedades neutrofílicas.

Las alteraciones analíticas son frecuentes en el SS. Clásicamente se ha descrito la leucocitosis neutrofílica como la más frecuente, aunque hay pacientes con biopsia confirmatoria que no presentan leucocitosis. No más de la mitad presenten cifras superiores a los 10.000 células/m<sup>16</sup>.

También es muy frecuente la elevación de los reactantes de fase aguda (VSG, PCR) y alrededor de un tercio presenta un sedimento de orina alterado sin verse claramente afectada la función renal. En los casos paraneoplásicos es frecuente que aparezcan cambios en las otras series hematológicas<sup>12</sup>; puede verse tanto trombocitosis como, más frecuentemente, trombocitopenia, anemia y recuento bajo de neutrófilos, así como también leucocitosis importantes.

La fiebre se ha comprobado que no es tan constante como se pensaba, apareciendo entre un 50-70% de los casos con SS.

Las manifestaciones extracutáneas no son infrecuentes en el SS, revelando que la infiltración neutrofílica puede aparecer en cualquier otra localización, situación que dificulta en ocasiones el diagnóstico. La presencia de afectación articular tiene lugar hasta en el 50%<sup>12</sup> sobretodo en forma de artralgias pauciarticulares y, más infrecuentemente, en forma de artritis seronegativa y no deformantes en articulaciones grandes de miembros inferiores. La infiltración de órganos internos es más infrecuente; ocurre sobretodo en los casos paraneoplásicos y destaca la afectación pulmonar en forma de alveolitis neutrofílica, que clínicamente se manifiesta como tos, disnea o dolor torácico, con la traducción radiológica subyacente. Conlleva un mal pronóstico. El resto de afectaciones sistémicas están recogidas en la tabla 2.

TABLA 2. Manifestaciones extracutáneas del SS

Órgano	Clínica
<b>Pulmón</b>	Alveolitis neutrofílica, derrame pleural, infiltrados radiológicos estériles
<b>Riñón</b>	Insuficiencia renal aguda. Más frecuente proteinuria, hematuria o glomerulonefritis mesangial
<b>Hígado</b>	Poco frecuente. Elevación transaminasas, gamma GT y fosfatasa alcalina
<b>Sistema nervioso central y periférico</b>	Muy poco frecuentes. Muy específicas. Meningitis con neutrofilia en líquido cefalorraquídeo, hemiparesia, polineuropatía periférica y axonal, encefalitis crónica recurrente y aguda, cuadros neuropsiquiátricos complejos
<b>Sistema cardiovascular</b>	Muy raro. Derrames pleuropericárdicos, aortitis aséptica aguda segmentaria, alteraciones valvulares, defectos en la conducción. Más frecuente y mortal en niños.
<b>Intestino</b>	Infiltración intestinal neutrofílica, pancolitis
<b>Hueso</b>	Osteomielitis crónica recurrente, más frecuente en niños
<b>Músculo</b>	Tenosinovitis, miositis, mialgias

El gran afluente de artículos y revisiones sobre este tema nos permite clasificar esta entidad en 5 categorías<sup>9, 10, 11, 12</sup>, en función de las distintas enfermedades asociadas o factores desencadenantes, cuya repercusión es importante a tener en cuenta en lo que respecta al tratamiento del paciente. Las categorías propuestas son:

1. Clásico o idiopático.
2. Parainflamatorio.

3. Paraneoplásico.
4. Farmacológico.
5. Asociado al embarazo.

### **1.6.- Categorías del SS**

#### *Idiopático*

Es el subtipo más frecuente según la gran mayoría de publicaciones y revisiones. Es el que predomina en mujeres de edad media (40-50 años). Nosotros englobamos dentro de este grupo aquellos SS que han aparecido sin causa atribuible aparente, entendiendo por ello infecciones, enfermedades inflamatorias, neoplásicas o de cualquier índole.

#### *Parainflamatorio/parainfeccioso*

En este grupo incluimos los casos que son secundarios a enfermedades infecciosas o inflamatorias.

Dentro de las primeras, las más frecuentes son la faringoamigdalitis estreptocócica, las infecciones intestinales por *Salmonella* y *Yersinia*, y las infecciones respiratorias y vulvovaginales. Es la segunda causa de SS, tras los casos idiopáticos. Las recurrencias de estos pacientes son poco frecuentes, los cuales a menudo precisan tratamiento corticoideo a demás del tratamiento etiológico adecuado. Otros cuadros infecciosos relacionados<sup>9, 14</sup> con el SS vienen recogidos en la tabla 3.

TABLA 3. Cuadros infecciosos relacionados con el Síndrome de Sweet

**Infecciones bacterianas:** Uretro-prostatitis por *Ureaplasma*, infecciones por *Salmonella typhimurium* y *S. enteritidis*, infecciones por *Staphylococcus aureus*, infección por *Chlamydia trachomatis* y *C. pneumoniae*, infección por *Helicobacter pilory*, infección por *Yersinia enterocolitica*, infecciones estreptocócicas, bronquitis por *Pasteurella multocida*, infección urinaria por *Escherichia coli*, rinitis purulenta por meningococo C, borreliosis, sífilis secundaria

**Infecciones por micobacterias:** Lepra, tuberculosis pulmonar, escrofulodermia por *M. fortuitum*, linfadenitis cervical por micobacterias atípicas (*chelonae*, *scrofulaceum*, *avium-intracellulare*), infección sistémica por *M. kansasii* en paciente con leucemia de células peludas, tras vacunación con bacilo de Galmette-Guerin

**Infecciones víricas:** VIH, parotiditis, hepatitis B aguda, hepatitis C, HVH-7, herpes simple, herpes zoster, vacunación de gripe, citomegalovirus

**Infecciones por parásitos:** Neumonía por *Pneumocistis carinii*, toxoplasmosis

**Infecciones por hongos:** Histoplasmosis, coccidioidomicosis, dermatofitosis

Dentro de los casos de SS asociados a enfermedades inflamatorias, las entidades mejor relacionandas son:



- La enfermedad inflamatoria intestinal<sup>12, 21, 22</sup>, donde generalmente los brotes suelen coincidir con reaparición o empeoramiento de las lesiones cutáneas. Es más frecuente su asociación con Enfermedad de Crohn, pudiendo aparecer antes, durante y posterior al cuadro intestinal, y predomina en el sexo femenino. Es habitual su asociación con otras dermatosis reactivas o neutrofílicas, como el pioderma gangrenoso.

- La enfermedad de Behçet<sup>12, 23</sup>, que a veces plantea un importante diagnóstico diferencial, pues en ambas entidades se observan úlceras orales, lesiones cutáneas similares, aumento de reactantes de fase aguda y fenómeno de patergia, aunque la existencia de vasculitis en las lesiones de la enfermedad de Behçet las diferencia de las úlceras y lesiones cutáneas del SS.

- Las enfermedades del tejido conectivo entre las que destaca el lupus en todas sus variantes, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la dermatomiositis y el síndrome de Sjögren.

- La artritis reumatoide.

Otras enfermedades inflamatorias asociadas aparecen recogidas en la tabla 4.

TABLA 4. Enfermedades inflamatorias asociadas al Síndrome de Sweet

**Gastrointestinales:** Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cirrosis criptogenética, colestasis intrahepática, colangitis supurativa, hepatitis

**Tiroideas:** Tiroiditis de Hashimoto, Hashimoto + arteritis de Takayasu, hipotiroidismo, tiroiditis subaguda, enfermedad de Basedow

**Conectivopatías:** Lupus eritematoso, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, dermatomiositis, artritis reumatoide

**Neurológicas:** Encefalitis crónica recurrente, encefalitis aguda, paquimeningitis craneal hipertrófica

**Cardíacas:** Síndrome de Dressler

**Otras:** Enfermedad de Behçet, sarcoidosis, síndrome POEMS, queratitis ulcerativa periférica, espondilitis anquilopoyética, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, linfadenitis necrotizante subaguda, neumonitis intersticial, déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina, nefropatía IgA (enfermedad de Berger), urticaria crónica, psoriasis vulgar, granuloma anular generalizado

### *Paraneoplásico*

Engloba aproximadamente el 10-20% de los casos del SS<sup>9, 10</sup>. Sobretudo se relaciona con neoplasias hematológicas (hasta el 85%) y menos con los tumores sólidos (15%), entre los que predominan los de mama, gastrointestinales y genitourinarios. Es más frecuente que las lesiones cutáneas sean atípicas, pustulosas o necróticas, y cuando aparecen, predominan en el sexo femenino.

Cuando el SS se asocia a neoplasias hematológicas y trastornos mieloproliferativos<sup>12, 24</sup> –recogidos en la tabla 5-, puede preceder en años o solaparse a ellos a veces en forma de brotes recurrentes, de ahí la importancia del seguimiento de estos pacientes, sobretodo si se acompaña de recuento leucocitario anormal, anemia inexplicable, alteraciones en el número de plaquetas o formas inmaduras en la fórmula leucocitaria. Las lesiones cutáneas en estos casos suelen englobarse bajo el término de SS atípico, ya que suelen ser aisladas o en pequeño número, ampollas o incluso ulceradas, simulando un pioderma gangrenoso; son más frecuentes las lesiones en mucosas, el fenómeno de patergia –sobretodo en zonas de venopunción- y hasta en el 50% no hay leucocitosis periférica ni fiebre por la hematopoyesis subyacente ineficaz. El SS asociado a enfermedades neoplásicas hematológicas es un signo de mal pronóstico, sobretodo cuando aparece en el curso de un síndrome mielodisplásico de varios años de evolución o recidiva tras período de inactividad. Es en esos casos cuando debemos prever la transformación blástica en poco tiempo<sup>25</sup>.

TABLA 5. Neoplasias hematológicas asociadas al SS

<p><i>Leucemias agudas</i>                  Leucemia mieloide aguda (la más frecuente), leucemia mielomonocítica aguda, leucemia mieloblástica, leucemia de células peludas, leucemia linfoblástica, leucemia megacarioblástica, eritroleucemia, leucemia cutis</p> <p><i>Leucemias crónicas</i>                  Leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica</p> <p><i>Síndromes displásicos</i>                  Síndrome mielodisplásico, síndrome mielodisplásico, mielofibrosis (metaplasia mieloide), policitemia vera</p> <p><i>Anemias</i>                  Anemia de Fanconi, anemia aplásica, anemia sideroblástica, anemia inclasificable</p> <p><i>Discrasias de células plasmáticas</i>                  Mieloma, gammapatía monoclonal benigna, POEMS</p> <p><i>Linfomas</i>                  Linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano B y T, linfoma T cutáneo</p> <p><i>Otros</i>                  Trombocitemia esencial, trombocitopenia idiopática, criofibrinogenemia, neutropenia congénita, inhibidor adquirido de F-VIII, mutación gen protrombina (G202010A)</p>
--

TABLA 6. Neoplasias sólidas asociadas al SS

<p>Carcinoma genital femenino: ovario, endometrio, cérvix, vagina</p> <p>Carcinoma de mama: adenocarcinoma, canalicular, ductal infiltrante</p> <p>Carcinomas del sistema nefro-urinario: de riñón, carcinoma de vejiga</p> <p>Carcinoma del tracto gastrointestinal: adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de recto, carcinoma gástrico, carcinoma de esófago</p> <p>Carcinoma genital masculino: adenocarcinoma de próstata, teratoma testicular, carcinoma testicular</p> <p>Carcinoma de pulmón: adenocarcinoma, oat cell, epidermoide, granuloma eosinófilo</p> <p>Melanoma de extensión superficial</p> <p>Liposarcoma</p> <p>Carcinoma epidermoide de cavidad oral</p> <p>Timoma</p> <p>Osteosarcoma</p> <p>Carcinoma ORL: amigdalares, tiroides, laringe</p> <p>Carcinoma de origen desconocido</p>
---

Respecto al SS que aparece relacionado con neoplasias sólidas, al igual que con las neoplasias hematológicas, puede aparecer en cualquier momento de la enfermedad así como preceder al diagnóstico, las manifestaciones cutáneas suelen ser también atípicas, los síntomas extracutáneos así como las recurrencias son mas frecuentes, y la ausencia de neutrofilia, de fiebre y la presencia de anemia es habitual

encontrarlas. Hay casos de pacientes con neoplasias malignas múltiples (dos o más neoplasias en un mismo paciente) asociadas también a SS.

### *Farmacológico*

Dentro de todos los fármacos con los que se ha relacionado, el G-CSF<sup>9, 12, 26</sup> es el más implicado en la aparición de SS de esta etiología, seguido por los retinoides, la minociclina, el trimetoprim-sulfametoxazol y los nuevos antineoplásicos inhibidores del crecimiento celular como el bortezomib y el imatinib. Otros fármacos asociados<sup>9, 12</sup> son la hidralazina, carbamacepina, furosemida, diclofenaco, anticonceptivos orales, litio, diazepam, clozapina y algunas vacunas como la del bacilo de Galmette-Guerin, la neumocócica y la de la gripe.

### *Asociado al embarazo*

Hay alrededor de una decena de casos de SS publicados dentro de este subtipo<sup>9, 27</sup>, que constituye el 2% de todos los casos. El SS asociado al embarazo es aquel que aparece por primera vez o de forma recurrente durante la gestación, en ausencia de otros desencadenantes que justifiquen su aparición. Generalmente el cuadro es benigno, con lesiones similares a las que aparecen en la forma idiopática, pero con predilección por parte superior del tronco y cara, que remiten después del parto. Puede aparecer indistintamente en el primer o segundo trimestre y por ahora no se han descrito casos de alteraciones en el desarrollo fetal ni muerte intraútero.

### **1.7.- Histopatología**

La apariencia histopatológica característica<sup>9, 28</sup> es un denso infiltrado de neutrófilos maduros en dermis superficial y media acompañado de intenso edema, que

en las lesiones más evolucionadas se sustituye por un infiltrado linfohistiocitario. Es frecuente observar leucocitoclastia en ausencia de vasculitis, ya que no hay infiltración neutrofílica ni necrosis fibrinoide en las paredes vasculares, aunque sí puede encontrarse extravasación de hematíes y edema de la pared vascular. No obstante hay series publicadas donde hasta en el 29% de los casos encontraron vasculitis<sup>29</sup>, catalogando este fenómeno como un proceso secundario mediado inmunológicamente por las citocinas liberadas por los neutrófilos.

Otros fenómenos que pueden hallarse son pústulas subcórneas y exocitosis de neutrófilos. Requena et al<sup>30</sup> han descrito en el 2005 una nueva variante del SS donde la célula predominante del infiltrado dérmico es el neutrófilo inmaduro, de aspecto indistinguible de los histiocitos, por lo que ha recibido el nombre de SS histiocitoide; en estos casos, es imprescindible la realización de técnicas inmunohistoquímicas para demostrar que son positivos para mieloperoxidasa, elastasa de neutrófilo y/o TIA-1 (antígeno intracelular de célula T 1), marcadores específicos de serie mieloide.

### **1.8.- Asociaciones con dermatosis neutrofílicas**

El SS, el pioderma gangrenoso, la dermatosis pustular subcórnea, la Enfermedad de Behçet, la hidradenitis neutrofílica ecrina y el síndrome de by-pass intestinal son dermatosis neutrofílicas, y todas se caracterizan por un infiltrado de neutrófilos en dermis. Se piensa que es un *continuum* donde la diferencia entre ellos descansa en criterios clínicos, pues en ocasiones diferenciar un SS de un síndrome de Behçet o de un pioderma gangrenoso vesículo-pustuloso es realmente complicado. Además, no es infrecuente encontrar en un mismo paciente dos dermatosis

neutrófilicas diferentes, como el SS acompañando a una hidradenitis neutrófila o a un pioderma gangrenoso.

### **1.9.- Formas localizadas y cuadros específicos**

Hoy en día la tendencia es a considerar tanto la dermatosis neutrófila del dorso de las manos como la forma localizada facial como variantes del SS. Hay una entidad conocida como dermatosis neutrófila crónica recurrente<sup>31</sup>, desglosada del SS clásico, que se caracteriza por lesiones eritematoedematosas similares a las del SS pero con una evolución que cursa crónicamente a brotes y con ausencia de neutrofilia, fiebre y manifestaciones extracutáneas.

Hay una subvariante de SS donde el infiltrado neutrófilico se localiza en tejido celular en forma de paniculitis neutrófila habitualmente lobulillar, pero también puede ser septal o mixto. Se denomina SS subcutáneo y clínicamente se caracteriza por la presencia de placas y/o nódulos dolorosos que pueden aparecer en cualquier localización, pero con frecuencia afecta a extremidades inferiores. En estos casos, es realmente difícil su diferenciación del eritema nodoso (EN), asociación que por otra parte, no es infrecuente y está bien establecida (el EN aparece hasta en un 30% de los pacientes con SS). Ambas entidades pueden aparecer simultáneamente o en brotes separados, suelen ser reactivas a estímulos comunes y responden a los mismos tratamientos<sup>32, 33</sup>. Ante toda lesión nodular, dolorosa localizada en miembros inferiores en un paciente diagnosticado de SS es absolutamente indispensable practicar una biopsia para un diagnóstico correcto.

## 1.10.- Tratamiento del SS

Las opciones terapéuticas que constituyen la primera línea son los glucocorticoides orales, el yoduro potásico y la colchicina, siendo de elección los primeros. De hecho, la rápida respuesta clínica a la administración de corticoesteroides constituye uno de los criterios diagnósticos del SS. La dosis habitual es de 1 mg/kg/día, disminuyendo paulatinamente durante 3-6 semanas, aunque hasta en un 30% la sintomatología reaparece tras la suspensión. Sin embargo un 10% mantienen un curso crónico con recurrencias a partir del primer año del primer brote<sup>34</sup>.<sup>35</sup>. No obstante, las recidivas también responden a la reintroducción de los corticoesteroides.

El yoduro potásico puede ser tan eficaz como los glucocorticoides, con dosis de 300 mg cada 8 horas, aunque hay que considerar sus efectos secundarios tiroideos y la vasculitis. La colchicina también puede emplearse con buena respuesta hasta en el 90% de los pacientes a dosis de 0.5 mg/8 horas, teniendo en cuenta en su elección sus reacciones adversas sobre el aparato digestivo<sup>9</sup>.

Otros fármacos que han obtenido respuesta y se consideran de segunda línea son los antiinflamatorios no esteroideos (indometacina y naproxeno), las tetraciclinas (doxiciclina y minociclina), la dapsona, la clofazimina y la ciclosporina. No obstante, siempre ha de tenerse en cuenta el perfil del paciente (sobretudo en ancianos, polimedicados o con intolerancias medicamentosas) y elegir el fármaco más efectivo y con menor toxicidad. En los casos que el SS se asocie a otro proceso de etiología conocida infecciosa, inflamatoria o neoplásica, es necesario e importante tratarla



convenientemente. Si el SS se considera de causa farmacológica, la primera actitud es retirar el fármaco implicado.

### **1.11 Diagnóstico diferencial**

Debe diferenciarse de otras dermatosis con características clínicas similares como:

1. Eritema exudativo multiforme.
2. Toxicodermias.
3. Erisipela (sobretudo en de la forma localizada facial del SS).
4. Lesiones cutáneas de le enfermedad de Behçet.
5. Eritema nodoso.
6. Otras dermatosis neutrofílicas descritas en otros apartados.

## 2. OBJETIVOS

Evaluar las diferencias en cuanto a la etiología, sintomatología asociada, factores desencadenantes, sexo, edad de presentación, época del año, duración de la enfermedad, rebrotes, tratamiento y alteraciones en los parámetros de laboratorio entre diferentes subgrupos y compararlos con estudios previos similares. Definir el perfil de los pacientes con síndrome de Sweet de la población referida en nuestro estudio.

## 3. MATERIAL Y METODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo de los pacientes atendidos, durante 9 años, concretamente en el periodo 2001 a 2009, en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Dr. Peset de la Comunidad Valencia, España, con un área poblacional de 379.000 habitantes. Se han incluido un total de 24 pacientes con síndrome de Sweet, los cuales cumplen dos criterios mayores (clínica compatible e histología) y al menos dos menores.

Hemos utilizado para la recogida y el análisis de los datos los programas Microsoft® office Excel 2007 y el SPSS® versión 17.

Se han revisado de forma exhaustiva las historias clínicas y hemos elaborado una ficha de recogida de datos que nos ha permitido conocer las características personales: sexo y edad (esta variable se ha reagrupado en individuos entre 20-29 años, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 y 70-79 años). La etiología se ha reagrupado en etiología idiopática, infecciosa/inflamatoria, neoplásica y farmacológica.

Los datos clínicos que hemos recogido han sido la presencia o no de fiebre, artralgia, afectación ocular y afectación de mucosa oral. Con respecto al tratamiento, lo hemos reagrupado en:

1. Corticoides: tópicos y/o sistémicos.
2. Sintomático.
3. Sin tratamiento.

La localización cutánea de las lesiones (miembros inferiores, miembros superiores, tronco, cara y cuello y dorso de manos) las hemos valorado en función de la frecuencia de cada zona afectada (frecuencia absoluta) y en relación al total de estas (frecuencia relativa), así como también la morfología de las lesiones (eritematoedematosas, vesiculosas o ampollas y pustulosas).

Se han estudiado los datos de laboratorio de los pacientes en cada uno de los grupos etiológicos, concretamente el número de leucocitos/mm<sup>3</sup>, los neutrófilos -en forma de % del total de la fórmula leucocitaria-, los niveles de fibrinógeno en mg/dl, la velocidad de sedimentación globular (VSG) en mm/h y proteína C reactiva (PCR) en mg/dl. Hemos calculado la fuerza de asociación entre los niveles de VSG, PCR y fibrinógeno con los niveles de leucocitos calculando el coeficiente de correlación de Pearson.

También se ha tenido en cuenta los días transcurridos desde que aparecieron las manifestaciones clínicas hasta su desaparición y/o no ha presentado ninguna recurrencia de la enfermedad tras suspender tratamiento-, también reagrupado en función del grupo etiológico.

Se ha estudiado el mes del año en que se ha diagnosticado el cuadro clínico - fecha en que nos ha consultado el paciente-, y se ha agrupado según etiología.

Se ha realizado un análisis estadístico de frecuencias absolutas y relativas realizándose un análisis univariante en la que hemos comparado las proporciones de las variables estudiadas. Dada la frecuencia de la muestra estudiada se han realizado comparación de proporciones mediante test de Chi-cuadrado y Mc-Nemar, y para la comparación de variables cuantitativas continuas se ha empleado el test Mann-Whitney. En las variables cuantitativas se ha valorado la normalidad de la distribución y se ha utilizado para su descripción la mediana y el rango -valor mínimo y máximo-, y para valorar la relación entre las variables el test de ANOVA y el coeficiente de correlación de Pearson. Hemos considerado diferencias estadísticamente significativas cuando los valores de p han sido inferiores a 0.05.

## 4. RESULTADOS

Los datos personales y clínicos de los 24 pacientes estudiados quedan reflejados en la tabla 7, observando que el 54.2% son mujeres, no mostrando diferencias estadísticamente significativas, tampoco respecto a la edad. La media de edad en los hombres es 56.45 +/- 18.40 y en las mujeres 52.00 +/- 18.68 ( $p=0.564$ ). La edad más frecuente y con mayor número de pacientes en nuestro estudio fue el de 70-79 años.

La asociación del SS con una etiología infecciosa/inflamatoria es el más frecuente mostrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.002$ ).

Con respecto a las manifestaciones clínicas, el 81.3% presentó fiebre ( $p=0.007$ ), el 29.2% artralgia ( $p=0.003$ ), el 4.1% afectación ocular ( $p=0.001$ ) y el 8.3% afectación de la mucosa oral ( $p=0.001$ ).

Referente al tratamiento, en un 66.6% (16 pacientes) se pautó corticoterapia ( $p=0.002$ ). De ellos, 12 pacientes fueron tratados con corticoides sistémicos y 4 con tópicos.

En la tabla 8 podemos observar la zona de afectación y morfología de las lesiones de los pacientes, expresado en porcentajes. La localización cutánea más frecuentemente afectada son los miembros superiores (hasta en el 66.6%), seguido de los miembros inferiores y tronco en igualdad de afectación (54.4%); las localizaciones menos frecuentes son cara y cuello (16.7%) y dorso de manos (12.8%). La morfología más encontrada son las típicas lesiones eritematoedermatosas con un 91.7%; un

45.8% mostró lesiones pseudovesiculosas o ampollosas y sólo un 20.8% presentaba formas pustulosas.

En la tabla 9 observamos que los pacientes del grupo de etiología neoplásica fueron los que sufrieron mayor retardo en la remisión de los signos y síntomas y en el cese de recurrencias. También se observó un retraso en la desaparición de las lesiones los del SS idiopático. Al contrario, el grupo de etiología infecciosa/inflamatoria fueron los que más rápidamente llegaron a la resolución de la enfermedad, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.042$ ).

La tabla 10 muestra que en los grupos de edad de 30 a 49 años predominan las causas idiopáticas e infecciosas/inflamatorias, mientras que en los grupos de edad de 60 a 79 años las etiologías se igualan, apareciendo como grupo importante el SS secundario a neoplasia, afectando a individuos de edad mas avanzada.

En la tabla 11 observamos que hay una correlación positiva muy débil entre los niveles de VSG y leucocitos (+0,198), y entre los niveles de PCR y leucocitos (+0.198). Los niveles de fibrinógeno y leucocitos son variables independientes (-0,034).

Tabla 7.- Características personales y clínicas de los pacientes con Sd. de Sweet estudiados.

			N	Fr (%)	p-value <sup>a</sup>
Características Personales	Sexo	Hombre	11	45,8	0.563
		Mujer	13	54,2	
	Edad (años)	20-29	2	8,3	0.440
		30-39	5	20,8	
		40-49	3	12,5	
		50-59	4	16,7	
		60-69	3	12,5	
		70-79	7	29,2	
	Etiología	Idiopático	7	30,4	0.002
		Neoplásico	4	16,7	
Farmacológico <sup>&amp;</sup>		1	4,2		
Enfermedades infecciosas/inflamatorias		12	50,0		
Clínica	Fiebre	Si	13	81,3	0.007
		No	3	18,8	
	Artralgia	Si	7	29,2	0.003
		No	17	70,8	
	Afectación ocular	Si	1	4,2	0.001
		No	23	95,8	
	Afectación mucosa oral	Si	2	8,3	0.001
		No	22	91,7	
Tratamiento	Nada	6	25,0	0.002	
	Corticoides	16	66,6		
	Corticoides tópicos <sup>b</sup>	4	16,6		
	Corticoides vía Oral	12	50,0		
	Sintomático	2	8,3		

<sup>a</sup>Test de Chi-cuadrado.

<sup>&</sup>INFLIXIMAB.

<sup>b</sup>Dipropionato de betametasona 0.5 mg + sulfato de gentamicina 1 mg.

Tabla 8.- Zona de afectación y morfología de las lesiones de los pacientes con Sd. de Sweet.

<b>Zona de Afectación (localización anatómica)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Miembros inferiores: 11 de los 24 pacientes	54.8
Miembros superiores: 16 de los 24 pacientes	66.6
Tronco: 11 de los 24	54.8
Cara y cuello: 4 de los 24	16.7
Dorso de manos: 5 de los 24	20.8
<b>Morfología de lesiones</b>	
Eritematoedematosas: 22 de los 24 pacientes	91.7
Vesiculosas, ampollosas o pseudovesiculosas: 11 de los 24 pacientes	45.8
Pustulosas: 5 de los 24 pacientes	20.8



Tabla 9.- Parámetros de laboratorio y duración de la clínica en función del grupo etiológico

<b>Etiología</b>		<b>Leucocitos</b>	<b>Neutrófilos</b>	<b>Fibrinógeno</b>	<b>VSG</b>	<b>PCR</b>	<b>Duración de la clínica (días)</b>
Idiopático	Mediana	8600	77,1	733,5	58,5	11,6	30
	Mínimo	4700	44	693	38	11,6	21
	Máximo	19000	88	774	79	11,6	75
Parainfeccioso/ Parainflamatorio	Mediana	12200	74,6	846,5	94	66,85	20
	Mínimo	7000	64	455	50	12,4	7
	Máximo	22300	87,8	968	116	181	45
Neoplásico	Mediana	7850	71,1	661	58	50	52,5
	Mínimo	3200	13,6	567	10	50	15
	Máximo	35500	86	755	70	50	90
Total	Mediana	9900	74,6	745,5	64	38	30
	Mínimo	3200	13,6	455	10	11,6	7
	Máximo	35500	88	968	116	181	90
p-value ANOVA test		0,759	0,443	0,796	0,361	0,735	0,042

Tabla 10.- Características de los pacientes por grupos etiológicos.

		Grupos Etiológicos					
			Idiopático	Infeccioso/Inflamatorio	Neoplásico	Farmacológico	Total
sexo	H	N	3	5	2	1	11
		%	27,30%	45,50%	18,20%	9,10%	100,00%
	M	N	4	7	2	0	13
		%	30,80%	53,80%	15,40%	0,00%	100,00%
Total		N	7	12	4	1	24
		%	29,20%	50,00%	16,70%	4,20%	100,00%
Grupos de edad	20-29	N	0	2	0	0	2
		%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%
	30-39	N	2	3	0	0	5
		%	40,00%	60,00%	0,00%	0,00%	100,00%
	40-49	N	1	2	0	0	3
		%	33,30%	66,70%	0,00%	0,00%	100,00%
	50-59	N	1	1	1	1	4
		%	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%	100,00%
	60-69	N	1	1	1	0	3
		%	33,30%	33,30%	33,30%	0,00%	100,00%
	70-79	N	2	3	2	0	7
		%	28,60%	42,90%	28,60%	0,00%	100,00%
Total		N	7	12	4	1	24
		%	29,20%	50,00%	16,70%	4,20%	100,00%
Fiebre	Si	N	4	6	3	0	13
		%	30,76%	46,15%	23,07%	0	100%
	No	N	1	1	0	1	3
		%	33,33%	33,33%	0	33,33%	100%
Total		N	5	7	3	1	16
		%	31,25%	43,75%	18,75%	6,25%	100%

Tabla 11.- Correlación entre los niveles de VSG, PCR y Fibrinógeno con los niveles de leucocitos.

Correlaciones		Leucocitos
VSG	Correlación de Pearson	0,198
	Sig. (bilateral)	0,638
	N	8
PCR	Correlación de Pearson	0,198
	Sig. (bilateral)	0,706
	N	6
Fibrinógeno	Correlación de Pearson	-0,034
	Sig. (bilateral)	0,935
	N	8

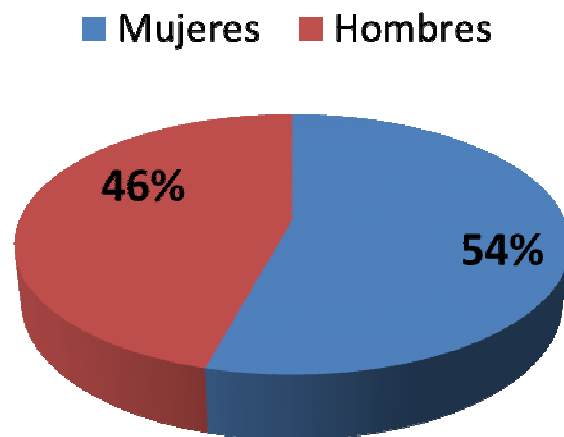


Gráfico 1. Distribución del SS por sexos (p=0.563)

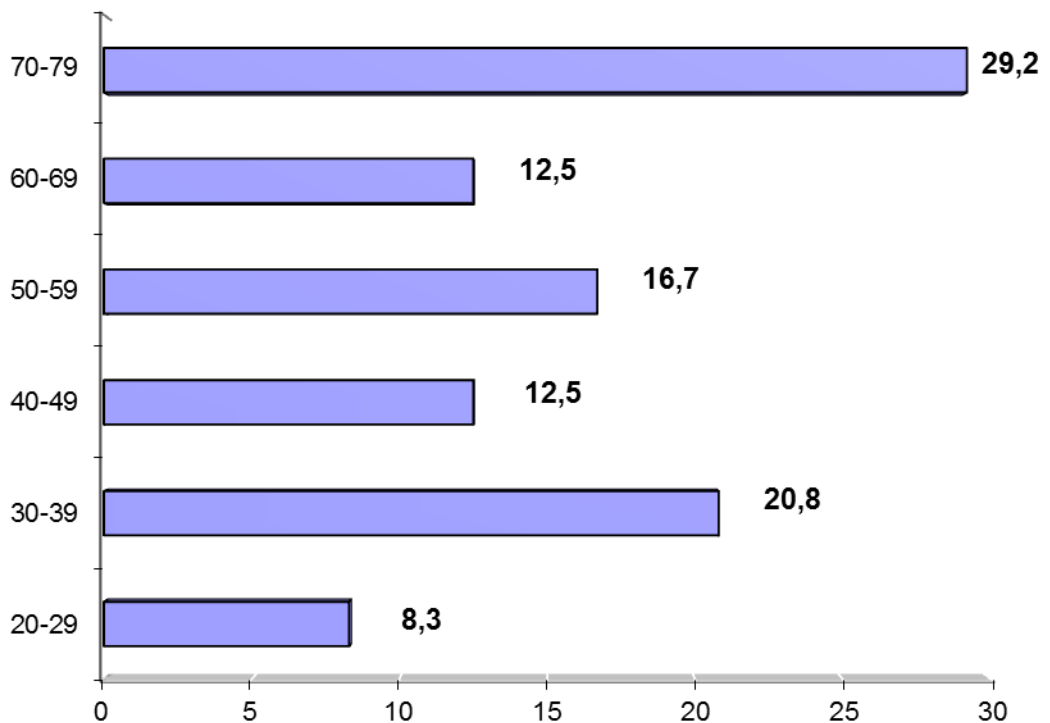


Gráfico 2. Distribución del SS entre los diferentes grupos de edad (p=0.44)

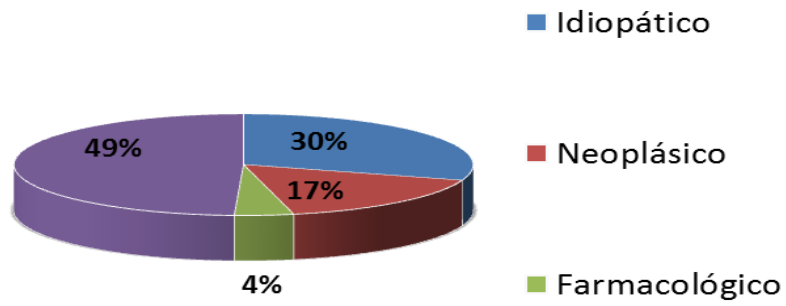


Gráfico 3. Etiología síndrome de Sweet (p=0.002)

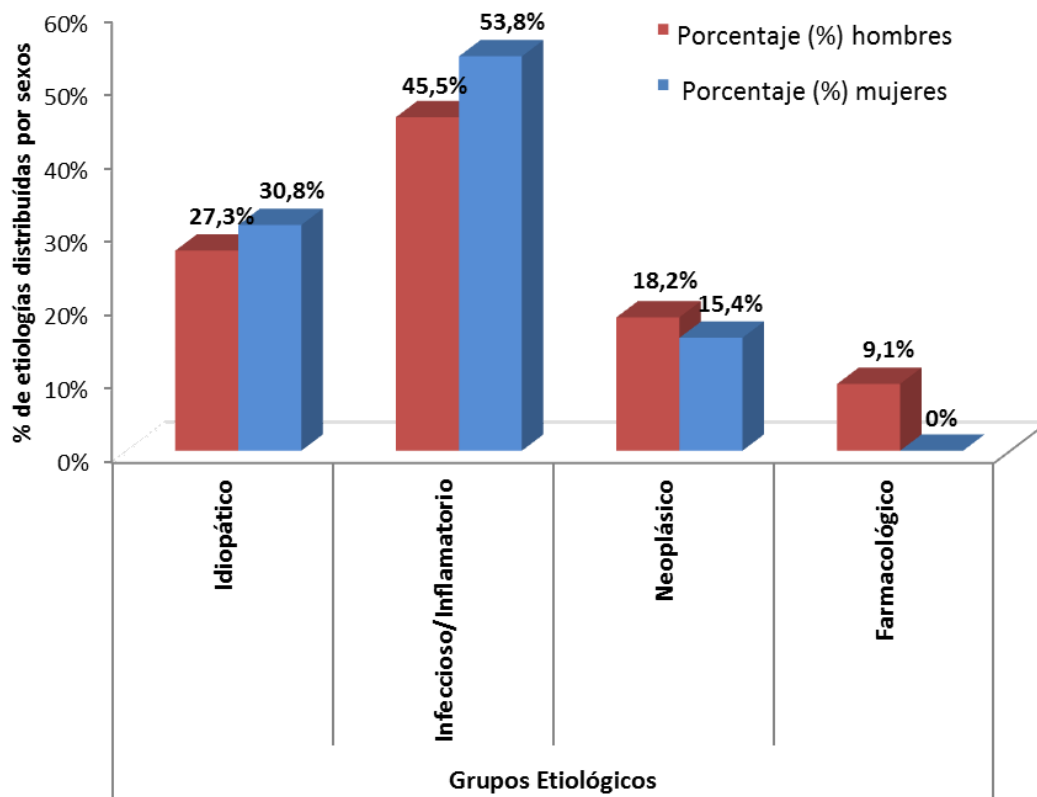
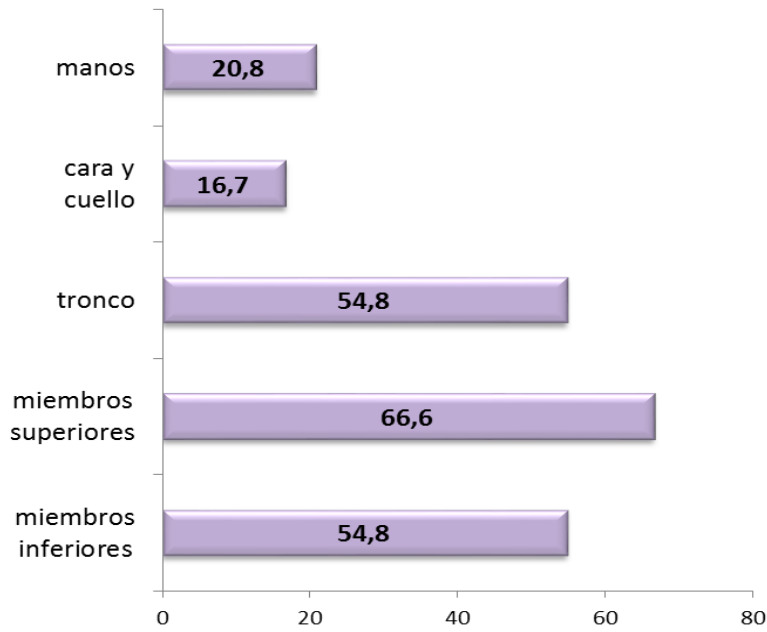
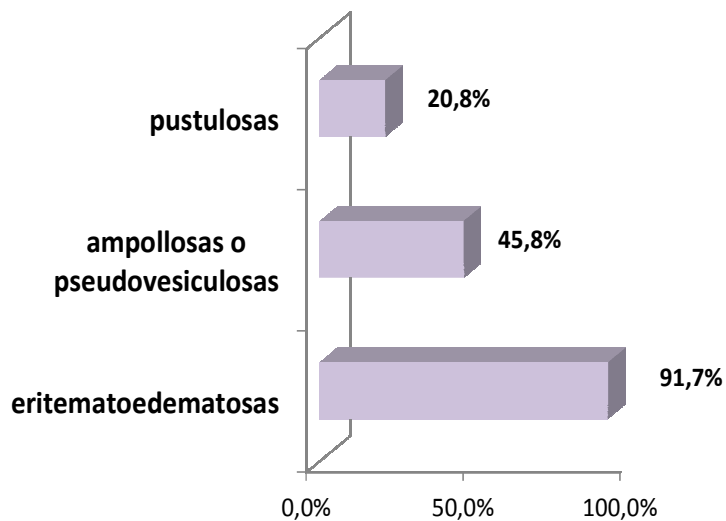


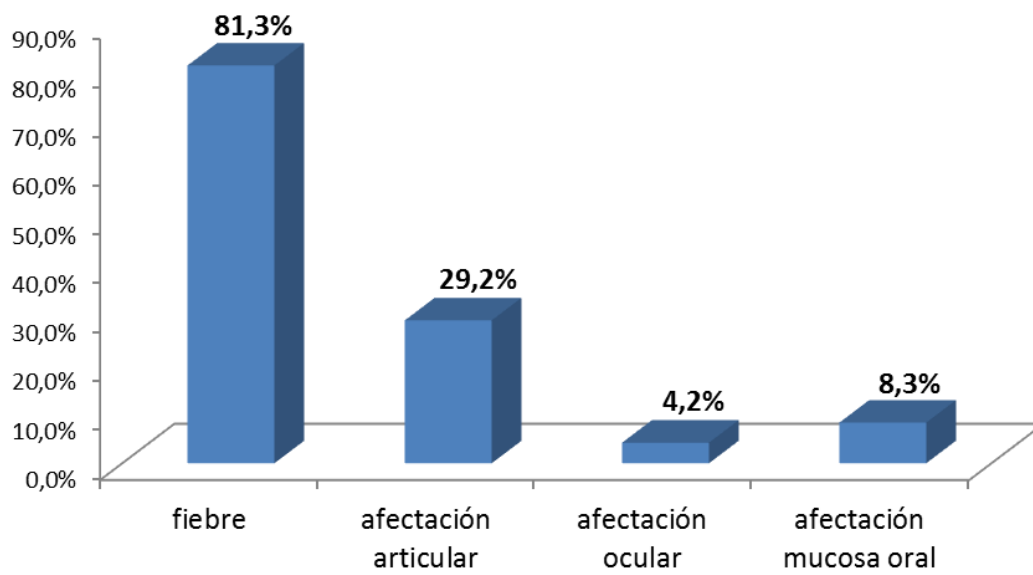
Gráfico 4. Distribución de la etiología del síndrome de Sweet por sexos



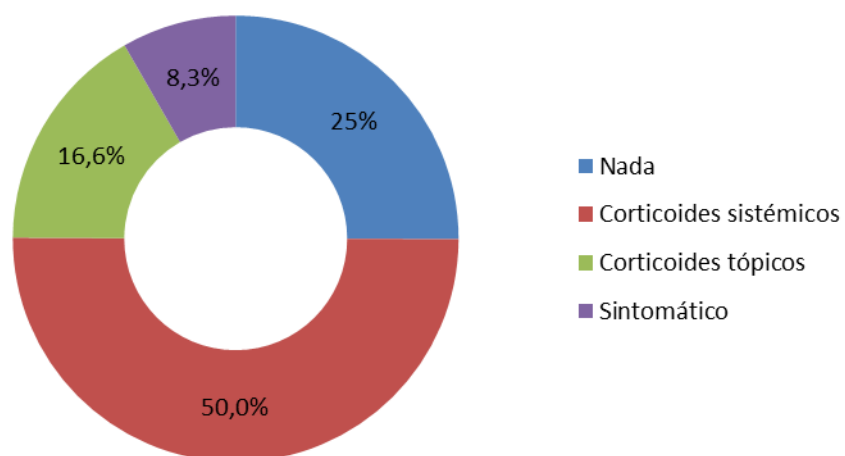
**Gráfico 5. Porcentaje (%) de afectación según localización**



**Gráfico 6. Morfología de las lesiones**



**Gráfico 7. Distribución de las manifestaciones clínicas en los pacientes con síndrome de Sweet (p=0.001)**



**Gráfico 8. Tratamiento (p=0.002)**

## 5. DISCUSIÓN

Hemos realizado un estudio retrospectivo de una serie de 24 casos diagnosticados de Síndrome de Sweet en nuestro departamento desde 2001 a 2009, ambos incluidos, en un Hospital terciario de la Comunidad Valencia, España, con un área poblacional de 379.000 habitantes. Los criterios de inclusión considerados han sido una clínica compatible junto a histopatología diagnóstica de esta enfermedad. Nuestros resultados han sido comparados con los de otras series publicadas de pacientes con SS<sup>35-37,39-41</sup>, con algunas diferencias.

La diferencia por sexos publicada en otras series no es tan evidente en la nuestra, ya que tan sólo el 54% son mujeres (gráfico 1), llegando a ser en otras series hasta el 88%<sup>36, 37</sup>; esta diferencia puede ser explicada porque el grupo de etiología idiopática, que habitualmente es el que engloba a un mayor número de pacientes femeninos, es mucho menor en nuestro estudio, posiblemente porque se ha realizado una historia clínica detallada acompañada de exámenes que nos han permitido encasillarlos dentro de alguno de los grupos de etiología conocida.

La distribución por edades es similar en todos los grupos encontrando dos picos en los comprendidos entre 30-39 y los 70-79 años, similar a otras series publicadas<sup>36</sup> (gráfico 2).

Respecto a la etiología (ver gráfico 3 y 4), en nuestra serie predomina con un 50% de los pacientes el grupo que incluye los casos infecciosos e inflamatorios (subgrupo parainflamatorio), que supera el 16% que habitualmente se le atribuye en la literatura; sin embargo, el grupo que recoge los casos idiopáticos es del 29%, muy



inferior al 70% referido en otras publicaciones<sup>8, 9, 12</sup>. Es posible que esta diferencia en los porcentajes se deba a que los protocolos para el diagnóstico obligan a realizar una amplia batería de pruebas complementarias –serologías infecciosas, radiografía de tórax, niveles de autoanticuerpos y marcadores tumorales, entre otras- en todos los pacientes con sospecha clínica de Síndrome de Sweet, lo que permite relacionar más casos con diversas etiologías o asociaciones en detrimento de los idiopáticos. Por otra parte al separar los casos secundarios a un proceso infeccioso del grupo de etiología idiopática, hecho que en algunos artículos revisados no ocurre, contribuiría a disminuir los pacientes del grupo de etiología idiopática.

En el subgrupo idiopático destacamos dos casos que hemos incluido, pese al hallazgo de alteraciones hematológicas y serológicas inespecíficas, ya que no se ha encontrado asociación clara con ninguna de las etiologías factibles, a saber, el de una mujer de 31 años con anemia ferropénica y antígeno carcinoso 19.9 muy elevado (CA 19.9), donde no hallamos patología tumoral subyacente por el momento, y una mujer de 49 años con anticuerpos antinucleares positivos mantenidos sin otra manifestación clínica asociada.

En el subgrupo de etiología infecciosa hemos observado la asociación con diversas infecciones como:

1. Mujer de 33 años con mononucleosis infecciosa.
2. Varón de 28 años con infección por mycoplasma.
3. Mujer de 77 años con serología positiva para virus de la hepatitis C con alta carga viral (infección desconocida por la paciente).

4. Mujer de 33 años con amigdalitis purulenta la cual que tenía antecedentes de episodios de eritema nodoso con relación a infecciones respiratorias (confirmado con biopsia de las lesiones).

El resto de casos con enfermedades infecciosas lo fueron por cuadros inespecíficos con afectación de vías respiratorias altas. Sólo hemos encontrado predominio estacional de los casos de SS que se asocian a procesos infecciosos de vías respiratorias altas, siendo éste en los meses de invierno, aunque una serie portuguesa<sup>37</sup> destacó un pico estacional en otoño de este subgrupo, hecho puede ser justificado por las diferencias climáticas puesto que se han comprobado cambios en la temperatura ambiental de acuerdo con las situaciones geográficas entre la zona ESTE, mediterránea y la OESTE de Portugal. En nuestra zona (clima mediterráneo) las temperaturas en invierno son muy suaves, y serían superponibles a los meses de otoño de otras aquellas regiones.

En cuanto a los casos asociados a enfermedades inflamatorias, incluimos el de una mujer de 44 años asociado a lupus cutáneo subagudo, un hombre de 56 años con historia de 20 años de evolución de enfermedad inflamatoria intestinal subtipo colitis ulcerosa (CU), que en uno de los brotes presentó el cuadro compatible con SS, y un hombre de 29 años con historia previa de hidrosadenitis resistente a múltiples tratamientos. En el caso del paciente con CU la aparición del SS coincidió con un empeoramiento de su enfermedad de base, en el que las lesiones cutáneas mejoraron concomitantemente al controlar este brote. El paciente afectado de hidrosadenitis crónica presentó lesiones cutáneas tipo eritema multiforme minor-like, que al principio plantearon dudas, pero que la biopsia confirmó que se trataba de un SS. Este paciente

presentó dos brotes de lesiones cutáneas separados en un mes; el primero de ellos tras una complicación asociada a un cuadro leve de infección de vías respiratorias altas, y el segundo sin causa atribuible –inespecífico-. Creemos que la aparición del cuadro cutáneo compatible con el SS en estos pacientes responde tanto a un ambiente autoinmunitario hostil junto a, en el caso del paciente con hidrosadenitis, una infiltración neutrofílica que se extiende también a dermis, constituyendo un “espectro continuo” de afectación neutrofílica, como se ha comentado ya en la introducción, siendo frecuente la asociación entre estas entidades (*apartado 1.8*).

Respecto al conjunto que incluye los casos paraneoplásicos, nuestros resultados son similares a los porcentajes atribuidos en la literatura (nosotros presentamos el 16%, siendo generalmente atribuido a este subgrupo entre el 10 y el 20% de los casos de SS<sup>8, 9, 12</sup>). Alrededor de un 15% de los SS paraneoplásicos se asocian a tumores sólidos, aunque en nuestro caso es del 50%, dos de los cuatro casos: una mujer de 64 años que desarrolló el SS tres años después de haber sido diagnosticada de hepatocarcinoma, falleciendo 8 meses después, y otra mujer de 77 años que 5 años atrás fue diagnosticada de neoplasia ileal para la cual se negó a recibir tratamiento, falleciendo a los 11 meses del diagnóstico del SS. Respecto a los dos casos paraneoplásicos asociados a trastornos hematológicos, uno de ellos –un varón de 88 años- debutó con SS dos meses antes del diagnóstico de un síndrome mielodisplásico con citopenia refractaria a tratamiento; el otro caso fue un paciente de 58 años con leucemia linfática crónica de 6 años de evolución en estadio A, que meses antes del comienzo del SS progresó a estadio B con escasa repuesta a tratamiento quimioterápico. No hemos incluido dentro del grupo de SS

paraneoplásicos –pertenece al grupo de los idiopáticos- el caso de un paciente varón de 73 años que tenía como antecedente la exéresis de dos carcinomas epidermoides y que en el momento de la aparición del SS se le diagnosticaron dos melanomas de extensión superficial, ya que en la bibliografía revisada no hemos encontrado suficiente evidencia científica como para reconocer que el cáncer cutáneo pueda formar parte de la etiología neoplásica del SS, aunque sí hemos encontrado alguna referencia que lo asocia<sup>38</sup>. En tres de los cuatro pacientes de este subgrupo paraneoplásico la aparición del SS ha coincidido con un empeoramiento de sus enfermedades neoplásicas de base, falleciendo los pacientes a los pocos meses; en el cuarto caso, el SS precede en un par de meses al diagnóstico de la neoplasia hematológica. Es decir, que el SS, tal y como viene recogido en la literatura, nos ha servido como indicador de mal pronóstico de estos pacientes, lo que ha permitido preveer un cambio de actitud terapéutica en ellos.

Sólo hemos hallado un caso de SS farmacológico, el de un hombre de 51 años asociado a la administración de infliximab, sin encontrar en la bibliografía ni en las bases de datos asociación alguna con este fármaco biológico. En nuestro caso el paciente presentaba artropatía psoriásica, para la que recibía tratamiento con infliximab; tras las dos últimas infusiones del fármaco aparecieron las lesiones y el cuadro compatible con SS, por lo que se tuvo que retirar y sustituir por otro, sin volver a reaparecer la sintomatología posteriormente.

No hemos encontrado en nuestra serie ningún caso de SS asociado al embarazo.

Respecto a la localización anatómica de las lesiones cutáneas existe concordancia con los casos publicados<sup>39, 40</sup>, siendo los miembros superiores los más frecuentemente afectados con un 66%, seguida de miembros inferiores y tronco, ambos con el 45% de los casos. El área cérvico-facial es la menos afectada, presentando un 16% del total (gráfico 5).

En cuanto a la morfología de las lesiones, el 91,6% presentaba las típicas pápulas/placas eritematoedematosas, a diferencia del 61,1% que describen en la serie del H. Gregorio Marañón Fernández-Antón Martínez *et al.* Otras formas clínicas son las pseudovesiculosas o ampollosas, con un 45.8%, y las pustulosas con un 20.8% de los casos (gráfico 6).

En cuanto a los resultados de las pruebas analíticas, sólo en el 50% de los hemogramas realizados hemos encontrado cifras superiores de 10.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, y en 11 casos de los 15 en los que se han determinado el porcentaje de neutrófilos, éste es mayor del 70%. Si nos detenemos en los casos de SS asociados a neoplasias, observamos que el varón de 82 años con síndrome mielodispásico presenta una tricitopenia con cifras de leucocitos de 3.200/mm<sup>3</sup>, la mujer de 64 años con hepatocarcinoma una citopenia de la serie blanca y las plaquetas, y el varón de 58 años con leucemia linfática crónica una leucocitosis de 35.500/mm<sup>3</sup>. Es decir, que en el 75% de los pacientes con SS paraneoplásico hemos encontrado otras alteraciones hematológicas asociadas, tal y como se describe en la literatura. En todos los casos en que se han determinado otros reactantes de fase aguda como Proteína C Reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y

fibrinógeno, éstos están aumentados respecto a las cifras séricas normales, coincidiendo con otras publicaciones<sup>41</sup>.

En cuanto las manifestaciones clínicas (ver gráfico 7), 13 de los 18 pacientes a los que se les determinó la temperatura axilar ésta superó los 37.5°C, 7 pacientes de los 24 presentaban síntomas articulares generalmente en forma de artralgias (29.2%), 1 paciente presentó afectación ocular y 2 pacientes presentaron afectación de mucosa oral en forma de lesiones aftosas, porcentajes que son similares a los de otras series<sup>39</sup>.

Con respecto a la terapéutica del SS, destacamos el uso de los corticoides (ver gráfico 9). En el 50% de los casos se pautaron corticoides orales a dosis comprendidas entre 0.5 y 1 mg/Kg/peso, con una duración variable entre dos semanas y tres meses y medio. Tan sólo en dos de los casos tratados con corticoides orales hubo recurrencias tras interrumpir al tratamiento, lo que constituye el 16.6%, porcentaje inferior al recogido en otras series publicadas<sup>39, 40</sup>. En 4 casos fue suficiente el empleo de corticoides tópicos, a veces en asociación con un antibiótico tópico. En dos casos fueron necesarios fomentos secantes para las lesiones ampollasas. No hemos empleado otros tratamientos sistémicos recogidos en la bibliografía para nuestros casos.

## 6. CONCLUSIONES

1. Se han detectado diferencias cuantitativas de las asociaciones del SS entre los casos publicados y nuestras observaciones. Siendo mayor el número de SS del grupo infeccioso e inflamatorio que del idiopático.
2. En los casos relacionados a neoplasias, la aparición de lesiones del SS ha precedido a una evolución más rápida y agravamiento de su enfermedad, contribuyendo a la importancia del SS como arma pronóstica en estos pacientes
3. Apenas existe diferencia en el número de casos que afectan hombres y mujeres prácticamente es igual, lo que contrasta con los datos de la literatura revisada en la que generalmente predomina en el sexo femenino.
4. La media de edad en los hombres es 56 años y en las mujeres 52. La edad más frecuente y con mayor número de pacientes en nuestro estudio fue el de 70-79 años.
5. Respecto a la sintomatología acompañante, la manifestación clínica más frecuente ha sido la fiebre, seguida de la artralgia, afectación de mucosa oral y por último la afectación ocular, resultados similares a la literatura revisada.
6. La morfología de las lesiones más frecuente ha sido la eritemato-edematosa, y la localización en miembros superiores, seguida de tronco y miembros inferiores.
7. En los parámetros de laboratorio el hallazgo más frecuente ha sido la elevación de los reactantes de fase aguda –VSG, PCR y fibrinógeno-, seguida de la leucocitosis

con desviación a la izquierda. En los casos paraneoplásicos, hemos encontrado además otras alteraciones hematológicas asociadas.

8. En cuanto a la estacionalidad, sólo aquellos casos que se asocian a infección de vías respiratorias altas presentan un predominio en invierno; el resto, no tiene una distribución específica.

9. La persistencia y mayor duración los signos y síntomas de la enfermedad predominaron en el grupo de etiología neoplásica, seguido de los pacientes con SS idiopático. En el grupo inflamatorio la resolución de la sintomatología fue más rápida.

10. El tratamiento de elección en nuestro caso han sido los corticoides sistémicos, generalmente con muy buena respuesta, con excepción de dos pacientes que han presentado recurrencias tras el abandono del tratamiento y han requerido dosis de mantenimiento durante unos meses.

11. Resaltar la importancia de la asociación del SS con enfermedades autoinmunes e inflamatorias, infecciosas, y sobretudo neoplásicas, ya que puede presentarse tanto previamente como a posteriori del diagnóstico de estos cuadros, convirtiéndose en ocasiones en una herramienta predictiva de la evolución y el manejo de estos pacientes, y por lo tanto, con interés pronóstico y terapéutico.

12. Creemos que son necesarios más estudios tanto retrospectivos como prospectivos de series de pacientes para poder establecer unas bases fisiopatogénicas claras y así entender mejor esta entidad y su relación con las enfermedades a las que acompaña.



## 7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones del estudio son las siguientes:

1. El tamaño muestral es pequeño dado que esta enfermedad sin ser rara, es poco frecuente y el estudio solo abarca los pacientes observados en 9 años.
2. Al ser un estudio retrospectivo y tratarse de una enfermedad aguda, la clasificación del paciente en un grupo etiológico puede variar, pues la evolución posterior al periodo de estudio considerado se desconoce.
3. Muchas de las variables estudiadas son cualitativas discretas, por lo que hemos manejado estudios no paramétricos para analizar los datos.
4. Creemos que el número total de casos de SS podría ser mayor al registrado, ya que al ser un cuadro agudo y en algunos casos autorresolutivo –aún sin tratamiento- hay pacientes que no consultan al médico o que sólo acuden al medico de atención primaria, por lo que esta enfermedad podría estar infradiagnosticada.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol.* 1964;76:349-56.
2. Shapiro L, Baraf CS, Richheimer LL. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *Arch Dermatol.* 1971;103:81-4.
3. Matta MJ, Malak J, Tabet E, et al. Sweet's syndrome: systemic associations. *Cutis.* 1973;12:561-5.
4. Klock JC, Oken RL. Febrile neutrophilic dermatosis in acute mielogeneous leukemia. *Cancer.* 1976;37:922-7.
5. Lazarus AA, McMillan M, Miramadi A. Pulmonary involment in Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *Chest.* 1986;90:922-924.
6. Baron F, Sybert VP, Andrews RG. Cutaneous and extracutaneous neutrophilic infiltrates (Sweet's syndrome) in three patients with Fanconi anemia. *J Pediatr* 1989;115:726-9.
7. Su WPD, Liu HNH. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis.* 1986;37:167-74.
8. Von der Driesch P, Schegel-Gómez R, Kiesewetter F, Hornstein OP. Sweet's syndrome: clinical spectrum and associated conditions. *Cutis.* 1989;44:193-200.
9. Ginarte M, Toribio J. Síndrome de Sweet. *Med Clin (Barc).* 2009;133(1):31-5.
10. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and cancer. *Clin Dermatol* 1993;11:149-57.

11. Satra K, Zalka A, Cohen PR, Grossman ME. Sweet's syndrome and pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:297-300.
12. Del Pozo J, et al. Síndrome de Sweet y enfermedad sistémica. *Piel*. 2004;19:135-147.
13. Hommel L, Harms M, Saurat JH. The incidence of Sweet's syndrome in Geneva. A retrospective study of 29 cases. *Dermatology*.1993;187:303-5.
14. Cohen PR. Sweet's syndrome- a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007.26;2:34.
15. Requena L. Síndrome de Sweet histiocitoide. En: España A, editor. *Fisiopatología de las enfermedades cutáneas V*. Madrid: Aula Médica; 2007. p.61-108.
16. Ginarte Val M et al. Cuarenta y cinco años del síndrome de Sweet. *Piel*. 2009;24:517-9.
17. Kawakami T, Ohashi S, Kawa Y, Takahama H, Ito M, Soma Y, et al. Elevated serum granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with active phase of sweet syndrome and patients with active Behçet disease: implication in neutrophil apoptosis dysfunction. *Arch Dermatol*. 2004;140:570-4.
18. Shinojima Y, Toma Y, Terui T. Sweet syndrome associated with intrahepatic cholangiocarcinoma producing granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Dermatol*. 2006;154:1103-4.

19. Mizoguchi M, Matsuki K, Mochizuki M, Watanabe R, Ogawa K, Harada S, et al. Human leukocyte antigen in Sweet's syndrome and its relationship to Behçet's disease. *Arch Dermatol.* 1988;124:1069-73.
20. Gottlieb CC, Mishra A, Belliveau D, Green P, Heathcote JG. Ocular involvement in acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome): new cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2008;53:219-26.
21. Rocha-Malheiros AP et al. Sweet Syndrome Associated with Ulcerative Colitis. *Inflam Bowel Dis.* December 2007;13: 1583-1584.
22. Anglada Pintado JC, Michán Doña A, Silva Abad A, Zapata López A, Alcaraz García S, Riande González P, et al. Síndrome de Sweet y enfermedad inflamatoria intestinal. Aportación de un nuevo caso y revisión de la literatura. *An Med Inter* 2002;19:419-32.
23. Cho KH, Shin KS, Sohn SJA, Choi SJ, Lee YS. Behçet's disease with Sweet syndrome like presentation –a report of six cases-. *Clin Exp Dermatol.* 1989;14:20-4.
24. Feliu E, Cervantes F, Ferrando J, Puig S, Mascaró JM, Roazman C. Neutrophilic pustulosis associated with chronic myeloid leukemia: a special form of Sweet's syndrome. *Acta Haematol* 1992;88:154-7.
25. Soppi E, Nousiainen T, Seppa A, Lahtinen R. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in association with myelodysplastic syndromes: a report of three cases and a review of the literature. *Br J Haematol* 1989;73:43-7.

26. Paydas S, Sahin B, Seyrek E, Soylu M, Gonlusen G, Acar A, et al. Sweet's syndrome associated with G-CSF. *Br H Haematol* 1993;85:191-2.
27. Satra K, Zalka A, Cohen PR, Grossman ME. Sweet's syndrome and pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:297-300.
28. Jordaan HF: Acute febrile neutrophilic dermatosis. A histopathological study of 37 patients and a review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 1989;11:99-111.
29. Malone JC, Slone SP, Wills-Frank SP, Fearneyhough PK, Lear SC, Goldsmith J, et al. Vascular inflammation (vasculitis) in Sweet syndrome. A clinicopathologic study of 28 biopsy specimens from 21 patients. *Arch Dermatol*. 2002;138:345-9.
30. Requena L, et al. Histiocytoid Sweet Syndrome. A dermal infiltration of immature Neutrophilic Granulocytes. *Arch Dermatol*. 2005;141:834-42.
31. Cabanillas M, Suárez-Amor O, Sánchez-Aguilar D, Pereiro MM, Toribio J. Dermatitis neutrofílica crónica recurrente: una posible variante en el espectro de las dermatosis neutrofílicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:61-3.
32. Ginarte M, Toribio J. Association of Sweet's syndrome and erythema nodosum. *Arch Dermatol*. 2000;136:673-4.
33. Ginarte M, Toribio J. Sweet syndrome and erythema nodosum: two neutrophilic dermatoses?. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1215-6.
34. Von der Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:535-56.

35. Ginarte M, García-Doval I, Toribio J. Síndrome de Sweet: estudio de 16 casos. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:588-91.
36. Sitjas D, Puig L, Cuatrecasas M, De Morangas JM. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Int J Dermatol* . 1993;32:262-8.
37. Borges da Costa J, et al. Sweet's syndrome: a retrospective study of 42 admitted patients in a Portuguese hospital. *Int J Dermatol*. 2009;48:953-5.
38. Sánchez-Conejo-Mir J, Perez Bernal A, Camacho F. Acute neutrophilic febrile dermatosis (Sweet syndrome) associated with melanoma. *Med Cutan Ibero Lat Am*.1990; 18:155-8.
39. Fernández-Antón Martínez MC, et al. Síndrome de Sweet: estudio retrospectivo de 21 pacientes. *Piel*. 2010;25:369-75.
40. Fett DL, Gibson LE, Su WP. Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:234-40.
41. Anavekar NS, Williams R, Chong AH. Sweet's syndrome in an Australian hospital: A retrospective analysis. *Australas J Dermatol*. 2007; 48:161-164.