

SÍNDROME DE SWEET EN TRICOLEUCEMIA ASOCIADO A FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS

DANIEL DAVOLI, IGNACIO CHAVERO, BERNARDO KANTOR, HERNÁN GARCÍA, IVANA REDIN, ANDRÉS CELENTANO, DOMINGO CERA.

Servicio de Clínica Médica. Hospital de Emergencias "Dr. Clemente Álvarez", Rosario

Resumen

El síndrome de Sweet es una entidad poco frecuente que se caracteriza por la presencia de fiebre, leucocitosis neutrofilica, una erupción cutánea aguda (constituida por placas y/o nódulos eritematosos generalizados), un infiltrado neutrofilico dérmico masivo sin vasculitis y una rápida respuesta al tratamiento con corticosteroides. Actualmente existe una serie de criterios mayores y menores para arribar al diagnóstico. Se lo puede clasificar en varios grupos: clásico o idiopático, parainflamatorio, paraneoplásico, asociado a agentes externos (fármacos, alimentos, radiaciones ionizantes) y gestacional. En 20% de los casos, el síndrome de Sweet se asocia a neoplasias; dentro de éstas, el 85% de los casos corresponde a neoplasias hematológicas y el 15% restante a tumores sólidos. Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de tricoleucemia que realizó quimioterapia con cladribine, posteriormente inició tratamiento con factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF), y una semana después ingresó a nuestro Servicio por un cuadro caracterizado por lesiones cutáneas máculo-papulares generalizadas a predominio de región cervical, región dorsal superior del tórax y manos. Ante la sospecha de síndrome de Sweet, se suspendieron los G-CSF, se inició tratamiento con corticosteroides, y el paciente evolucionó en forma favorable, produciéndose la remisión total de las lesiones en pocos días. Se destaca la importancia de diagnosticar este síndrome, dado que puede ser un marcador de la progresión de la enfermedad de base, sin olvidar también que, sobre todo en pacientes oncológicos, existen diversos fármacos que pueden estar implicados en la aparición de esta entidad, cuya asociación debe considerarse.

Palabras clave: síndrome de Sweet; Factores estimuladores de colonias de granulocitos; Tricoleucemia

SWEET'S SYNDROME ASSOCIATED TO GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTORS IN A PATIENT WITH HAIRY-CELL LEUKEMIA

Summary

Sweet's syndrome is an uncommon entity which is characterized by fever, neutrophilic leukocytosis, a severe skin rash (with generalized plaque and/or erythematous nodules), a dense neutrophilic infiltrate of the dermis without vasculitis, and a rapid response to corticosteroid treatment. At present there are a number of major and minor criteria to make the diagnosis. Sweet's syndrome can be classified into different groups: classical or idiopathic, parainflammatory, paraneoplastic, related to foreign agents (drugs, food, ionizing radiation), and gestational. In 20% of the cases, Sweet's syndrome is associated to neoplasias, 85% of which are related to hematologic neoplasias and the remainder 15% are related to solid tumors. The case presented here involves a male patient with diagnosed hairy-cell leukemia who had cladribine chemotherapy and who then started treatment with granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). A week later, he was admitted to our Service due to a condition characterized by generalized maculopapular skin lesions, mainly in the cervical area, upper back, and hands. Due to suspicion of Sweet's syndrome, treatment with G-CSF was interrupted and corticosteroid treatment was initiated. The patient progressed favorably and, in a few days, complete remission of lesions was observed. The importance of early diagnosis of this syndrome is highlighted, since it could stand as a marker of underlying disease progression. Apart from that, and more specifically in cancer patients, it should be noted that there may be different drugs involved in the onset of this entity, whose possibly causal relationship should be considered.

Key words: Sweet's syndrome; Granulocyte colony-stimulating factor; Hairy-cell leukemia.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 67 años de edad, con antecedentes de tabaquismo, etilismo, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, con diagnóstico reciente de tricoleucemia cursando 18 días post-quimioterapia con cladribina y 8 días de tratamiento con factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF), que ingresó a nuestro servicio por un cuadro de aproximadamente 12 h de evolución caracterizado por lesiones cutáneas máculo-papulares eritemato-violáceas generalizadas a predominio de región cervical, región dorsal superior del tórax y manos, no pruriginosas e indoloras, y petequias de distribución universal a predominio de cara anterior del tronco (ver **Figuras 1 y 2**).

Al examen físico, también se constató tumefacción en muñeca y mano izquierda y una esplenomegalia algo menor que la que presentaba en su internación anterior. Laboratorio de ingreso: Hematocrito 30%, leucocitos $2.300/\text{mm}^3$ (80% neutrófilos, 17% linfocitos), plaquetas $93.000/\text{mm}^3$, eritrosedimentación: 26 mm en la primera hora, glicemia 256 mg/dl, uremia 47 mg/dl, creatinemia 0,9 mg/dl, TGO 26 mUI/ml, TGP 44 mUI/ml, ionograma sérico Na: 135 mEq/l, K: 4,7 mEq/l. Hemocultivos y urocultivo negativos.

Se tomaron muestras de las lesiones máculo-papulares para examen anatomopatológico en las que se informó: a nivel dérmico, un infiltrado perivascular e intersticial constituido predominantemente por neutrófilos, con escasos linfocitos y eosinófilos. No se observó

necrosis fibrinoide de las paredes vasculares. Los capilares exhibían endotelios turgentes, observándose extravasación eritrocitaria focal (ver **Figura 3**)

El cultivo de la lesión fue negativo. Ante la sospecha de un síndrome de Sweet, se suspendieron los G-CSF y se inició tratamiento con corticosteroides (prednisona 40 mg/día por vía oral). El paciente evolucionó en forma favorable, afebril durante la internación, con marcada y progresiva remisión de las lesiones cutáneas, indicándosele el alta hospitalaria a los 10 días.

DISCUSIÓN

El síndrome de Sweet es una entidad poco frecuente que fue descrita por el Dr. Robert D. Sweet en el año 1964, quien la llamó “dermatosis aguda febril neutrofilica”.¹ Su etiología es desconocida, y se caracteriza por la presencia de fiebre, leucocitosis neutrofilica, la aparición brusca de placas y nódulos eritematosos, bien delimitados, dolorosos o ligeramente sensibles al tacto, a predominio de cabeza, cuello y extremidades superiores; un denso infiltrado de polimorfonucleares en dermis sin vasculitis y una rápida y efectiva respuesta al tratamiento con corticosteroides sistémicos.²⁻⁷

Si bien su etiología es desconocida, se cree que puede ser un tipo de reacción de hipersensibilidad que lleva a la estimulación de la cascada de citoquinas que precipitan la activación de neutrófilos y la infiltración.²

Actualmente existen una serie de criterios diagnósticos, 2 mayores y 5 menores, siendo necesaria la presencia de los 2 criterios mayores y de por lo menos 2

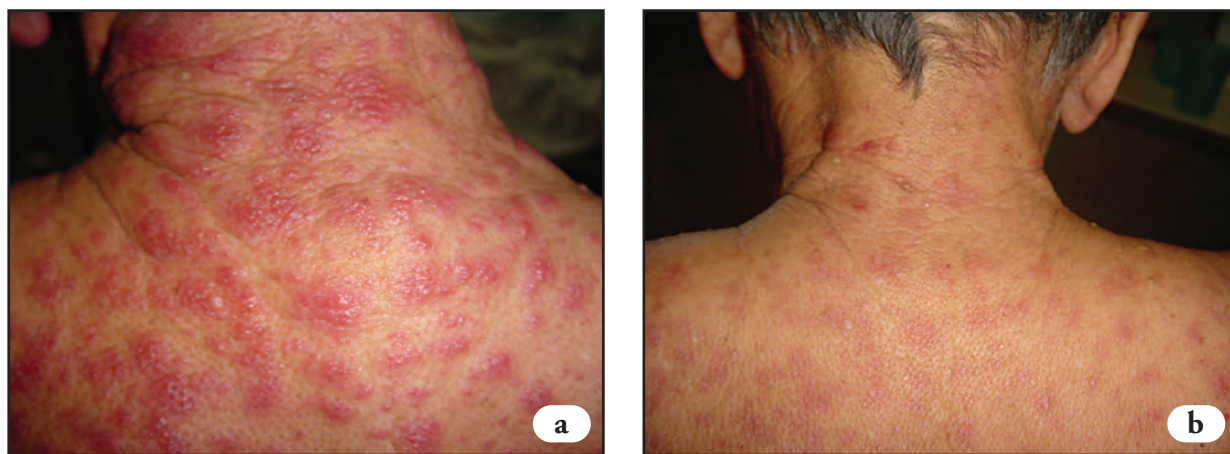


Figura 1. Imágenes de las lesiones en cuello y parte superior del dorso al ingreso (a) y luego de 14 días de tratamiento (b)



Figura 2. Imágenes de las lesiones en la mano y en el dorso al ingreso (a) y luego de 4 (b) y 14 días de tratamiento (c)

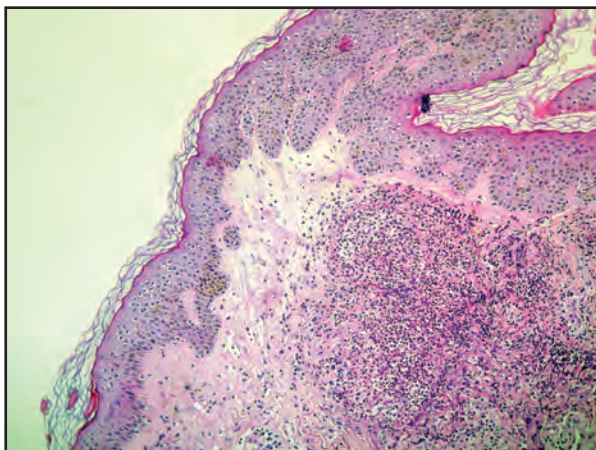
criterios menores para arribar al diagnóstico de este síndrome (ver **Tabla I**).

El síndrome puede clasificarse en varios grupos: clásico o idiopático, parainflamatorio, paraneoplásico, asociado a agentes externos (fármacos, alimentos, radiaciones ionizantes) y gestacional.

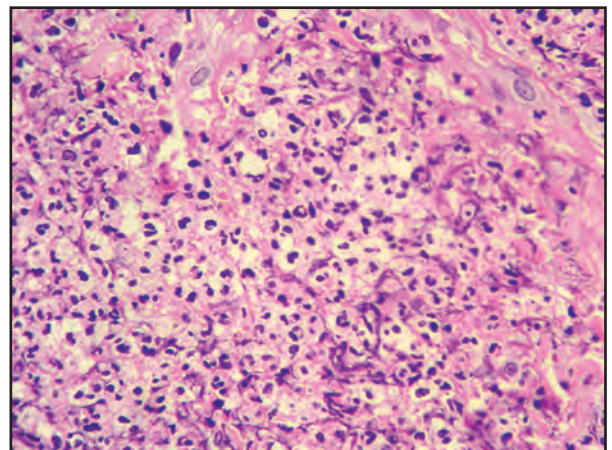
El síndrome de Sweet clásico o idiopático (71%

de los casos), es más frecuente en mujeres, entre los 30 y 60 años de edad; las lesiones cutáneas son típicamente placas eritematosas y nódulos de tamaño variable, entre 0,5 y 12 cm, siendo poco frecuente la presencia de vesículas o ampollas; las localizaciones más habituales son cabeza y en cuello, ocasionalmente tronco y muy raramente miembros inferiores o

Figura 3. Biopsia de lesión cutánea.



Se puede observar edema sub-epidérmico e infiltrado de neutrófilos difuso en dermis.



Infiltrado de neutrófilos en dermis a mayor aumento.

Tabla I. Criterios diagnósticos⁷

Mayores
1) Aparición súbita de placas o nódulos eritematosos o violáceos y dolorosos 2) Infiltración dérmica de PMN neutrófilos sin vasculitis leucocitoclástica
Menores
1) Pródromos de fiebre o de proceso infeccioso 2) Leucocitosis 3) Asociación de artralgias, conjuntivitis, fiebre o neoplasia subyacente 4) Respuesta a los corticosteroides sistémicos 5) Aumento de la velocidad de eritrosedimentación

mucosa oral. Sin tratamiento las lesiones remiten espontáneamente en 1-3 meses, o bien en pocos días si se utilizan corticosteroides sistémicos. El 30% de los pacientes presentan una o múltiples recidivas. Se han descrito casos con ausencia de fiebre o de leucocitosis, o bien con lesiones cutáneas aisladas de tipo ampollares o ulceradas. Las manifestaciones extracutáneas como mialgias, artritis, o la afectación de otros órganos como pulmón, riñón o hígado, sugieren que este síndrome es un patrón de respuesta sistémica.

El síndrome de Sweet ha sido reconocido como un marcador cutáneo de enfermedad sistémica, habiéndose comprobado su asociación con diversas patologías como artritis reumatoidea, leucemia o enfermedad inflamatoria intestinal.¹

La posibilidad de que la dermatosis neutrofílica aguda sea un marcador de malignidad o de desarrollo de una neoplasia subyacente es muy elevada.¹ En su forma paraneoplásica constituye cerca del 20% de los casos; dentro de éstas el 85 % corresponde a neoplasias hematológicas y el 15% restante a tumores sólidos. El síndrome de Sweet asociado a neoplasias predomina en varones, afecta mucosas, cursa con anemia y su recurrencia es bastante más frecuente. Estos casos por lo general presentan lesiones cutáneas más severas, ya que además de la aparición de nódulos y placas suelen aparecer vesículas, ampollas e incluso ulceraciones de la piel. En ambos tipos, las lesiones cutáneas se desarrollan comúnmente en miembros superiores; sin embargo, en pacientes con neoplasias subyacentes es frecuente ver lesiones en tronco, sobre

todo en dorso y en miembros inferiores. En el 50% de los casos de pacientes con Sweet asociado a neoplasias existen afectaciones extracutáneas especialmente a nivel musculoesquelético y renal, más raramente ocular, pulmonar, hepática, digestiva, pancreática, esplénica, ganglionar, cardíaca o del sistema nervioso central, las cuales responden adecuadamente al tratamiento con corticosteroides sistémicos.

En casi todos los pacientes con síndrome de Sweet hay fiebre y aumento de la VES. Si bien la leucocitosis neutrofílica es uno de los criterios diagnósticos, en el 50% de los casos asociado a neoplasias puede no estar presente, lo cual no excluye el diagnóstico del mismo. En pacientes con enfermedades oncohematológicas es frecuente la presencia de anemia, leucopenia y plaquetopenia, coincidentes con la evolución de la patología de base más el agravante de la quimioterapia. Por lo tanto, ante un paciente con lesiones cutáneas compatibles con un síndrome de Sweet, más anemia, plaquetopenia y ausencia de neutrofilia deben buscarse siempre enfermedades hematológicas subyacentes o recidivantes.^{1,3}

Las neoplasias hematológicas asociadas al síndrome de Sweet son en orden de frecuencia la leucemia mielocítica aguda en el 42%, linfomas en el 11% (de Hodgkin, de células B y de células T), el 9% corresponde al síndrome mielodisplásico, el 7% a leucemia mielocítica crónica y el resto a otros trastornos hematológicos menos frecuentes como mielofibrosis, anemia sideroblástica, leucemia linfoide crónica, leucemia de células peludas (tricoleucemia) y mieloma

múltiple, entre otros. El síndrome de Sweet asociado a una enfermedad hematológica tiene la misma frecuencia en varones y mujeres. En el 70% de los casos, los pacientes sufren por lo menos una recurrencia de este síndrome, sobre todo en presencia de una recaída hematológica, o cuando los corticosteroides sistémicos son suspendidos precozmente. En un paciente con una neoplasia hematológica, la ausencia de fiebre o de neutrofilia no invalida la probabilidad de una dermatosis neutrofilica.

En la variedad de síndrome de Sweet asociado a fármacos, una de las causas más frecuentes son los G-CSF, los cuales por sí mismos pueden desencadenarlo. Los G-CSF son factores hematopoyéticos recombinantes pertenecientes a la familia de los factores estimulantes de colonias; se trata de glucoproteínas de bajo peso molecular que aumentan la proliferación, maduración y diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas de granulocitos, aumentando su cantidad y su actividad biológica. Se utilizan para tratamiento de la neutropenia inducida por quimioterapia y/o radioterapia, y para otras neutropenias como la anemia aplásica, o la producida por el HIV, entre otras. Se han descrito diversos efectos secundarios, a saber: fiebre, dolores óseos, esplenomegalia, reacciones cutáneas locales en el sitio de inyección (prurito, eritema), y erupciones cutáneas diseminadas entre las que se incluyen casos de síndrome de Sweet, y vasculitis leucocitoclástica.^{5,6} El primer caso probable de síndrome de Sweet inducido por G-CSF fue descrito en el año 1988 en una paciente con leucemia de células peludas (tricoleucemia) y vasculitis leucocitoclástica; posteriormente se describieron otros casos más claros que confirmaron dicha relación, sobre la cual varios autores sostienen la teoría de que la secreción de ciertas citoquinas como IL-1, IL-6, IL-8 ó G-CSF puede tener un papel importante en la patogenia de este síndrome. El G-CSF produce un aumento dosis-dependiente del *pool* de neutrófilos circulantes, con un incremento de las formas inmaduras. Además prolonga la vida media de los neutrófilos, su quimio-

taxis, la fagocitosis, la generación de superóxido y otras funciones metabólicas, por lo que tiene un importante rol en la homeostasis de los leucocitos polimorfonucleares. Los niveles aumentados de G-CSF tienen mucha importancia en la patogenia del síndrome de Sweet, lo cual puede explicar el hecho de que este síndrome aparezca en pacientes tratados con estos factores; sin embargo, aunque son fármacos muy utilizados en el tratamiento de enfermedades oncohematológicas, los casos descritos de síndrome de Sweet asociados a los mismos son escasos, lo cual sugiere que deben existir además otros factores implicados en la patogenia de este síndrome. Existen algunas diferencias respecto a los criterios diagnósticos menores del síndrome de Sweet clásico con el asociado a fármacos, en el cual los criterios menores son: fiebre, relación temporal entre la toma del fármaco y la aparición de las lesiones, y resolución de las mismas en forma espontánea o con tratamiento con corticosteroides tras la suspensión del fármaco, sin recidivas.⁴

El caso que presentamos se trata de un paciente con una patología oncohematológica ya diagnosticada, en tratamiento quimioterápico y con G-CSF al momento de la aparición de las lesiones cutáneas descritas. Simultáneamente con la suspensión de dichos factores, se inició tratamiento con corticosteroides sistémicos y las lesiones cutáneas involucionaron en pocos días remitiendo de manera progresiva.

CONCLUSIÓN

Correlacionando los hallazgos histopatológicos de la biopsia con la clínica del paciente y los criterios diagnósticos para esta entidad, más la relación temporal existente entre la aparición de las lesiones cutáneas y el inicio del tratamiento con G-CSF, podemos concluir que se trata de un síndrome de Sweet en un paciente con una neoplasia hematológica, síndrome probablemente desencadenado por el tratamiento con G-CSF.

(Recibido: octubre de 2007.
Aceptado: noviembre de 2007)

REFERENCIAS

1. Debra F, Lawrence G, Su D. *Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders*. Mayo Clin Proc 70: 234-40, 1995.
2. Burrall B. *Sweet's syndrome (Acute febrile neutrophilic dermatosis)*. Dermatology Online Journal 5(1): 8, 1999.
3. Franco M, Giusti C, Malieni D, y col. *Síndrome de Sweet asociado a neoplasias*. An Bras Dermatol 81: 473-82, 2006.
4. Del Pozo J, Martínez W, Fonseca E. *Síndrome de Sweet y enfermedad sistémica*. Piel 19: 135-47, 2004.
5. Álvarez Ruiz S, Fernández Peñas P, Sánchez Pérez J, y col. *Erupción por factores estimuladores de colonias granulocíticas en un paciente con leucemia mieloide crónica*. Act Dermosifiliogr 94: 51-4, 2003.
6. Almagro M, Del Pozo J, García Silva J, y col. *Exantema generalizado granulomatoso durante un tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos*. Act Dermosifiliogr 94: 402-5, 2003.
7. Su W, Llu H-N. *Diagnostic criteria for Sweet's syndrome*. Cutis 37: 167-72, 1986.

*Y no se engañe, amigo: la vida es dura.
Con la Filosofía poco se goza.
Eche veinte centavos por la ranura,
y contemple la vida color de rosa.*

RAÚL GONZÁLEZ TUÑÓN



Centro de Tiroides
Dr. José Luis Novelli

Cirugía Endócrina de las Glándulas
Tiroides y Paratiroides

Av. Pellegrini 1085 - Tel: (0341) 4820664
e-mail: novelli@novelli.com.ar

www.novelli.com.ar