

Síndrome de Sweet: reporte de un caso y revisión de la literatura

Sweet syndrome: a case report and literature review

Laura Carolina Camacho¹, Delsy Del Río², Ana Cristina Ruiz³

1. Médica general, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
3. Médica dermatopatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

RESUMEN

El síndrome histiocitoide de Sweet es una variante poco frecuente de la dermatosis neutrofílica febril (síndrome clásico de Sweet), que fue descrita por primera vez en el 2005 por Requena, et al., la cual se caracteriza por presentar un infiltrado inflamatorio conformado por células mieloides inmaduras similares a los histiocitos.

Clínicamente, se manifiesta de forma parecida a la variante clásica y, al igual que esta, se asocia con enfermedades de base como algunas autoinmunitarias y neoplasias hematológicas.

Se reconoce su asociación con el uso de ciertos medicamentos, principalmente el factor estimulante de colonias de granulocitos, y antimicrobianos, como el trimetoprim-sulfametoxazol. Tiene una adecuada reacción terapéutica a los corticoides y, generalmente, su curso es benigno, con bajo riesgo de recidivas.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Sweet, factor estimulante de colonias de granulocitos, histiocitos.

SUMMARY

Histiocytoid Sweet syndrome is a rare variant of the acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome) which was first described in 2005 by Requena, et al., and is characterized by inflammatory infiltrate composed of immature myeloid cells similar to histiocytes.

Clinically it is similar to the classical variant and is associated with underlying conditions such as autoimmune diseases and hematological malignancies.

It has shown a relationship with the consumption of certain drugs, mainly granulocyte colony-stimulating factor and some antimicrobial drugs such as trimethoprim-sulfamethoxazole. It has an adequate therapeutic response to corticosteroids and has a generally benign course with low risk of recurrence.

KEY WORDS: Sweet's syndrome, granulocyte colony-stimulating factor, histiocytes.

Correspondencia:

Laura Carolina Camacho

Email:

lccamacho29@gmail.com.

Recibido: 03/06/2016

Aceptado: 15/03/2017

Título corto: Síndrome histiocitoide de Sweet

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de una paciente de siete años de edad, residente en Medellín, hospitalizada en el Servicio de Pediatría del Hospital Pablo Tobón Uribe, con antecedentes de síndrome de Kostman (neutropenia congénita) en tratamiento con 450 µg diarios de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) (Filgrastim®).

Fue evaluada por el Servicio de Dermatología por un cuadro clínico de cuatro días de evolución de aparición en el flanco derecho de una placa eritematosa de 10 x 8 cm, aproximadamente, con vesículas y pseudovesículas en la superficie (**figura 1**), sin ninguna otra sintomatología, siendo este el primer episodio.

Inicialmente, se hizo la impresión diagnóstica de herpes simple y se solicitó la prueba de Tzanck para confirmar el diagnóstico; sin embargo, no fue posible la realización de la misma por lo que se decidió iniciar la administración de aciclovir intravenoso de forma empírica, dado los antecedentes de inmunosupresión

de la paciente. Tres días después se evidenció la persistencia y extensión de la lesión, por lo cual se decidió practicar una biopsia de piel para el estudio histológico y hacer cultivos para aerobios, micobacterias y hongos. En la histopatología, se observó la epidermis sin cambios, la dermis con infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial compuesto por linfocitos, células mononucleares de aspecto histiocitoide y algunos eosinófilos, sin apreciarse claramente polimorfonucleares neutrófilos, polivillo nuclear ni vasculitis. No se observaron vesículas ni cambios citopáticos virales que sugirieran infección por herpes simple, varicela zoster o citomegalovirus. Esta imagen histológica recuerda entidades tales como el granuloma anular intersticial, la dermatitis granulomatosa intersticial y el síndrome histiocitoide de Sweet (**figura 2**).

En el estudio de inmunohistoquímica para los marcadores de mieloperoxidasa, CD68 KP-1, CD68 PGM-1, CD3 y CD20, se observó que las células mononucleares del infiltrado dérmico correspondían a linfocitos, histiocitos y células mieloides inmaduras (**figuras 4-6**).



Figura 1. Hiperqueratosis y paraqueratosis confluyente con agregados de neutrófilos Placa eritematosa en el flanco derecho con pseudovesículas en el interior y presencia de costra central con descamación.

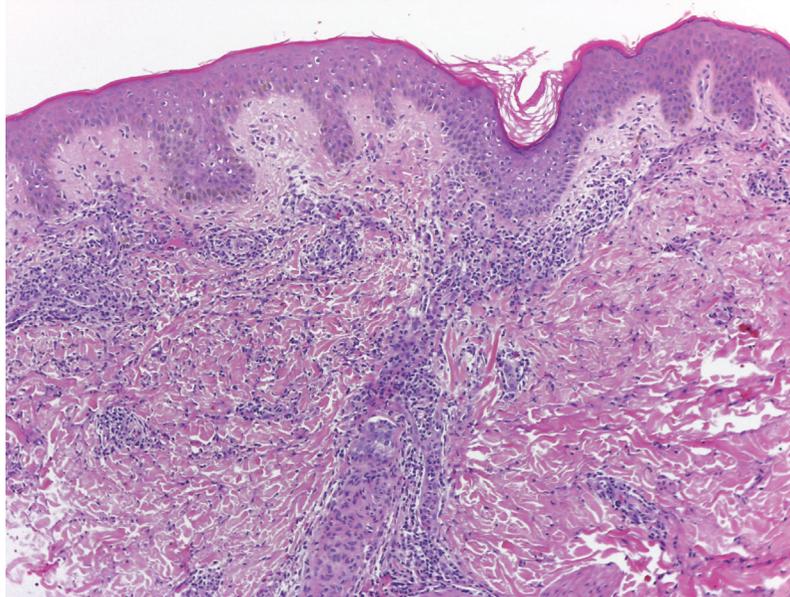


Figura 2. En la epidermis no observan cambios y, en la dermis, infiltrado inflamatorio intersticial. Hematoxilina y eosina, 100X.

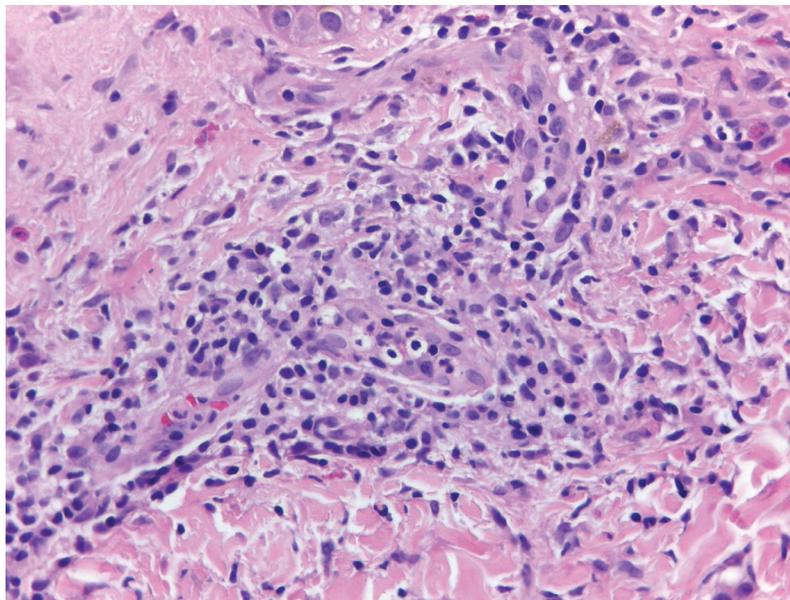


Figura 3. El infiltrado está compuesto principalmente por células mononucleares histiocitoides y eosinófilos ocasionales. Hematoxilina y eosina, 400X.

Con este resultado, las características clínicas y el antecedente de administración de Filgrastim® como tratamiento para el síndrome de Kostman, se diagnosticó un síndrome histiocitoide de Sweet y se decidió iniciar clobetasol en crema una vez al día, con lo cual, a los cuatro días, se obtuvo mejoría de la lesión con hiperpigmentación residual y costras escasas, por lo que se continuó igual tratamiento durante siete días más.

Dada la ausencia de síntomas sistémicos y el compromiso muy localizado en piel, no se suspendió el uso de Filgrastim® en este caso.

DISCUSIÓN

El síndrome clásico de Sweet, también conocido como dermatosis neutrofílica febril aguda, fue descrito por primera vez por Robert Douglas Sweet en 1964, quien lo llamó inicialmente “enfermedad de Gomm-Button” en honor a sus dos primeras pacientes. Se trata de una dermatosis neutrofílica que clínicamente se caracteriza por fiebre asociada a leucocitosis, neutrofilia, malestar general y elevación de reactantes de fase aguda ¹⁻⁵, acompañada de lesiones cutáneas que se manifiestan como pápulas, nódulos eritemato-violáceos dolorosos o ambos, de 2 a 10 cm de diámetro, aproximadamente, con pseudovesículas y pústulas que pueden ser coalescentes y, en ocasiones, formar placas. Generalmente, su distribución es asimétrica y comprometen predominantemente las extremidades superiores, la cara y el cuello ^{1,3,4}.

Sin embargo, en los últimos años se han encontrado algunos casos de pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Sweet de características histológicas atípicas, con infiltrado dérmico de linfocitos y células de aspecto histiocitoide ^{2,6-8}.

Esta variante fue descrita originalmente en el estudio de Requena, et al., en el 2005, en el cual se incluyeron 41 pacientes con síndrome de Sweet; se encontró un grupo que presentaba un infiltrado compuesto principalmente por células que simulaban histiocitos, interpretadas como células mononucleares, pero se concluyó que se trataba de neutrófilos inmaduros ^{1,2,6-8}.

El síndrome histiocitoide de Sweet presenta un patrón similar en la edad de inicio, las características y distribución de las lesiones cutáneas, la frecuencia y el tipo de enfermedades asociadas al Sweet clásico, pero la diferencia radica en el tipo de infiltrado encontrado en la histopatología ².

En la valoración microscópica, se aprecia edema en la dermis papilar que puede variar de moderado a intenso, asociado a un infiltrado inflamatorio que compromete la dermis superficial y media, compuesto por células que simulan histiocitos, positivas para CD68, CD15, CD43, CD45, lisozima y mieloperoxidasa, lo cual corresponde a un inmunofenotipo de linaje mielóide. A su vez, otras células encontradas en la biopsia incluyen linfocitos, en 20 a 50 % de los casos, y una minoría presenta células B y neutrófilos ^{1,2,7-9}. Por el contrario, en el síndrome clásico de Sweet, el estudio microscópico evidencia un infiltrado difuso en la dermis superior, compuesto principalmente por neutrófilos maduros, el cual, en algunas ocasiones, se puede extender hasta el tejido celular subcutáneo ^{1,3,4}.

En la serie de Requena se propuso que el síndrome

histiocitoide de Sweet corresponde a una etapa temprana de la variante clásica, que evidencia la liberación de precursores neutrofílicos inmaduros por parte de la médula ósea en etapas iniciales de la enfermedad y que, posteriormente, será reemplazado por el típico infiltrado con neutrófilos segmentados maduros característico del Sweet clásico ^{1,6-8}.

Con respecto a las manifestaciones sistémicas, el síndrome histiocitoide de Sweet raramente presenta neutrofilia y esta solo se ha encontrado en el 20 % de los pacientes ², a diferencia de la variante clásica, en la cual se considera dentro de los criterios diagnósticos ³⁻⁵. El compromiso extracutáneo, a excepción del tejido subcutáneo, no se ha reportado en el Sweet histiocitoide ^{2,7}, mientras que, en la forma clásica, se han encontrado casos con síntomas musculoesqueléticos y renales, y en menor proporción, puede hallarse afectación ocular, pulmonar, digestiva, pancreática, esplénica y del sistema nervioso central, y en niños, puede presentarse con osteomielitis aséptica ³⁻⁵.

Ambos síndromes pueden estar asociados a enfermedades de base; entre las principales condiciones se encuentran: infecciones de las vías respiratorias altas, enfermedades autoinmunitarias, como la enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), trasplante de médula ósea y neoplasias malignas hematológicas, como leucemia mielóide crónica, linfomas, gammapatía monoclonal y leucemia linfocítica B ²⁻⁷.

Ambas entidades se han asociado al uso de medicamentos; el principal es el G-CSF, que es una citocina con una función importante en la movilización, expansión, diferenciación y supervivencia de los neutrófilos. En los individuos sanos, los bajos niveles de G-CSF mantienen la homeostasis neutrofílica, pero sus niveles aumentan durante los episodios de estrés o neutropenia y, por lo tanto, se cree que juega un papel clave en la recuperación medular. Tanto el G-CSF endógeno como el exógeno se han relacionado con el síndrome clásico de Sweet y el histiocitoide, y en algunos estudios se han demostrado altos niveles en pacientes con el síndrome activo, en comparación con los que no activos ^{1,3-5,8}. El mecanismo por el que este medicamento induce la aparición del síndrome de Sweet es aún desconocido, pero se cree que se debe a que estimula la liberación de neutrófilos inmaduros durante las etapas de recuperación medular secundaria a alguna lesión ¹. Otros agentes relacionados con esta enfermedad que han sido descritos en la literatura científica son el trimetoprim-sulfametoxazol y agentes quimioterapéuticos como el bortezomib ¹. Por su parte, el síndrome clásico de Sweet se ha relacionado con una cantidad

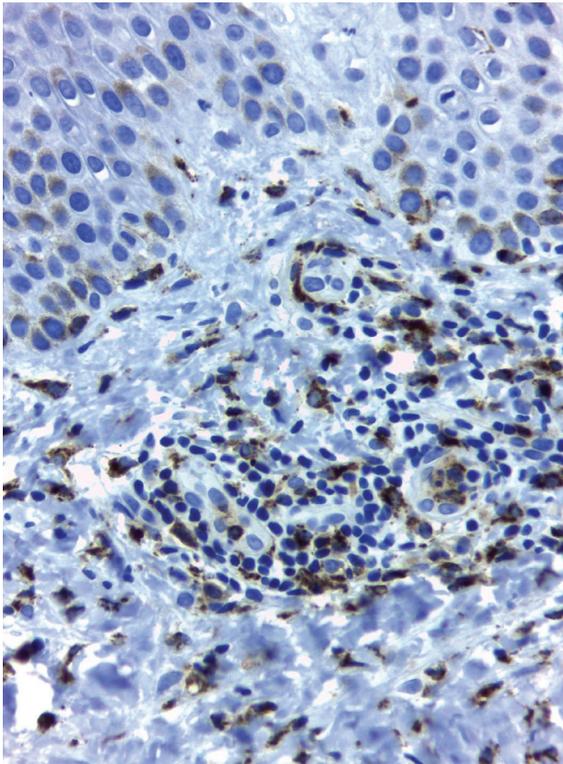


Figura 4. Se observa marcación de la población de linaje monocito-macrófago y granulocitos neutrófilos maduros e inmaduros. Inmunohistoquímica CD68 (KP-1), 400X.

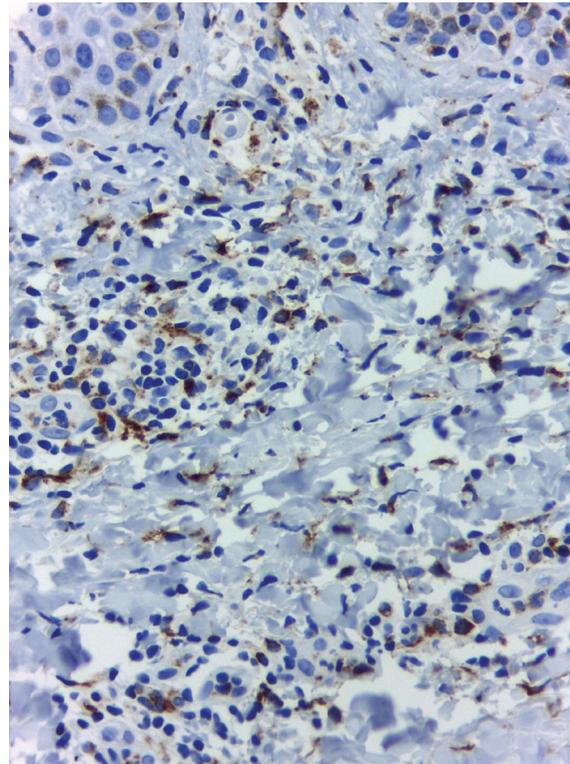


Figura 5. Se observa marcación únicamente de la población de histiocitos. Inmunohistoquímica CD68 (PGM-1), 400X.

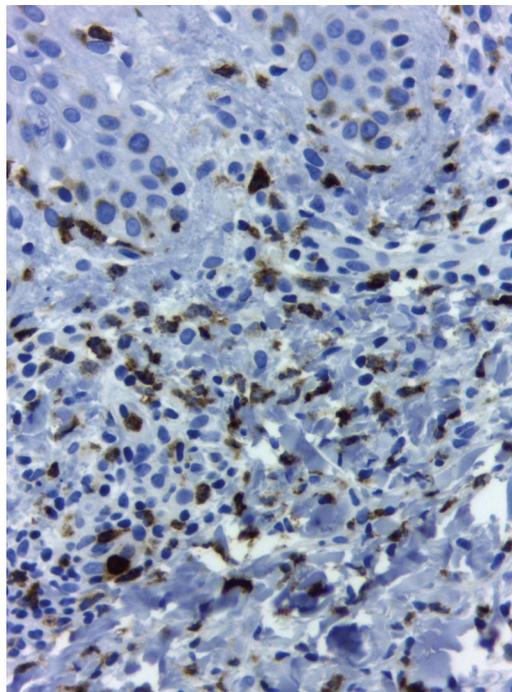


Figura 6. Se observa tinción de las células mononucleares, lo cual favorece un linaje mielóide inmaduro. Inmunohistoquímica para mieloperoxidasa, 400X.

mayor de grupos farmacológicos, como son el ácido transretinoico, la hidralazina, la azatriopina, los anti-retrovirales, el diclofenaco, la nitrofurantoína, etc.³. Cabe aclarar que el síndrome histiocitoide de Sweet es una entidad relativamente nueva, por lo que todas las condiciones que pueden estar asociadas al mismo no han sido completamente dilucidadas⁷.

Los principales diagnósticos diferenciales del síndrome histiocitoide de Sweet incluyen el granuloma anular intersticial, la picadura de insectos, los procesos infecciosos, las pápulas reumatoideas inducidas por metrotexato, la leucemia cutis y la dermatitis granulomatosa intersticial; en esta última, también se ve un patrón inflamatorio intersticial compuesto principalmente por histiocitos³, pero es común el antecedente de artritis reumatoide y sus características clínicas difieren^{1,2,7-9}.

El manejo se ha llevado a cabo de forma similar al de la variante clásica, en la cual los esteroides son la primera opción terapéutica y se han obtenido adecuadas respuestas terapéuticas con la administración tópica y con la sistémica. Asimismo, se han informado reacciones terapéuticas satisfactorias con medicamentos coadyuvantes, como la dapsona, la doxiciclina, la talidomida y la ciclosporina, que se han utilizado en casos resistentes a los esteroides cuando son usados como única opción terapéutica^{4,7}. Se han reportado recaídas de las lesiones cutáneas durante el curso del tratamiento con esteroides en cerca del 6 % de los pacientes, mientras que, después de la remisión completa de las lesiones, se han reportado en el 10 % de los casos².

Aunque es limitada la información sobre esta variante del síndrome de Sweet, hasta el momento, la presencia de células mieloides inmaduras no cambia el comportamiento ni el pronóstico de la enfermedad, los cuales, generalmente, son benignos, con una adecuada reacción a los agentes terapéuticos antes mencionados²⁻⁶.

En resumen, se puede decir que el síndrome histiocitoide de Sweet es una variante relativamente nueva de la dermatosis neutrofilica febril aguda y que ambas presentan características clínicas similares, siendo su principal diferencia los hallazgos microscópicos, dado que en la variante histiocitoide se encuentra un infiltrado inflamatorio donde predominan las células mieloides inmaduras, que posteriormente se transformarán en neutrófilos maduros, mientras que estos últimos son los que predominan en el síndrome clásico de Sweet. A pesar de la presencia de células mieloides inmaduras, el curso de la enfermedad tiende a ser benigno con una adecuada respuesta terapéutica y con baja tasa de recurrencia.

REFERENCIAS

1. Wu A, Rodgers T, Fullen D. Drug-associated histiocytoid Sweet's syndrome: a true neutrophilic maturation arrest variant. *J Cutan Pathol*. 2008; 35: 220-224.
2. Peroni A, Colato C, Schena D, Rongioletti F, Girolomoni G. Histiocytoid Sweet syndrome is infiltrated predominantly by M2-like macrophages. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72: 131-138.
3. Rodríguez L, Di Martino – Ortiz B, Lezcano L, Rodríguez – Masi M, Knopfmacher O, Bolla – de Lezcano L. Síndrome de Sweet descripción de un caso idiopático. *Dermatología Peruana*. 2012; vol 23 (2): 113-116.
4. Cohen P. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 1- 28.
5. Franco M, Guisti C, Malieni D, Ferrairo D, Galimberti G, Hidalgo I, Kowalczyk A, Galimberti R. Síndrome de Sweet asociado a neoplasias. *An Bras Dermatol*. 2006; 81 (5): 473-482.
6. Apalla Z, Kanati L, Sortirou E, Manousari A, Papagarifallou I, Calonje E. Histiocytoid Sweet syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2011; 36: 562-563.
7. Serap B, Ayse K, Omer C, Gulay B. Histiocytoid Sweet syndrome. *Int J Dermatol*. 2014; 53: 80- 82.
8. Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Pascual M, Fernandez-Herrera J, Fraga J, et al. Histiocytoid Sweet syndrome: a dermal infiltration of immature neutrophilic granulocytes. *Arch Dermatol*. 2005; 141: 834-842.
9. Llamas-Velasco M, Concha- Garzón M, Fraga J, Argüés M. Histiocytoid Sweet syndrome related to bortezomib: A mimicker of cutaneous infiltration by myeloma. *Indian Dermatol Online J*. 2015; 81: 305- 306.E.