

SÍNDROME DE SWEET INDUCIDO POR COTRIMOXAZOL REPORTE DE CASO UNA EMERGENCIA DERMATOLÓGICA

AUTORES:

Anjaly Mary Varghese¹; Naga Vishnu Kandra¹; Raj Kumar Keelu¹; Praveen Kumar Uppala²;
Upendrarao Uttaravelli³; Venkata Saibaba Somarouthu⁴; Murali Krishna Balijepalli⁵
¹ Facultad de Medicina y Hospital General Santhi Ram,
² Comisión de la Farmacopea de la India,
³ Instituto de Tecnología Sri Sivani ,
⁴ KVK Facultad de Farmacia,
⁵ Universidad de Tecnología y Gestión Centurión

doi.org/10.55634/4.2.7

RESUMEN:

Antecedentes: El síndrome de Sweet es una reacción alérgica inmunitaria poco frecuente que se presenta con pirexia aguda, leucocitosis y lesiones cutáneas eritematosas con densa infiltración dérmica neutrofílica. El SS se observa como reacción adversa a algunos fármacos, infecciones microbianas, enfermedades inflamatorias y autoinmunes como la enfermedad inflamatoria intestinal, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren , la tiroiditis de Hashimoto y la dermatomiositis , y se asocia con ciertas neoplasias mieloproliferativas o hematológicas .

Resultados: Una mujer de 43 años acudió al hospital con fiebre alta y placas y nódulos eritematosos y purulentos en cara, cuello, hombros y extremidades, tras tomar 480 mg de cotrimoxazol dos veces al día durante 12 días por una infección urinaria. El diagnóstico de síndrome de Sweet se basó en los resultados de la biopsia, que mostró un infiltrado neutrofílico predominante, y en las pruebas de laboratorio pertinentes. El tratamiento incluyó prednisona oral y los síntomas remitieron en 2 meses.

Conclusión: Dado que aún se desconoce la etiología precisa del síndrome de Sweet, es necesario realizar un esfuerzo enérgico para explorar su etiología y así mejorar su diagnóstico y tratamiento. Estrategias terapéuticas innovadoras y eficaces, como la terapia dirigida, podrían ser beneficiosas para estos pacientes.

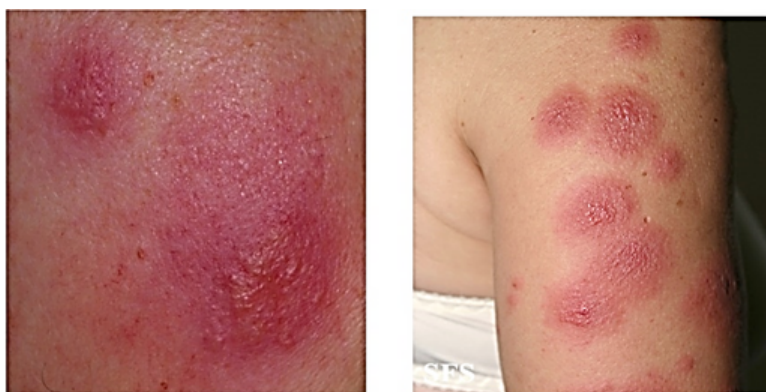


FIG. 1: SÍNDROME DULCE INDUCIDO POR COTRIMOXAZOL

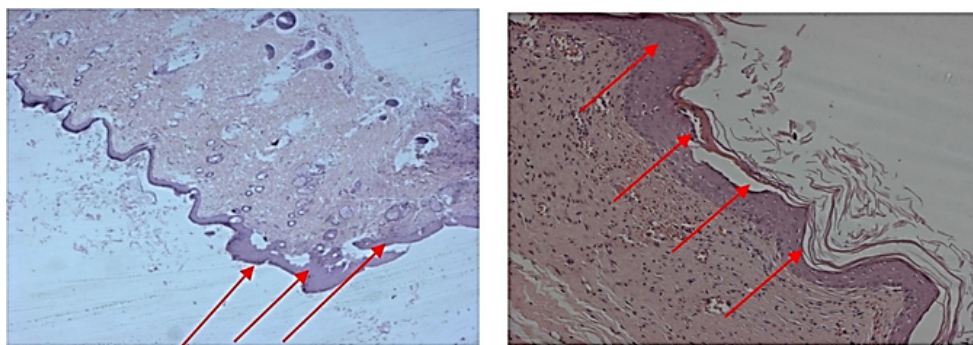


FIG. 2: REEPITELIZACIÓN COMPLETA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

TRASFONDO:

El síndrome de Sweet (SS), también llamado dermatosis neutrofílica febril aguda, es un trastorno dermatológico inflamatorio poco frecuente con síntomas típicos como la aparición rápida de lesiones neutrofílicas cutáneas dolorosas, sensibles, rojas, inflamadas y dolorosas, que erupcionan principalmente en la dermis superior de la piel de la cara, brazos, cuello, cabeza y tronco, junto con fiebre y leucocitosis de aparición rápida (1). El Dr. Robert Douglas Sweet fue el primero en describir esta afección inflamatoria en 1964, de ahí su nombre. El síndrome de Sweet inducido por cotrimoxazol se describió por primera vez en 1986 (2).

El SS es un trastorno autoinmune, una forma de hipersensibilidad que se desarrolla en respuesta a antígenos como bacterias, virus, tumores o incluso algunos fármacos, lo que inicia una cascada de liberación de citocinas. La exacerbación de las lesiones con la exposición a la luz solar (fotoinducción) y la aparición de nuevas lesiones cutáneas típicas en piel por lo demás sana (fenómeno de Koebner) pueden ser la causa de las lesiones cutáneas locales en el SS (3). La radiación ultravioleta B, proinflamatoria, puede reclutar y activar más neutrófilos, junto con una mayor liberación de TNF- α e interleucina-8 (IL-8) (4-6).

Hasta la fecha, solo se han informado unos pocos casos de SS y generalmente tiene predilección por las mujeres, con una proporción mujeres-hombres de 4 a 1 (7).

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Una mujer de 43 años de edad, se presentó al departamento ambulatorio de Dermatología con fiebre alta y placas y nódulos eritematosos llenos de pus en cara, cuello, hombros y extremidades, después de tomar comprimidos de cotrimoxazol 480 mg dos veces al día

durante 12 días para una infección del tracto urinario. La biopsia de piel y las pruebas de laboratorio arrojaron un diagnóstico de síndrome de Sweet. Los reactantes de fase aguda-proteína C reactiva, neutrófilos periféricos, recuento de leucocitos, velocidad de sedimentación globular (VSG) estaban elevados. El informe de la biopsia reveló un infiltrado neutrofílico denso y difuso en la dermis con edema en la dermis papilar. El fármaco causante se suspendió inmediatamente (desexposición). Fue tratada con prednisona oral 40 mg al día durante 2 semanas seguidas de una reducción gradual de la dosis hasta la cuarta semana, antipruriginoso tópico. En 2 meses sus síntomas se resolvieron. No se realizó una nueva exposición. Según la escala de evaluación de causalidad de RAM de la OMS, se determinó que este SS inducido por cotrimoxazol era un caso probable (Fig. 1).

DISCUSIÓN:

El síndrome de Sweet se clasifica en tres grupos más:

El síndrome de Sweet clásico (CISS), idiopático, puede observarse en afecciones como infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones gastrointestinales o embarazo (primer o segundo trimestre) (8-9).

Síndrome de Sweet asociado a neoplasias malignas (MASS): se observa en cánceres específicos como la leucemia mieloide aguda (LMA) (10).

Síndrome de Sweet inducido por fármacos (SDI): se presenta con fármacos como cotrimoxazol, minociclina, abacavir, furosemida, hidralazina, ibuprofeno, tretinoína o ácido transretinoico (ATRA), así como con fármacos que estimulan la producción de G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos). El SDI se presenta tras la exposición al fármaco causante, así como

tras una reexposición, y tras la suspensión del fármaco, se resuelve con o sin el uso de esteroides (1).

Se dice que la patogénesis del SS es multifactorial. Los niveles endógenos de G-CSF se elevaron en múltiples casos de SS, con elevaciones en las concentraciones séricas que se correlacionan con la gravedad clínica de la enfermedad. El factor de crecimiento, G-CSF estimula la proliferación, diferenciación y maduración de los leucocitos que luego se adhieren a la dermis superior de la piel (11-12). El uso exógeno de G-CSF puede intensificar el papel causal del G-CSF en SS aún más como se ve en SS inducido por fármacos. Las citocinas interleucina IL-17, IL-1b están involucradas en SS y el inflammasoma puede ser activado. Informes de raras manifestaciones extracutáneas que involucran el sistema nervioso central, órganos internos, sistema musculoesquelético, también se observan manifestaciones oftálmicas como ulceración corneal, presión intraocular (PIO) elevada (13-15). La recaída puede ocurrir en alrededor del 30-50% de las personas con SS, especialmente en casos de malignidad. Se ha descubierto que el SS es más común en mujeres de entre 30 y 50 años y el marcador genético asociado es el HLA-B54 (7).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE SWEET INDUCIDO POR MEDICAMENTOS (16):

Aparición repentina de placas o nódulos eritematosos, dolorosos y sensibles, distribuidos asimétricamente.

El rasgo histopatológico distintivo es el denso infiltrado neutrofilico en la dermis. Se observan restos nucleares leucocitoclasticos en el intersticio, y es frecuente el edema dérmico papilar.

Éstos son los dos hallazgos más significativos en SS.

Fiebre: temperatura superior a 38 °C (100 °F).

Asociación temporal establecida entre la ingesta del fármaco (causa) y la presentación clínica (efecto), o recurrencia después de una nueva exposición.

Retirada positiva: resolución temporal de las lesiones tras la retirada del fármaco o el tratamiento con corticosteroides sistémicos

Los criterios menores deben incluir al menos dos de los cuatro siguientes:

La vacunación, posterior a una infección del tracto respiratorio superior o gastrointestinal, a menudo precede al SS y puede estar asociada con el embarazo, cualquier enfermedad inflamatoria o ciertas neoplasias malignas.

La respuesta del paciente al tratamiento con corticosteroides sistémicos es excelente.

Valores de laboratorio anormales en el momento de la presentación (tres de cuatro de los siguientes):

Velocidad de sedimentación globular > 20 mm/h

Proteína C reactiva positiva.

>8.000 leucocitos por microlitro

>70% neutrófilos

La biopsia de piel puede enviarse al laboratorio para una evaluación más exhaustiva y confirmación final tras un examen clínico. Los densos infiltrados inflamatorios en la dermis superficial muestran polimorfonucleocitos y linfocitos, y el edema de las papilas dérmicas es notable (17) (Fig. 2-B).

TRATAMIENTO:

Categoricamente, si el SS no está cayendo bajo CISS o MASS, autolimitado y la respuesta al tratamiento con esteroides es notable. Tratar la causa subyacente puede resolver los síntomas. En el SS inducido por fármacos, la identificación y eliminación oportuna del agente ofensivo es beneficiosa, pero debe tratarse con la terapia de esteroides estándar de oro sistémicamente. El curso de prednisona oral se inicia durante 2 a 4 semanas con una reducción gradual de la dosis. Para comenzar, se administra una dosis diaria de 40-60 mg. Las inyecciones de esteroides intralesionales y los corticosteroides tópicos pueden ser útiles si las lesiones son limitadas (Fig. 2-A). En el SS recurrente después de la disminución gradual de esteroides, se probaron muchos medicamentos ahorradores de esteroides como yoduro de potasio, colchicina, dapsona, isotretinoína, metotrexato, doxiciclina, indometacina, clorambucilo y ciclosporina y se encontraron eficaces. Asegúrese el cumplimiento del paciente y evite las interacciones medicamentosas durante el tratamiento del paciente con SS (7, 18, 19, 20).

CONCLUSIONES:

El SS es una enfermedad inflamatoria rara de dermatosis reactiva con síntomas desconocidos. La etiopatogenia es común y responde a esteroides. Con un diagnóstico oportuno y una intervención médica adecuada, las lesiones de SS se resuelven sin dejar cicatriz. El síndrome de Sweet (DIS) se asoció con mayor frecuencia a la administración de G-CSF. El descubrimiento revolucionario de las vías inmunomediadas asociadas con el síndrome de Sweet podría tener implicaciones adicionales para el esclarecimiento de otros trastornos

autoinmunes. Las terapias dirigidas a la interleucina IL-17, IL-1b y el inflammasoma activado, así como la aféresis de adsorción de granulocitos y monocitos, podrían utilizarse como nuevos enfoques en el manejo del SS en el futuro (1). Es fundamental aumentar la concienciación sobre el SS y el DISS entre los médicos. Los hematólogos u oncólogos deben considerar la posibilidad de incluir el síndrome de Sweet en el diagnóstico diferencial de pacientes con fiebre y lesiones cutáneas abruptas.

ABREVIATURAS

SS - Síndrome de Sweet

IL-Interleucina

VSG - velocidad de sedimentación globular

CISS - Síndrome de Sweet clásico

MASS – Neoplasias malignas asociadas al síndrome de Sweet

DISS - Síndrome de Sweet inducido por fármacos

ATRA - Ácido retinoico todo-trans

G-CSF - factor estimulante de colonias de granulocitos

DECLARACIONES

1. Financiación - No se recibió financiación
2. Conflictos de intereses/Intereses en competencia: Ninguno que declarar.
3. Aprobación ética - IAEC/SRMC/2022-23/02
4. Consentimiento para participar: Se obtiene el consentimiento del paciente.
5. Consentimiento por escrito para publicación – Se obtuvo el consentimiento para la publicación de sus imágenes.
6. Disponibilidad de datos y material (transparencia de datos) - No aplicable
7. Disponibilidad del código - IAEC/SRMC/2022-23/02
8. Contribuciones de los autores

Todos los autores han hecho contribuciones iguales en la preparación y revisión del contenido de este manuscrito. Todos los autores aprobaron el manuscrito final. El siguiente artículo de informe de caso no se presenta en ninguna conferencia ni se publica en otro lugar. Dr. K. Naga Vishnu: concepto, diseño del estudio, adquisición de los datos y análisis. Anjaly Mary Varghese: borrador del artículo o revisión crítica del mismo para contenido intelectual importante y revisión final del manuscrito. (Dr.). Praveen Kumar Uppala : diseño del estudio, concepción, adquisición de los datos e interpretación del análisis de los datos (autor correspondiente). U.

Uppendrarao : diseño del estudio, concepción y adquisición de los datos. Dr. S. Venkata Saibaba : contenido intelectual y diseño del estudio, adquisición de los datos . Murali Krishna: adquisición de los datos y literatura. Los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

EXPRESIONES DE GRATITUD:

Agradezco profundamente a NCC- PvPI , a la Comisión de la Farmacopea India, Ghaziabad y al Santhiram Medical College & General Hospital, Nandyal por su continuo apoyo y cooperación.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Heath MS and Ortega-Loayza AG (2019) Insights Into the Pathogenesis of Sweet's Syndrome. *Front. Immunol.* 10:414. doi: 10.3389/fimmu.2019.00414
- 2) Howard WC, A. BG, H. CR. Recurrent neutrophilic dermatosis of the face - a variant of Sweet's Syndrome. *Br J Dermatol.* (1968) 80:806–10. doi: 10.1111/j.1365-2133.1968.tb11950.x
- 3) Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martinez A. Sweet syndrome: a review and update. *ActasDermosifiliogr.* (2016) 107:369–78. doi: 10.1016/j.ad.2015.12.001
- 4) Natkunarajah J, Gordon K, Chow J, Sarkany R, Millington GW, Marsden RA. Photoaggravated Sweet's syndrome. *ClinExpDermatol.* (2010) 35:e18–9. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03329.x.
- 5) Yoshizumi M, Nakamura T, Kato M, Ishioka T, Kozawa K, Wakamatsu K, et al. Release of cytokines/chemokines and cell death in UV Irradiated human keratinocytes, HaCaT. *Cell Biol Int.* (2008) 32:1405–11. doi: 10.1016/j.cellbi.2008.08.011.
- 6) Strickland I, Rhodes LE, Flanagan BF, Friedmann PS. TNF-alpha and IL-8 are up regulated in the epidermis of normal human skin after UVB exposure: correlation with neutrophil accumulation and E-selectin expression. *J Invest Dermatol.* (1997) 108:763–8. doi: 10.1111/1523-1747.ep12292156
- 7) Vashisht P, Goyal A, Hearsh Holmes MP. Sweet Syndrome. [Updated 2022 Sep 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- 8) Stevenson R, Hannay J. Sweet's syndrome: a rare extraintestinal manifestation of ulcerative colitis. *BMJ Case Rep.* (2016) 11:bcr2016215524. doi: 10.1136/bcr-2016-215524
- 9) Chaowattanapanit S, Choonhakarn C, Chetchotisakd P, Sawanyawisuth K, Julanon N. Clinical features and outcomes of Sweet's syndrome associated with non-tuberculous mycobacterial infection and other associated diseases. *J Dermatol.* (2016) 43:532–6. doi: 10.1111/1346-8138.13167.
- 10) Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and cancer. *ClinDermatol.* (1993) 11:149–57. doi: 10.1016/0738-081X(93)90112-P
- 11) Magro CM, De Moraes E, Burns F. Sweet's syndrome in the setting of CD34-positive acute myelogenous leukemia treated with granulocyte colony stimulating factor: evidence for a clonal neutrophilic dermatosis. *J CutanPathol.* (2001) 28:90–6. doi: 10.1034/j.1600-0560.2001.280205.x
- 12) van Kamp H, van den Berg E, Timens W, Kraaijenbrink RA, Halie MR, Daenen SM. Sweet's syndrome in myeloid malignancy: a report of two cases. *Brit J Haematol.* (1994) 86:415–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb04757.x
- 13) Noda K, Okuma Y, Fukae J, Fujishima K, Goto K, Sadamasa H, et al. Sweet's syndrome associated with encephalitis. *J Neurol Sci.* (2001) 188:95–7. doi: 10.1016/S0022-510X(01)00541-X
- 14) Edwards TC, Stapleton FB, Bond MJ, Barrett FF. Sweet's syndrome with multifocal sterile osteomyelitis. *Am J Dis Child.* (1960) 140:817–8. doi: 10.1001/archpedi.1986.02140220099042
- 15) Fernandez-Bussy S, Labarca G, Cabello F, Cabello H, Folch E, Majid A. Sweet's syndrome with pulmonary involvement: case report and literature review. *Respir Med Case Rep.* (2012) 6:16–9. doi: 10.1016/j.rmcr.2012.08.004
- 16) Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *J Am AcadDermatol.* (1996) 34(5 Pt 2):918–23. doi: 10.1016/S0190-9622(96)90080-8
- 17) Kaushik A, Kumaran MS, Bishnoi A, Chatterjee D. Photosensitive Sweet syndrome: An uncommon entity. *Indian J DermatolVenereolLeprol* 2022; 88:581.
- 18) Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a review of current treatment options. *Am J ClinDermatol.* (2002) 3:117–31. doi: 10.2165/00128071-200203020-00005.
- 19) Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J. Rare Dis.* (2007) 2:34. doi: 10.1186/1750-1172-2-34
- 20) Calixto R, Menezes Y, Ostronoff M, Sucupira A, Botelho LF, Florencio R, et al. Favorable outcome of severe, extensive, granulocyte colony stimulating factor-induced, corticosteroid-resistant Sweet's syndrome treated with high-dose intravenous immunoglobulin. *J ClinOncol.* (2014) 32:e1–2. doi: 10.1200/JCO.2011.40.3212