



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE SWEET: PRESENTACIÓN DE UN CASO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

YESICA SARAY DEL VALLE MENDOZA

TUTORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO

ASESORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Agradezco a **Dios** por el don de la vida, por la familia que tengo y por todas las personas que están a mi alrededor. Siendo mi fortaleza, mi pensamiento y mi alegría, porque él me ha dado la vida, el existir, porque él me ha dado cariño, me ha dado amor.*

*A mi madre **Rosa María Mendoza** y a mi padre **Román Del Valle Molotla** quienes son las personas más importantes en mi vida, gracias mamá por estar conmigo en todo momento, por tu amor, ternura, comprensión, consejos, por todo tu esfuerzo y trabajo para sacarme adelante. Gracias papá por tu desvelo, trabajo y preocupación por mí para darme siempre lo mejor, por el esfuerzo que realizaron para que pudiera estudiar esta carrera y ser una persona de bien.*

*A mi hermana **Yadira Del Valle Mendoza** gracias por tu apoyo, por estar siempre a mi lado en momentos tristes y felices, por tus consejos, desvelos y preocupación por mí, pero sobre todo por ser mi mejor amiga.*

*A mi novio **Williams Lavana Jiménez** quien forma parte de mi vida, por todo su apoyo, por amarme de la forma que me ama, por darme ánimo y la fortaleza para seguir adelante.*

A la Universidad Nacional Autónoma De México y a la Facultad de Odontología por permitirme pertenecer a esta gran familia, a sus profesores que durante toda la carrera compartieron sus conocimientos conmigo que contribuyeron a mi educación.

A los profesores del Seminario de titulación de medicina bucal, en especial a la doctora Luz del Carmen, doctora María Elena y doctora María Eugenia por su apoyo y dedicación para la realización de este trabajo.

A mis compañeros y amigos que en algún momento me brindaron su apoyo y amistad, en especial a Yesenia Del Río, Sandra Arista y Berenice Cárdenas gracias por el tiempo, las experiencias que pasamos juntas dentro y fuera de la Universidad, por esos momentos de alegría y tristeza apoyándonos siempre una a otra, por compartir tantos sueños y empezar a convertirlos en realidad.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES HISTÓRICOS	8
CAPÍTULO 1. GENERALIDADES	
1.1 FISIOLÓGÍA DE LA PIEL	
❖ Epidermis	13
❖ Dermis	15
❖ Hipodermis	16
1.2 INMUNOLOGÍA	
❖ Inmunidad innata	17
❖ Inmunidad adaptativa o adquirida	17
❖ Órganos y células del sistema inmune	19
❖ Componentes celulares y tisulares de la respuesta Inmune	28
❖ Sistemas enzimáticos	29
❖ Mecanismos especiales	29
❖ Autoinmunidad	30
❖ Deficiencia de la estructura o funcionamiento del sistema Inmune	30
❖ Hipersensibilidad	32
1.3 LOS NEUTRÓFILOS	35
❖ Gránulos primarios o azurófilos	37
❖ Gránulos azurófilos secundarios o específicos	38
❖ Gránulos terciarios	38
CAPÍTULO 2. SÍNDROME DE SWEET	
2.1 CONCEPTO	39
2.2 SINONIMIA	40
2.3 ETIOPATOGENIA	40
2.4 EPIDEMIOLOGÍA	42

2.5 CLASIFICACIÓN	43
2.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	50
❖ Manifestaciones extra cutáneas	52
2.7 HISTOPATOLOGÍA	63
2.8 DIAGNÓSTICO	65
2.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	68
2.10 TRATAMIENTO	69
2.11 PRONÓSTICO	73

CAPÍTULO 3. SÍNDROME DE SWEET RELACIONADO CON OTRAS ENFERMEDADES

3.1 ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	74
3.2 ENFERMEDAD DE BEHCET	76
3.3 COLAGENOSIS	
❖ Síndrome de Sweet, Lupus eritematoso y síndrome de Sjögren	77
❖ Síndrome de Sweet y artritis reumatoide	78
❖ Síndrome de Sweet y enfermedad de tejido conectivo	81
3.4 VASCULITIS	81
3.5 SÍNDROME DE SWEET Y ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE LOS NEUTRÓFILOS (ANCA)	83
3.6 ERITEMA NUDOSO	84
3.7 SÍNDROME DE SWEET DE EVOLUCIÓN FATAL	88

CAPÍTULO 4. MANEJO Y TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE SWEET

4.1 AFTAS ORALES	90
❖ Forma menor	91
❖ Forma mayor	92
❖ Forma herpetiforme	93
❖ Diagnóstico	94
❖ Tratamiento	95
❖ Tratamiento local	96
❖ Tratamiento general	97

CAPÍTULO 5. CASO CLÍNICO	100
CONCLUSIONES	110
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sweet es una enfermedad que presenta distribución mundial, poco frecuente, sin predilección racial, y descrita por el Dr. Robert Douglas Sweet en 1964.

Se caracteriza principalmente por la aparición súbita de lesiones en piel, afectando cualquier región del cuerpo, con un intenso infiltrado inflamatorio por neutrófilos en la dermis superior, respondiendo al tratamiento farmacológico.

Se pretende dar a conocer las principales características generales y bucales que presentan los pacientes con síndrome de Sweet, con el fin de proporcionar información sobre el curso de evolución y pronóstico del padecimiento.

La razón primordial del interés en esta alteración para desarrollar esta investigación, es debido a que un familiar fue diagnosticado con este síndrome, siendo difícil de llegar al diagnóstico, ya que es un padecimiento poco común, que puede asociarse o confundirse con otras enfermedades.

Para el cirujano dentista es de vital importancia conocer no solo este síndrome sino otros síndromes que aunque sean poco frecuentes y se les considere raros no se está exento de que alguno llegue a presentarse en el consultorio, y debe conocerlo para saber que actitud tomar frente a estos pacientes, así como la atención odontológica que requieren ya que debe realizarse de manera especial, por las características que presentan.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El síndrome de Sweet por primera vez lo describió el Dr. Robert Douglas Sweet en un número de la revista Británica de Dermatología del mes de Agosto-Septiembre de 1964, como una dermatosis neutrofílica febril aguda.^{1,2}

En este artículo él resume que durante un período de 15 años (1949-1964) encontró que la enfermedad en ocho mujeres era distinta y severa.

Estas ocho mujeres de mediana edad presentaron fiebre de inicio brusco, presencia de placas cutáneas eritematosas y el antecedente de infección de vías respiratorias o del tracto gastrointestinal. Dicha entidad, que es el prototipo de las dermatosis neutrofílicas, fue llamada enfermedad de "Goom-Button" en honor a los dos primeros pacientes que presentaron la enfermedad; sin embargo, también se le conoce como síndrome de Sweet en honor al primer médico que la describió, o bien, como dermatosis neutrofílica febril aguda, por sus características clínicas e histológicas.^{1,3} En la histología, las lesiones cutáneas se caracterizaron por un infiltrado neutrofílico.^{3,4}

En 1964, se reportó que el síndrome de Sweet, se caracterizaba por tener una rápida respuesta al tratamiento con corticosteroides.

En 1968, Whittle et al. reportaron un caso con presencia de fiebre alta, presencia de placas cutáneas eritematosas y el antecedente de infección de vías respiratorias, y lo nombraron síndrome de Sweet, nombre dado en honor al primer médico que la describió.⁴

En 1971 Shapiro et al. reportaron al primer paciente con síndrome de Sweet asociado a tumor sólido; en un hombre de 58 años con carcinoma testicular.²

En 1972 se describe la asociación de enfermedad de Behcet y síndrome de Swwet.⁵

En 1973 Matta y Kurban describen a dos mujeres con síndrome de Sweet; confirmando con la biopsia y la histología de las lesiones presentes, manifestaciones previas a una leucemia aguda.

Probablemente el primer caso de síndrome de Sweet asociado a artritis reumatoide (AR), describió por Gunawardena et al en 1975.

En 1976 Klock et al, observan el primer niño, de 10 años con síndrome de Sweet.

En 1977, la indometacina se presenta como una alternativa promisoriosa.

En 1979, el propio Sweet revisó los primeros 15 años de la existencia de la dermatosis que lleva su nombre.

En 1983, Noguera describe el primer caso asociado al embarazo.

Benton y cols. describieron por primera vez una asociación del síndrome de Sweet con colitis ulcerosa (CU) en 1985.⁶

Kemmet y cols. describieron por primera vez dos mujeres con Síndrome de Sweet y colitis granulomatosa.

Parsapour et al describieron a los pacientes con síndrome de Sweet de menor edad publicados hasta el momento.

Su y Liu propusieron los primeros criterios diagnósticos en 1986;^{2,3,7,8} que posteriormente fueron revisados y modificados por Von der Driesch en 1989 y 1994,^{2,8} y reportan por primera vez la variedad de síndrome de Sweet inducida por fármacos en relación con la administración de trimetropima-sulfametoxazol.^{2,3}

Lazarus et al determinan, en 1986, las primeras manifestaciones extracutáneas, caracterizadas por la presencia de infiltrados neutrofilicos en otros órganos.

Thompson y Montarella, Clark et al, y Cohen realizaron una lista de varios fármacos asociados al síndrome de Sweet.⁹

En 1991 se introdujo el término de dermatosis neutrofílica febril aguda,³ y Kemmet et al, describen que 6 de sus 7 pacientes con síndrome de Sweet presentaban ANCA (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) positivos.⁵

En 1996, D.C. Walker y P.R. Cohen adoptaron los criterios diagnósticos de Su y Liu para definir el síndrome de Sweet clásico (o asociado a malignidad) e introdujeron, además, los criterios diagnósticos del síndrome de Sweet inducido por medicamentos.^{2,8}

CAPÍTULO 1.GENERALIDADES

1.1 FISIOLÓGÍA DE LA PIEL

La piel es un órgano complejo que forma una extensa capa variable en grosor que cubre todo el cuerpo. La extensión del órgano cutáneo es variable según la talla y la complejión del individuo. Es pues, el órgano más extenso y de más peso y volumen del cuerpo.¹⁰

La piel y sus derivados recubren la parte externa de la superficie corporal y son el órgano más grande del cuerpo; representan el 15-20% de la masa corporal total.¹¹

El grosor de la piel varía según las regiones del cuerpo y el estado nutricional del individuo.¹⁰

El color de la piel depende de varios factores. Es fundamental la cantidad del pigmento melánico que contiene, pero influye de manera importante la red capilar, la transparencia de las células epidérmicas e inclusive otros pigmentos como la hemosiderina y los carotenos.

Un centímetro cuadrado de piel posee 5 folículos pilosos, 15 glándulas sebáceas, 100 sudoríparas, 4m de nervios y 1m de vasos, 5000 organelos sensitivos y 6 millones de células.

La piel normal varía según el sexo, la edad y la topografía de la persona; y se compone de agua, electrolitos, minerales, proteínas, lípidos, hidratos de carbono, enzimas y vitaminas.



Fig. 1 Piel normal.¹²

La piel y sus anexos proceden de dos capas embrionarias distintas: ectodermo y mesodermo; desde el punto de vista embriológico se puede distinguir tres capas: epidermis, la dermis y la hipodermis o tejido celular subcutáneo, bajo esta capa se encuentran la aponeurosis, vainas tendinosas y hueso.

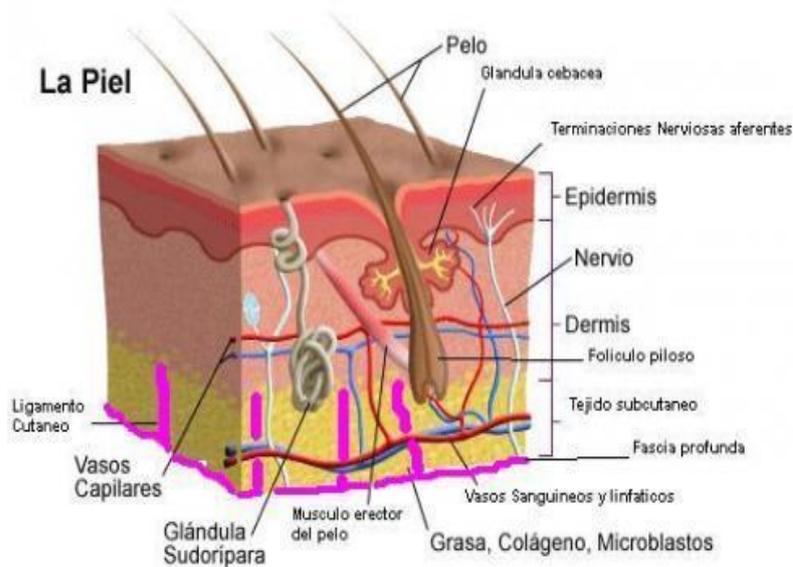


Fig. 2 Capas de la piel.¹³

Funciones de la piel:

- a) Protección contra lesiones, invasión bacteriana y desecación.
- b) La regulación de la temperatura corporal.
- c) Recepción de sensaciones continuas del ambiente (por ejemplo; tacto, temperatura y dolor).
- d) Excreción de glándulas sudoríparas.
- e) Absorción de la radiación ultravioleta del sol para la síntesis de vitamina D.¹⁴

❖ Epidermis

Es la capa superficial de la piel, se deriva del ectodermo y se constituye con epitelio escamoso estratificado queratinizado.¹⁰

La epidermis tiene 0.07 a 0.12 mm de grosor en la mayor parte del cuerpo, con engrosamiento localizado en las palmas de las manos y las plantas de los pies (donde puede alcanzar hasta 0.8 mm y 1.4 mm de grosor, respectivamente). El epitelio escamoso estratificado queratinizado de la piel se conforma con cuatro poblaciones de células:

- **Queratinocitos:** son el tipo celular predominante de la epidermis. Al abandonar la capa epidérmica basal asumen dos actividades esenciales para su función: a) la producción de queratina, que llega a ocupar toda la célula; y b) la creación de una barrera contra el agua.¹⁰
- **Células de Langerhans:** células presentadoras de antígeno ubicadas entre las células del estrato espinoso.¹⁴
- **Melanocitos:** derivados de las células de la Cresta neural, producen pigmento de melanina que confiere una coloración oscura a la piel.
- **Células de Merkel:** dispersadas entre las del estrato basal, pueden servir como mecanorreceptores.

La citomorfosis de los queratinocitos durante la migración de la capa basal de la epidermis a su superficie permite identificar cinco zonas de la epidermis con morfologías distintas de la capa más interna a la externa son:

1. Estrato basal (germinativo)
2. Estrato espinoso
3. Estrato granuloso
4. Estrato lúcido
5. Estrato córneo

La piel se clasifica como gruesa o delgada según sea el grosor de la epidermis. Estos dos tipos se distinguen por la presencia o ausencia de ciertas capas epidérmicas y pelo.¹⁴

La piel gruesa recubre las palmas de las manos y las plantas de los pies; carece de folículos pilosos, músculos erectores del pelo y glándulas sebáceas, pero posee glándulas sudoríparas.

La piel delgada recubre la mayor parte del resto del cuerpo. La epidermis de la piel delgada tiene un estrato córneo delgado y carece de estrato lúcido y estrato granuloso definidos. La piel delgada tiene folículos pilosos, músculos erectores del pelo, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas.

1. Estrato basal (germinativo)

La capa más profunda de la epidermis, aislada de células cúbicas a cilíndricas bajas, con actividad mitótica, está separada de la capa papilar de la dermis por una membrana basal, bien desarrollada; en esta capa también se encuentran células de Merkel y melanocitos.

2. Estrato espinoso

La capa más gruesa de la epidermis, cuyos queratinocitos, que se conocen como células espinosas, se interdigitan entre sí y forman puentes intercelulares y un gran número de desmosomas: las células espinosas poseen múltiples tonofilamentos y gránulos de recubrimiento de la membrana y tienen actividad mitótica; esta capa también tiene células de Langerhans.

3. Estrato granuloso

Tres a cinco capas celulares de espesor, estos queratinocitos aún conservan sus núcleos; las células contienen gránulos de queratohialina grandes, gruesos y gránulos de recubrimiento de la membrana. Sólo se encuentra en la piel gruesa.¹⁴

4. Estrato lúcido

Capa delgada de tinción clara de queratinocitos sin núcleo ni organelos; las células contienen filamentos de queratina y eleidina agrupados en forma densa. Sólo se encuentra en la piel gruesa.

5. Estrato córneo

Múltiples capas de células queratinizadas, aplanadas y muertas, queratinocitos, sin núcleos ni organelos (células escamosas o córneas), que se reemplazarán.¹⁴

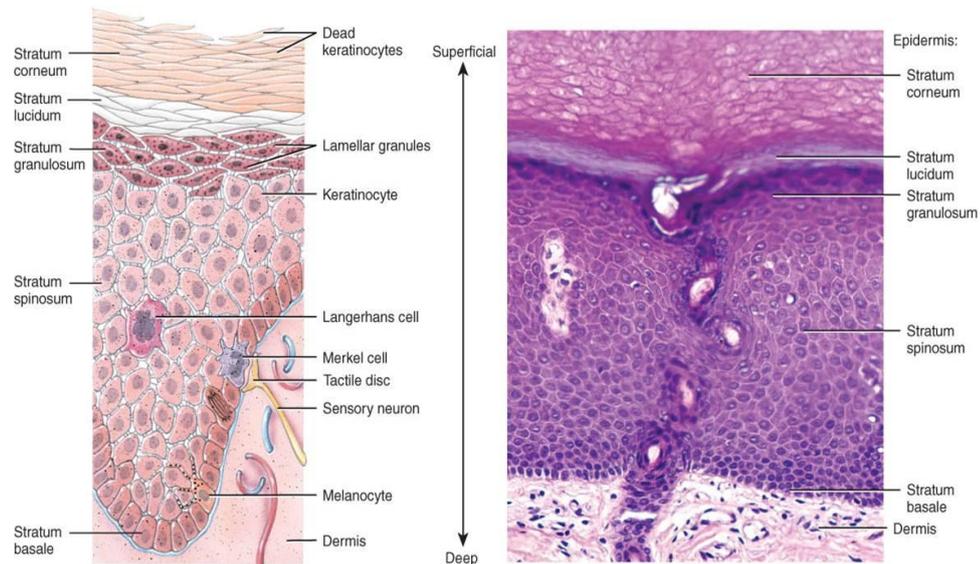


Fig. 3 Capas de la epidermis.¹⁵

❖ Dermis

La dermis, es la capa de piel situada inmediatamente debajo de la epidermis, derivada del mesodermo y se compone de una capa capilar laxa y una más profunda reticular densa.¹⁴

Se compone de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular, que contiene sobre todo fibras de colágena tipo I y redes de fibras elásticas,

que apoyan a la epidermis y unen la piel a la hipodermis subyacente (fascia superficial).

- **Capa papilar**

Se interdigita con la epidermis y forma el componente de papilas dérmicas del aparato reticular, fibras de colágena tipo III y elásticas en una disposición laxa que fijan fibrillas (colágena tipo VII); en esta capa se localizan lechos capilares en abundancia, células de tejido conjuntivo y mecanorreceptores; en ocasiones también se encuentran melanocitos en la capa papilar.¹⁴

- **Capa reticular**

La capa más profunda de la piel; colágena tipo I, fibras elásticas gruesas y células de tejido conjuntivo; contiene glándulas sudoríparas y sus conductos, folículos pilosos y músculos erectores del pelo, glándulas sebáceas y mecanorreceptores (como corpúsculos de Pacini).

- ❖ **Hipodermis**

La hipodermis, el tejido subcutáneo más laxo que la dermis. La hipodermis no es parte de la piel sino que constituye la fascia superficial de la disección anatómica macroscópica que recubre la totalidad del cuerpo, en un plano profundo respecto de la piel. Las personas nutridas en exceso o que viven en climas fríos poseen una gran cantidad de grasa depositada en la fascia superficial (hipodermis), que recibe el nombre de panículo adiposo. La grasa subcutánea tiene una función de aislamiento térmico y reserva nutricional.¹⁴

1.2 INMUNOLOGÍA

La palabra inmunidad se deriva del latín *immunis*, que significa “exento”. Goldsby R. dice que la inmunología es una ciencia que surgió cuando se observó que los individuos recuperados de ciertos trastornos infecciosos quedaban protegidos después contra la enfermedad.¹⁶

Hay dos clases de inmunidad: la inmunidad innata y la inmunidad adquirida.

❖ Inmunología innata

La inmunidad innata comprende los mecanismos de defensa bioquímicos y celulares presentes incluso antes de que se produzca la infección, y que están preparados para responder con rapidez ante ésta. Estos mecanismos reaccionan solo frente a microorganismos y no frente a sustancias no infecciosas y responden esencialmente de la misma manera ante infecciones repetidas. Los principales componentes de inmunidad innata consisten en:¹⁶

1. Barreras físicas y químicas, como los epitelios y las sustancias antimicrobianas sintetizadas en las superficies epiteliales.
2. Células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), linfocitos y células NKs (células asesinas naturales).
3. Proteínas del complemento y otros mediadores de la inflamación.
4. Citocinas que regulan y coordinan numerosas actividades de las células de la inmunidad innata.

❖ Inmunidad adaptativa o adquirida

La inmunidad adaptativa es específica y precisa, conformada por distintas moléculas y la capacidad de memoria y de responder con más intensidad a la exposición repetida a un mismo microorganismo. El sistema inmunitario adaptativo es capaz de reconocer y reaccionar frente a un

gran número de sustancias microbianas y no microbianas. Además, tiene una extraordinaria capacidad para distinguir entre moléculas y microorganismos diferentes, incluso muy relacionados y, por esta razón, también se denomina inmunidad específica. Los principales elementos implicados son los linfocitos (B y T), las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos, monocitos, etc.) y los anticuerpos o inmunoglobulinas producidos por los linfocitos B, así como el sistema de complemento y las citocinas, que van a organizar y coordinar el comportamiento de los componentes celulares.

La inmunidad adaptativa puede ser activa o pasiva:¹⁷

- **Inmunidad activa**

Es la que se desarrolla en el curso de una enfermedad infecciosa con la participación de varias células de la inmunidad adquirida, proceso del cual se guarda memoria. Este tipo de inmunidad explica la resistencia que se adquiere contra ciertas enfermedades infecciosas, especialmente las producidas por algunos virus, gracias a la cual una vez que una persona sufra la infección y se recupere, queda protegida de por vida, contra el mismo virus.

La inmunidad activa se puede adquirir sin sufrir la enfermedad por medio de las vacunas que “enseñan” al sistema inmune a defenderse de determinado microorganismo.

- **Inmunidad pasiva**

Es el proceso de defensa que se logra contra enfermedades infecciosas mediante el empleo de anticuerpos protectores producidos en otro individuo de la misma especie o de especie diferente. Por este método es posible evitar el desarrollo de una enfermedad en una persona infectada cuyo sistema inmune no ha tenido tiempo de desarrollar mecanismos de defensa o que carece de ellos. Este mecanismo es el responsable de la defensa del niño contra una serie de procesos infecciosos en sus

primeros meses de vida, gracias a los anticuerpos que recibe de la madre a través de la placenta, o por medio de calostro y la leche.¹⁷



Fig. 4 Inmunidad pasiva.¹⁸

❖ Órganos y células del sistema inmune

Los órganos del sistema inmune son aquellos en los cuales se generan, maduran e interactúan las células que lo conforman. Se dividen en primarios, secundarios y terciarios.¹⁷

Los primarios son la médula ósea, en donde se producen todas las células del sistema inmune, y el timo, en donde maduran y se selecciona una subpoblación de los linfocitos; los linfocitos T.

Los órganos linfoides secundarios son el bazo y los ganglios linfáticos, en donde los linfocitos reciben la información de la llegada a la periferia de un microorganismo, se activan e inician su transformación para iniciar la producción de moléculas de defensa como citoquinas y anticuerpos. Por los canales linfáticos y por la sangre llegan a los ganglios las células que traen la información capturada por las células fagocíticas en la piel o en las mucosas. En el bazo se “filtra” la sangre de todo lo extraño para destruirlo e iniciar una respuesta inmune. La respuesta inmune es la acción conjunta de células y moléculas que nos defienden de las agresiones externas por agentes infecciosos y de las internas causadas por alteraciones que producen los agentes infecciosos y las degeneraciones malignas.

Se llaman órganos linfoides terciarios a las neoformaciones de acúmulos linfoides que se generan en las infecciones crónicas y en las afecciones autoinmunes.¹⁷



Fig. 5 Órganos del sistema inmune.¹⁹

Varias células altamente especializadas participan en los diferentes mecanismos de defensa. De la célula madre o pluripotencial de la médula ósea, bajo el influjo de diferentes factores de maduración y transformación, se originan dos líneas especiales: la mieloide y la linfoide.

La línea mieloide da origen a: neutrófilos polimorfonucleares (PMN), a monocitos, células dendríticas que con los macrófagos, derivados de los monocitos cumplen la función de llevar a los órganos linfoides secundarios las moléculas captadas en la periferia. También pertenecen a la línea mieloide los eosinófilos y mastocitos, que participan en la iniciación o refuerzo del proceso inflamatorio.¹⁷

La línea linfoide da origen a: las células asesinas naturales (NKs), que atacan directamente a los microorganismos que intenten invadir al organismo, a las células infectadas por virus y a las células malignas; los linfocitos T y B, que son las células de mayor jerarquía dentro del sistema inmune, responsables de la respuesta inmune adquirida y que son

responsables, respectivamente, de un tipo de inmunidad conocida como celular y de otra como inmunidad protectora de anticuerpos.

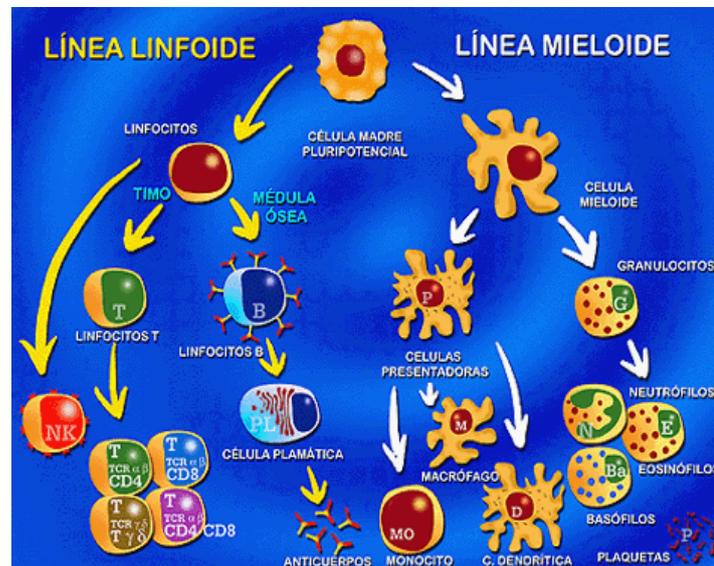


Fig. 6 Línea linfocítica y línea mielocítica.²⁰

Otras células que participan en algunos de los mecanismos de defensa son:¹⁷

- Eritrocitos. Capturan complejos inmunes, compuestos por la unión de antígenos y anticuerpos y los transportan al hígado y al bazo en donde son catabolizados y desactivados para evitar que puedan ejercer efectos nocivos.
- Células epiteliales. Son el componente estructural de las barreras externas, piel y mucosas y productoras de moléculas que atacan microorganismos y estimulan las células específicas del sistema inmune.
- Endotelio vascular. Forman el recubrimiento interno de los vasos y participan en el control de la circulación de los leucocitos por medio de la expresión de moléculas de adherencia que al interactuar con sus ligandos presentes en los leucocitos, inician el mecanismo de tránsito de los diferentes leucocitos de la sangre a los tejidos.
- Plaquetas. Participan activamente en el mecanismo de la coagulación, en el proceso de la inflamación, y en la producción de

diferentes citoquinas que ayudan en la regulación de la inmunidad innata.

Las moléculas que participan en los mecanismos de defensa inmune son:¹⁷

- PRR (*pattern-recognition receptors*). Receptores presentes en la membrana de los fagocitos, neutrófilos polimorfonucleares (PMN), monocitos y en las células asesinas naturales (NKs) que reconocen moléculas de los microorganismos patógenos conocidas como PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*).
- Antígenos de histocompatibilidad. MHC (*Complejo Mayor de Histocompatibilidad*). Moléculas que presentan a los linfocitos los agentes proteicos.
- CDs (*Cluster differentiation*), moléculas que se ubican en la membrana de las células, que cumplen diferentes funciones y cuya identificación permite distinguir y caracterizar las subpoblaciones celulares. En la membrana de las células del sistema inmune se han identificado más de 300 diferentes.
- Antígeno, Ag. Es toda molécula presente en microorganismos o células, que tienen la capacidad de inducir una respuesta inmune específica.
- Anticuerpos, Acs. Son proteínas, llamadas inmunoglobulinas (Igs), que son producidas por células derivadas de los linfocitos B, llamadas células plasmáticas. Se generan como respuesta al contacto de estas células con un Ag. El organismo produce un Ac distinto para cada Ag, por lo que

hace que la reacción antígeno-anticuerpo, Ag-Ac, sea muy específica.

Según el tipo o isotipo de cadena H que poseen las inmunoglobulinas, se dividen en 5 clases con propiedades distintas:¹⁷

IgG: son las más abundantes. Existen al menos cuatro subclases de IgG. Predominan en la respuesta inmunitaria secundaria y tienen actividad antitoxina. Activan el sistema de complemento facilitando así la fagocitosis. Atraviesan la placenta, por lo que confieren inmunidad al neonato.

IgM: se producen en la respuesta primaria. Son formas arcaicas de elevado peso molecular se secretan a la circulación en forma pentamérica activan fácilmente el sistema de complemento y actúan como opsoninas (recubren al agente extraño y facilitan su fagocitosis por los macrófagos).

IgA: es el anticuerpo predominante en las secreciones seromucosas y constituye la defensa ante las infecciones bacterianas. No atraviesa la placenta, pero puede transmitirse al recién nacido en el calostro.

IgD: minoritaria en el plasma, se encuentra en las mucosas y en las membranas de los linfocitos B, por lo que parece jugar un papel importante en la diferenciación linfocitaria inducida por antígeno.

IgE: escasa en el plasma, aparece en la membrana de basófilos y mastocitos, juega un papel importante en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, anafilaxia, y también reacciones parasitarias. La interacción de las IgE de la superficie celular con un alérgeno induce la degranulación de los mastocitos, liberando sustancias farmacológicamente activas como la histamina, prostaglandinas y otros intermediarios de la respuesta inflamatoria.¹⁷

- **Citocinas.** Son moléculas pequeñas de 30 kilo Dalton (KDa), proteicas o glucoproteicas, que actúan como mensajeras y llevan información de una célula a otra. La mayor parte de las células del organismo producen una o varias y, a su vez, responden a varias de ellas. Participan en los procesos de inmunidad innata y adquirida. Varias son producidas por células del sistema inmune y actúan sobre otras células del mismo sistema por lo cual se conocen como **interleucinas (ILs)**.¹⁶

Muchas de estas sustancias son producidas por células del sistema inmunitario (macrófagos, linfocitos y células asesinas naturales), pero también por células no inmunitarias como: fibroblastos y células endoteliales por lo que para agruparlas se les dio el nombre de citocinas.

En la inmunidad innata, las citocinas efectoras son producidas principalmente por los fagocitos mononucleares, y por eso se llaman **monocinas**.

La mayoría de las citocinas de la inmunidad específica son producidas por linfocitos T activados, y tales moléculas son llamadas **linfocinas**.

Funciones biológicas de las citocinas:

- Diferenciación y maduración celular.
- Intervienen en la inflamación aguda y crónica.
- Ayudan a la regeneración tisular.
- Promueven la angiogénesis.
- Modulación de la respuesta inmunitaria local y sistémica.
- Inducen síntesis y acción de otras citocinas.
- Crecimiento y diferenciación de células hematopoyéticas.
- Apoptosis.

- Otros procesos biológicos.

Pueden tener funciones **autocrinas** (actuar sobre la célula que la produjo), **paracrinas** (actuar sobre células vecinas) y **endocrinas** (actuar a distancia sobre otras células).

También inducen patología si no se expresan apropiadamente.¹⁶

Las citocinas se pueden clasificar en varias formas:

- Citocinas de la inmunidad innata (proinflamatorias).
- Citocinas de la inmunidad adquirida (antiinflamatorias y/o derivadas de linfocitos T).
- Citocinas hematopoyéticas.

Tabla 1. Clasificación de las citocinas.¹⁶

Citocinas proinflamatorias	Citocinas antiinflamatorias y/o derivadas de linfocitos T	Citocinas hematopoyéticas
Interleucina 1 (IL-1), (IL-6), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), Quimiocinas (IL-8, RANTES, MAP-1), Interferones alfa y beta (α y β) e Interleucina 12 (IL-12).	Derivadas de Th1: Interferón gamma (INF-γ), IL-2, Factor de necrosis tumoral beta (TNF- β), Factor de la migración de Macrófagos (MIF). Derivadas de Th2: Interleucina 4 (IL-4), (IL-5), (IL-10), (IL-13), (IL-18).	Interleucina 3 (IL-3), (IL-7), Factor estimulador de colonias (CSF), CSF-granulocitos (G-CSF), CSF-macrófagos (CSF-M), CSF-granulocitos-macrófagos (GM-CSF).

De estas citocinas se destaca mencionar que la Interleucina 1 (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8) el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), el

factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y el interferón gamma (INF- γ), tienen relación en la etiopatogenia del síndrome de Sweet.¹⁶

- **Interleucina 1 (IL-1):** es uno de los pirógenos endógenos, actúa sobre células del centro termorregulador en el hipotálamo anterior. En el hígado coadyuva con otras citoquinas, como la IL-6 en la síntesis de las llamadas proteínas de la fase aguda de la inflamación y en el músculo incrementa su catabolismo para liberar aminoácidos requeridos para la síntesis rápida de anticuerpos.¹⁷
- **Interleucina 3 (IL-3):** es producida por los linfocitos T activados por la IL-2. Establece un puente entre el sistema inmune y la hematopoyesis.
- **Interleucina 6 (IL-6):** estimula la producción de citocinas por parte de diferentes células. Induce en el hígado la producción de moléculas que incrementan la inflamación, (proteínas de la fase aguda de la inflamación).¹⁷ Se ha reportado que células secretoras de IL-6 se encuentra más frecuentemente en pacientes con periodontitis que con gingivitis.¹⁶
- **Interleucina 8:** atrae neutrófilos hacia el endotelio vascular y orienta su paso a los tejidos, hacia el sitio de agresión, para que inicien la fagocitosis de los microorganismos. Es producida por células endoteliales y por fibroblastos. Es parte responsable del infiltrado leucocitario a nivel de las placas de psoriasis y en las sinoviales en los procesos de artritis reumatoide.^{16,17}

- **Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF):** se genera en las zonas de infección y actúa como una hormona endocrina para movilizar neutrófilos desde la médula ósea que sustituyan a los consumidos en las reacciones inflamatorias.
- **Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF):** favorece la maduración de las células de la médula ósea en células dendríticas y monocitos.

Se utilizan G-CSF y GM-CSF recombinantes para estimular la recuperación de la médula ósea tras la quimioterapia por un cáncer o un trasplante de la médula ósea.¹⁶

- **Interferón gamma (INF- γ):** es el principal activador de los macrófagos. Es producido por los linfocitos-CD4 y por las células asesinas naturales (NKs) bajo el influjo de la interleucina 12 (IL-12) y de los factores de crecimiento de fibroblastos y de crecimiento epidérmico. La vitamina D3 y la ciclosporina A frenan su producción.¹⁷

Sus funciones son: **a)** activar a los macrófagos para que destruyan los microorganismos que hayan fagocitado, **b)** inducir en los macrófagos la producción de radicales bactericidas del oxígeno y nitrógeno, **c)** estimular la expresión de moléculas de antígeno leucocitario humano (HLA-I y HLA-II), **d)** inducir la transformación de linfocitos T vírgenes a Th, **e)** frenar la producción de inmunoglobulinas G y E (IgG, IgE).¹⁷

- Quimiocinas. Son un grupo de citocinas responsables de atraer a las diferentes células del sistema inmune al lugar requerido para asegurar una adecuada repuesta de defensa.
- Moléculas de adherencia. Tiene la función de facilitar la unión de los diferentes leucocitos a las células del endotelio vascular y a la matriz extracelular para facilitar su migración de la sangre al lugar de una agresión por un patógeno.¹⁷

❖ Componentes celulares y tisulares de la respuesta inmune

Citoesqueleto. Es la estructura intracitoplasmática responsable de los movimientos de translación de los leucocitos y de las moléculas y estructuras de su citoplasma. Está constituido por una serie de proteínas que forman fibras y microtúbulos.¹⁷

Matriz extracelular. Constituye una parte importante de todos los tejidos y sirve de soporte a las células que lo integran. Está formada por la interacción de polisacáridos y fibras proteicas como colágeno, elastina, laminina y fibronectina. La matriz sirve de soporte a los leucocitos que salen del torrente circulatorio a cumplir funciones de defensa en los tejidos a donde haya ingresado un patógeno.

Membranas basales. Son estructuras especializadas de la matriz extracelular que permiten la compartimentalización de los tejidos y que captan mensajes para transmitirlos al endotelio vascular o las células que tienen contacto con ellas. La integran células de colágeno IV, laminina y proteoglucanos.

Uniones celulares. Las células pueden estar unidas entre sí o con las láminas basales por las siguientes estructuras:1) uniones estrechas, presentes entre las células epiteliales que contengan líquidos e impiden su paso, como ocurre en el epitelio intestinal; 2) desmosomas, estructuras que unen fuertemente a las células entre sí pero dejan espacio entre

ellas; 3) uniones de conexión, constituidas por moléculas de conectinas que forman tubos que van de una célula a otra vecina y que permiten el paso de iones y moléculas de pequeño tamaño; 4) nanotúbulos, estructuras de un diámetro de 50 a 200nm cuya longitud puede superar varias veces el diámetro de una célula.¹⁷

❖ **Sistemas enzimáticos**

Sistema de complemento. Está constituido por un conjunto de proteínas del plasma, que se activan enzimáticamente y en cascada y que amplifican la respuesta inmune al aumentar la fagocitosis, iniciar un proceso inflamatorio y destruir por acción directa, gérmenes y células.

Sistema de coagulación. Es el conjunto de proteínas cuya principal función es la hemostasis para evitar la pérdida de sangre por la ruptura de un vaso. Además, la fibrina forma un gel alrededor de lo extraño para aislarlo y evitar su propagación si es un microorganismo.

Sistema de las kininas. Es un complejo enzimático que interactúa en los sistemas anteriores para incrementar la respuesta inflamatoria al aumentar la permeabilidad capilar.

❖ **Mecanismos especiales**

El sistema inmune emplea múltiples mecanismos de defensa los principales son: **la fagocitosis, el sistema de complemento y la inflamación.** La fagocitosis se puede definir como el proceso por el cual las células especializadas buscan, localizan, identifican e introducen a su citoplasma partículas o gérmenes extraños para destruirlos y digerirlos y la inflamación es el conjunto de mecanismos por los cuales los tejidos vivos se defienden contra moléculas, gérmenes y factores físicos, para aislarlos, excluirlos o destruirlos y reparar los daños ocasionados por el factor agresor.¹⁷

❖ Autoinmunidad

La autoinmunidad, es una respuesta inmune anormal, de tipo celular o humoral contra agentes propios, se caracteriza por la activación de células T o B o ambas.²¹

Ocasionalmente algunas células del sistema inmune logran evadir los controles que evitan el que ellas puedan atacar los agentes propios y generan un proceso inflamatorio que es conocido como autoinmune.¹⁷

Las enfermedades autoinmunes afectan al 5% de los seres humanos, dos tercios de los cuales son mujeres.

Se desconoce la causa directa de los procesos autoinmunes, pero hay claros indicios de la participación de factores genéticos y ambientales.

Los factores genéticos juegan un papel importante en la génesis de muchas enfermedades autoinmunes. Sólo cuando coinciden varios genes de susceptibilidad se produce autoinmunidad. Hay ciertos genes que se asocian con un riesgo mayor, por ejemplo CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) y otros, en cambios son genes protectores. Algunos defectos genéticos pueden predisponer a más de una enfermedad autoinmune. En las personas genéticamente susceptibles se requiere normalmente, un factor desencadenante para que se produzca reactividad. Este factor puede ser ambiental, farmacológico o infeccioso.²¹

❖ Deficiencia de la estructura o funcionamiento del sistema inmune

El sistema inmune puede tener defectos estructurales por carencia o mal funcionamiento de determinados genes lo cual conduce a la aparición de afecciones conocidas como inmunodeficiencias primarias que se acompañan por lo regular, de procesos infecciosos a repetición frecuentemente mortales.¹⁷ Las inmunodeficiencias primarias (IDP)

constituyen un grupo de enfermedades muy heterogéneo en sus manifestaciones clínicas, siendo la causa que los origina alteraciones congénitas en un gen del sistema inmunológico. Se han descrito más de 50 síndromes diferentes de IDP pudiendo incluir todos los componentes del sistema inmunitario como, linfocitos, células fagocitarias y proteínas del complemento. Existe una gran variedad en la forma de manifestarse estas enfermedades, siendo bien conocidas las infecciones respiratorias recurrentes, problemas digestivos no necesariamente infecciosos (diarrea/ mal absorción), manifestaciones en piel (urticaria/ infecciones).²¹

La mayoría de los errores biológicos de estas enfermedades son rasgos recesivos, algunos de ellos ocasionados por mutaciones en los genes del cromosoma X, y otros en los cromosomas autosómicos.

Hay que destacar que las mutaciones en un determinado gen pueden dar lugar a enfermedades con fenotipos diferentes, no encontrándose en las inmunodeficiencias en general correlación entre fenotipo y genotipo.

La clasificación de las IDP ha variado con el tiempo y aunque en la actualidad los datos clínicos continúan siendo de gran valor en el diagnóstico, hoy gracias a la biología molecular se realizan técnicas de mapeo que permiten denominar a la enfermedad con el nombre del gen responsable. Este logro ha hecho posible el planteamiento de nuevas estrategias a la hora de tratar a estos pacientes, determinar la condición de portadores, hacer un diagnóstico prenatal y dar un consejo genético adecuado.

El Comité Científico de la International Unión et Immunological Societies (UIUS) para el estudio y clasificación de las IDP publicó su última revisión en octubre de 1999 agrupando a 64 de estas enfermedades en siete grandes apartados que relacionan cada IDP con la alteración del sistema inmunitario que la produce.²¹

1. Deficiencia predominante de anticuerpos.
2. Combinadas.
3. Otros síndromes bien definidos (Wiskott-Aldrich, Ataxia-telangiectasia y síndrome de DiGeorge).
4. Deficiencias del sistema de complemento.
5. Defectos congénitos en el número o función de los fagocitos.
6. Inmunodeficiencias asociadas a procesos linfoproliferativos.
7. Otras inmunodeficiencias.

Se clasifican de forma separada aquellas IDP (38 en total) que se asocian o son secundarias a otras enfermedades congénitas o hereditarias.

❖ **Hipersensibilidad**

Las reacciones de hipersensibilidad son respuestas anormales del sistema inmunitario que ocurren cuando el individuo se expone a sustancias que por lo general no son dañinas. Estas respuestas provocan reacciones de tanto alérgicas como no alérgicas y su severidad puede ser de leve a mortal.¹⁶

Gell y Coombs en 1963 desarrollaron una forma de clasificar las reacciones de hipersensibilidad. Esta clasificación divide a la hipersensibilidad en cuatro tipos principales: tipo I, o hipersensibilidad inmediata; tipo II, o citotoxicidad mediada por anticuerpos; tipo III o de complejos inmunitarios y tipo IV, retardada o mediada por células.

**Tabla 2. Clasificación de Coombs y Gell reacciones
hipersensibilidad.¹⁶**

Tipo	Nombre descriptivo	Tiempo de iniciación	Mecanismo	Tipo de manifestación
I	Atopia y Anafilaxia por IgE	Minutos	La IgE reacciona contra el antígeno y se une a las células cebadas y basófilos, causando la liberación de sus mediadores vasoactivos	Anafilaxia sistémica: asma, angiodema, urticaria, alergia a alimentos y eccema
II	Citotoxicidad mediada por IgG, IgM	5 a 8 horas	Anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie, causan la destrucción celular por activación del complemento	Reacciones de transfusión sanguínea, anemia hemolítica autoinmunitaria, eritroblastosis fetal
III	Hipersensibilidad mediada por complejos inmunitarios	2 a 8 horas	Complejos antígeno-anticuerpo depositados en diferentes áreas del organismo inducen activación del complemento e inflamación	Localizada: Reacción de Arthus. Generalizada: Artritis reumatoide, nefritis glomerular, enfermedad del suero, lupus eritematoso
IV	Hipersensibilidad mediada por células	24 a 72 horas	Células T sensibilizadas liberan citocinas que activan macrófagos y células T citotóxicas	Rechazan injerto, dermatitis por contacto, reacción de la tuberculina

Un elemento clave asociado a las células, imprescindible para el desarrollo de la respuesta inmunitaria es el complejo mayor de

histocompatibilidad (MHC). La capacidad del organismo para permitir la discriminación entre lo propio y lo extraño se atribuye al accionar de un grupo de genes agrupados en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad.¹⁷

En el hombre, este complejo está situado en el cromosoma 6, la región está compuesta por 421 genes de los cuales el 60% se expresan, tienen un tamaño de 3.6 Mb y el 22% tienen funciones inmunes; y se denomina HLA, (*antígeno leucocitario humano*). Este grupo de genes, heredados del padre y de la madre, codifica al menos 3 clases de moléculas, las moléculas clase I, II, III, aunque el peso de las funciones de histocompatibilidad y reconocimiento antigénico recae principalmente sobre las proteínas producidas por los genes de clase I y II (CMH-I y CMH-II).

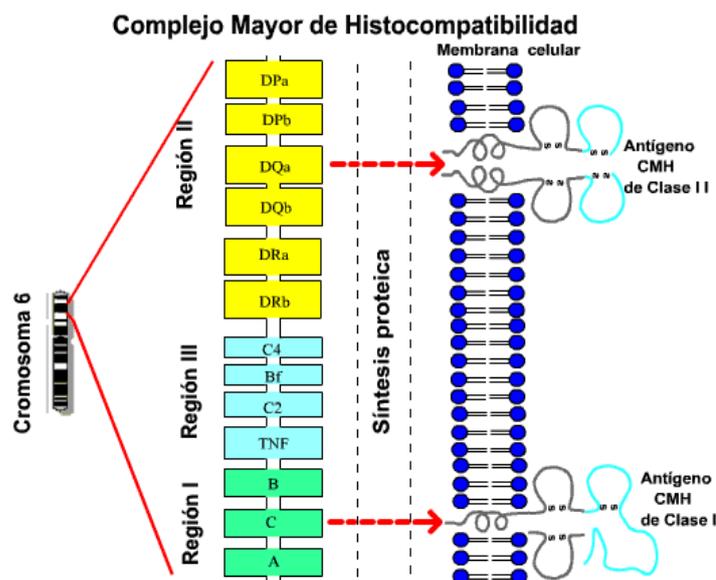


Fig. 7 Localización del MHC en el brazo corto del cromosoma 6.²²

Sólo los antígenos presentados por el HLA, pueden ser reconocidos por algunos tipos celulares, como los linfocitos T. El MHC, es un conjunto de genes estrechamente ligados y muy polimorfos, que deben su nombre a su implicación en la aceptación o rechazo en el trasplante.

El HLA presente en casi todas las células del organismo constituye la tarjeta de presentación de cada ser vivo individual y por lo tanto ayuda a distinguir lo propio de lo ajeno. La expresión de estos genes, da lugar a elementos con funciones muy distintas. Una de las más importantes es la unión a péptidos antigénicos y su presentación a los linfocitos T.¹⁷

Dentro del MHC se diferencian tres regiones que agrupan genes llamados de clase I, II, y III respectivamente.

Los de la clase I generan los anticuerpos HLA-I que colonizan la membrana de casi todas las células del organismo, con excepción de las células sin núcleo como los eritrocitos. Se expresan en todas las células somáticas nucleadas del organismo y dan lugar a diferentes tipos de moléculas (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Son capaces de presentar péptidos antigénicos originados por células del propio organismo a los linfocitos T citotóxicos. Los de la II, generan los HLA II que en condiciones normales únicamente se expresan en los linfocitos B, los monocitos y las células dendríticas. Los de la clase III codifican para los factores del complemento, proteínas de estrés, factor de necrosis tumoral entre otras.¹⁷

1.3 LOS NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos son un tipo de glóbulo blanco, de tipo granulocito, que se derivan de la célula pluripotencial de la médula ósea, luego de un proceso progresivo de multiplicación y diferenciación, por el cual las células pasan de mieloblastos a promielocitos y mielocitos. Su maduración se caracteriza por la aparición en el citoplasma de gránulos de diferentes tipos y tamaño. En la fase de promielocito se forman los gránulos azurófilos o primarios y al entrar en la fase de mielocito se forman los gránulos secundarios.¹⁷

Durante el proceso de maduración los neutrófilos adquieren la capacidad de adherirse, deformarse, desplazarse, fagocitar, destruir microorganismos y secretar mediadores de la inflamación.

La médula ósea produce 7 millones de neutrófilos por minuto, gran parte de los cuales se acumulan como reserva para entrar en circulación ante la presencia de un proceso infeccioso o inflamatorio. Los neutrófilos o leucocitos polimorfonucleares son los más numerosos de los glóbulos blancos y constituyen 60% a 70 % del total de la población de leucocitos (entre 5.000 y 11.000 células por mm^3) y su número es entre 1.800 y 7.200 de células por mm^3 en sangre, y su vida media una vez activados de 6 a 8 horas.^{15,17}

Su principal función es fagocitar y destruir a las bacterias y participar en el inicio del proceso inflamatorio. Se incrementan notablemente en la respuesta aguda y acuden a la zona de infección atraídos por estímulos quimiotácticos. Actúan como fagocitos, ingieren la partícula extraña y la digieren. Los neutrófilos producen ácido hipocloroso que, además de colaborar en la destrucción del material fagocitado, potencia la inmunogenicidad de las proteínas antigénicas, con lo que hacen más eficaz a la acción presentadora de antígeno de los macrófagos.

Los neutrófilos se caracterizan por tener un núcleo lobulado (con 2 a 5 lóbulos) por lo que también se llaman leucocitos polimorfonucleares, y gran cantidad de gránulos y lisosomas en su citoplasma con diferentes contenidos que les permiten realizar sus funciones específicas.

Los neutrófilos son atraídos por quimiotaxis por productos procedentes de células muertas, polisacáridos bacterianos y productos de degradación del complemento. Tienen en su membrana receptores que reconocen anticuerpos, factores del complemento unidos a bacterias y polisacáridos bacterianos, esto estimula la fagocitosis de las bacterias y posterior destrucción. Los gránulos de los neutrófilos contiene gran cantidad de enzimas y sustancias para realizar su función: enzimas lisosomales,

catepsina G, collagenasa inespecífica, collagenasa G, fosfolipasa A2, fosfatasa alcalina, fagocitina.^{15,17}

En los frotis sanguíneos los neutrófilos tienen de 9 a 12 μm de diámetro y un núcleo multilobular, en mujeres, el núcleo presenta un apéndice característico, el palillo de tambor, que contiene el segundo cromosoma X inactivo y condensado. También se conoce como cuerpo de Barr o cromosoma sexual, pero no siempre es evidente en todas las células. Los neutrófilos son una de las primeras células que aparecen en infecciones bacterianas agudas. La membrana celular o plasmalema de los neutrófilos tiene receptores para inmunoglobulinas, para el complemento y factores quimiotácticos.

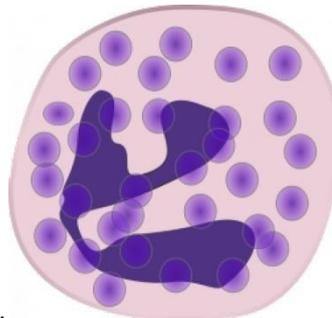


Fig.8 Núcleo del neutrófilo.²³

En el citoplasma de los neutrófilos se encuentran 3 tipos de gránulos:

- ❖ Gránulos primarios o azurófilos (0.1 μm de diámetro).
- ❖ Gránulos azurófilos secundarios o específicos (0.5 μm de diámetro).
- ❖ Gránulos terciarios.

Gránulos primarios o azurófilos. Estos contienen: una proteína inductora de permeabilidad en la pared bacteriana con la cual atacan a las bacterias gramnegativas; mieloperoxidasa; proteasas de serina (elastasa, catepsinas G y D); hidrolasa ácidas; glucuronidasa; fosfatasa ácida; α -monooxidasa (N-acetil-glucosaminidasa); proteínas catiónicas y defensinas.

Las proteasas al ser liberadas por degranulación forman redes que atrapan y destruyen microorganismos tanto grampositivos como gramnegativos. Adicionalmente juegan un papel en la regulación de la inflamación.

Gránulos azurófilos secundarios o específicos. Son lisosomas que contiene hidrolasas ácidas, mieloperoxidasa, el agente antibacteriano lisozima, proteína bactericida que incrementa la permeabilidad, catepsina G, elastasa y colagenasa inespecífica.^{15,17}

Gránulos terciarios. También conocidos como partículas C, contienen gelatinasa, colagenasa y glucoproteínas que participan en la adherencia celular.

Los neutrófilos interactúan con agentes quimiotácticos para emigrar a sitios invadidos por microorganismos. Para ello penetran en vénulas poscapilares en la región de inflamación y se adhieren a las diversas moléculas de selectina de células endoteliales de estos vasos a través de sus receptores de selectina. La interacción entre los receptores de selectina de los neutrófilos y las selectina de las células endoteliales da lugar a que los neutrófilos puedan recorrer con lentitud el recubrimiento endotelial de los vasos. A medida que los neutrófilos desaceleren sus migraciones, la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) inducen a las células endoteliales para que expresen moléculas de adherencia intercelular tipo1 (ICAM-1), a las cuales se unen con avidéz las moléculas de integrina de los neutrófilos.

Cuando ocurre la unión los neutrófilos dejan de emigrar, en preparación para su paso a través del endotelio de la vénula poscapilar, a fin de penetrar en el compartimiento del tejido conjuntivo, una vez que se encuentran en éste, destruyen los microorganismos mediante fagocitosis y la liberación de enzimas hidrolíticas. Además, mediante la elaboración y liberación de leucotrienos, los neutrófilos ayudan a iniciar el proceso inflamatorio.^{15,17}

CAPÍTULO 2. SÍNDROME DE SWEET

2.1 CONCEPTO

El síndrome de Sweet fue descrito por Robert Douglas Sweet como una dermatosis neutrofílica que se caracteriza por la aparición súbita de pápulas, nódulos y placas eritematosas asimétricas en la piel; recurrentes que afectan cualquier región del cuerpo, con mayor frecuencia en cara, cuello, parte superior del tronco, brazos y manos, son dolorosas y presentan un intenso infiltrado inflamatorio por neutrófilos, en especial en la dermis superior. Se acompañan de fiebre, malestar general y leucocitosis periférica; y responde al tratamiento con corticoesteroides.^{3,6,,24,25}



Fig. 9 Síndrome de Sweet.²⁶

El síndrome de Sweet pertenece al grupo de las dermatosis neutrofílicas, que son alteraciones de origen no infeccioso, cuya característica predominante es la histología de sus lesiones cutáneas, caracterizada por una infiltración difusa de la dermis por neutrófilos polimorfonucleares, sin evidencia de vasculitis.^{24,25}

Dentro de las dermatosis neutrofílicas además del síndrome de Sweet se encuentran: Pioderma gangrenoso, el eritema *elevatum diutinum*, síndrome dermatosis-artritis asociado a enfermedad intestinal, dermatitis neutrofílica ecrina, dermatitis neutrofílica reumatoide, enfermedad de Behcet y pustulosis subcórnea de Sneddon –Wilkinson, éstas dermatosis

neutrófilas sus características principales son: infiltración neutrófila de la piel, posible infiltración extracutánea por los neutrófilos (pulmón, hígado), frecuente asociación con enfermedades sistémicas y buena reacción al tratamiento con corticosteroides.

Todas las dermatosis neutrófilas presentan una cierta semejanza en sus manifestaciones clínicas, patogénesis y asociaciones, lo que parece justificar su agrupación.

Las dermatosis neutrófilas son probablemente el grupo de procesos cutáneos ligados con mayor frecuencia a enfermedades de los órganos internos. Además en un número significativo de casos, los pacientes con dermatosis neutrófilas presentan síntomas sistémicos como parte de un proceso inflamatorio inespecífico (fiebre, malestar general, artralgias) o por la infiltración neutrófila de los diferentes órganos. Dentro de las dermatosis neutrófilas el síndrome de Sweet constituye uno de sus puntos cardinales.⁵

2.2 SINONIMIA

1. Síndrome de Sweet.
2. Enfermedad de Goom-Button.
3. Dermatitis neutrófila febril aguda.^{1,3,,27,28}

2.3 ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia del síndrome de Sweet es desconocida, no se ha explicado por completo, se postula que representa un patrón de reacción de hipersensibilidad de tipo III, a antígenos bacterianos, virales o tumorales,^{1,6,28,29,30,31} que llevaría a la estimulación de la cascada de citocinas que precipitan la activación de neutrófilos y la infiltración celular,²⁹ también se asocia con enfermedades autoinmunes, infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias, fármacos y al embarazo.⁴

Entre las citocinas principales implicadas, se encuentran la interleucina (IL) 1, IL-3, IL-6, IL-8, el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y el interferón gamma (INF- γ).^{1,3,6,28,29,32}

La interleucina 1 (IL-1) es sintetizada y liberada por las células de la leucemia mieloide aguda y esta citocina induce la síntesis del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Así mismo, las GM-CSF estimulan la producción de interleucina 8 por los neutrófilos.^{29,33}

La asociación entre el factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF) exógeno y el desarrollo del síndrome de Sweet señala la importancia de los neutrófilos y las citocinas en la patogenia de la enfermedad. Sin embargo, los estudios de inmunofluorescencia directa no han podido demostrar la presencia de inmunorreagentes en el endotelio vascular. El factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) suprime la apoptosis y prolonga la supervivencia de los neutrófilos. Se ha observado la elevación en sangre periférica de la concentración de el factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF) en los pacientes con enfermedad activa, por que los autores lo han propuesto como marcador útil de la actividad de la enfermedad. Además se ha demostrado que las alteraciones estructurales en el brazo largo del cromosoma, donde se encuentran los genes que regulan la granulopoyesis y la migración neutrofílica, se relacionan con el síndrome de Sweet.³⁰

Algunos estudios otorgan un papel importante en la patogenia del síndrome de Sweet al factor de necrosis tumoral y a una alteración de la activación de los linfocitos T *helper* Th1.

Se ha descrito la presencia de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) en pacientes con síndrome de Sweet, pero en general, estos anticuerpos indican que hay otra enfermedad de base.^{5,30}

La mayoría de los pacientes tienen un antecedente de infección del tracto respiratorio superior o amigdalitis que precede a las lesiones de piel por 1 a 3 semanas. Se ha descrito también infecciones por *Yersinia enterocolítica*.^{1,31,33,34}

Los estudios actuales apoyan la teoría de que se trata de una reacción inmune dependiente de células T ya que se han encontrado células T activadas CD25+ en el infiltrado inflamatorio de las lesiones e incremento en la expresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-I) e interleucina 8 (IL-8). También se ha reportado aumento de interleucina I (IL-I α y β) e interferón gamma (IFN- γ) en el suero de pacientes con síndrome de Sweet. Los niveles de interleucina (IL-4) en el suero de los pacientes son normales, sugiriendo que el desorden está mediado por citocinas dependientes de Th1.^{1,3,28}

Posiblemente deba existir cierta predisposición genética, ya que se ha observado una asociación del síndrome de Sweet con determinados antígenos de histocompatibilidad como el HLA-Bw54 (*Antígeno leucocitario humano*)^{30,32,33}, que presenta una alta prevalencia entre los asiáticos³⁰ y también se ha encontrado relación con HLA-B8 y HLA-Cw7.³³

Hasta el momento, ninguna de las hipótesis o conceptos sobre la etiopatogenia de esta enfermedad se encuentran definitivamente comprobados por resultados experimentales.^{30,33}

2.4 EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Sweet tiene una distribución mundial sin ninguna predilección racial,^{1,7,30} siendo poco frecuente en la población general y aún más rara en la infancia.³

Hasta la fecha se han descrito 500 pacientes con síndrome de Sweet. Existe un predominio de afección de sexo femenino, con una relación

mujer/ hombre de 4 a1. La edad media de presentación se ubica entre los 30 y 60 años, aunque también existen reportes de casos en recién nacidos, niños y ancianos.^{3,4}

La edad de los pacientes pediátricos oscila entre los 10 días de nacidos y los 12 años. Hasta la actualidad se han descrito 70 casos en niños, lo que supone el 8% del total de los casos descritos, la mayoría de ellos eran niños menores de 3 años.³⁰

En la edad pediátrica la relación mujer/hombre es de 1:1 con un pico de incidencia en el primer año de la vida y un segundo pico entre los 6 y 12 años.³³

La predisposición genética puede determinar variaciones geográficas en la incidencia de la enfermedad. Aproximadamente la mitad de los casos publicados se produjeron en japoneses.^{4,30} Se ha observado una asociación del síndrome de Sweet con HLA-BW54, que representa una alta prevalencia en los asiáticos.³⁰

2.5 CLASIFICACIÓN

El síndrome de Sweet puede subdividirse en cinco subgrupos de acuerdo a su etiología:^{3,6,35,36}

1. Clásico o idiopático.
2. Paraneoplásico (asociado a un proceso maligno subyacente).
3. Asociado a trastornos inflamatorios y autoinmunitarios.
4. Inducido por fármacos.
5. Relacionado con el embarazo.

1. Clásico o idiopático.

La forma clásica o idiopática representa el 71% de los casos totales del síndrome de Sweet,^{3,36} es más frecuente en mujeres entre los 30 y 60 años de edad y se ha reportado en niños (de 7 semanas de edad) y adultos jóvenes¹. El 30% de los pacientes presentan una o múltiples recidivas.³⁶

2. Paraneoplásico.

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, aproximadamente dos tercios de los casos corresponde a carcinomas del tracto genitourinario.^{3,5,36} El síndrome de Sweet asociado a neoplasias predomina en varones, afecta mucosas, cursa con anemia y su recurrencia es más frecuente.³⁶

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 Hodking, 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 linfocítica crónica, leucemia de células peludas (tricoleucemia) y mieloma múltiple, entre otros. El síndrome de Sweet asociado a una enfermedad hematológica tiene una relación mujer/varón 2 a 1.^{5,36,37} 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 corticoesteroides sistémicos son suspendidos precozmente.

3. Asociado a trastornos inflamatorios y autoinmunitarios.

En relación a las enfermedades inmunológicas asociadas al síndrome de Sweet, las encontradas con mayor frecuencia son policondritis

recidivante, artritis reumatoide, dermatomiositis, enfermedad inespecífica del tejido conectivo y enfermedad inflamatoria intestinal.³

Tabla 3. Síndrome de Sweet y enfermedades inflamatorias.⁵

<p>Gastrointestinales Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cirrosis criptogenética, colestasis intrahepática, colangitis supurativa, hepatitis autoinmunitaria, resección colónica por diverticulosis.</p>
<p>Cardíacas Síndrome de Dressler.</p>
<p>Tiroideas Tiroiditis de Hashimoto, Hashimoto + arteritis de Takayasu, hipotiroidismo, tiroiditis subaguda, enfermedad de Basedow.</p>
<p>Conectivopatías Lupus eritematoso, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, dermatomiositis, artritis reumatoide.</p>
<p>Neurológicas Encefalitis crónica recurrente, encefalitis aguda, paquimeningitis craneal hipertrófica.</p>
<p>Otras Enfermedad de Behçet, sarcoidosis, síndrome POEMS, queratitis ulcerativa periférica, espondilitis anquilopoyética, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, linfadenitis necrotizante subaguda, neumonitis intersticial, déficit de α1-antitripsina, nefropatía IgA (enfermedad de Berger), urticaria crónica, psoriasis vulgar, granuloma anular generalizado.</p>

Son múltiples las enfermedades infecciosas asociadas al síndrome de Sweet. Destacan por su frecuencia las infecciones respiratorias, amigdalares y vulvovaginales. Es la forma más frecuente del síndrome de Sweet, al margen de los casos idiopáticos. Las recurrencias en estos enfermos son raras, ya que el tratamiento esteroideo se suele acompañar de un tratamiento etiológico adecuado. Pero cuando esas infecciones

ocurren de forma periódica, como en el caso de infecciones estreptocócicas, no es raro que se encuentre con brotes acompañantes de Sweet, cada vez de mayor intensidad, mayor extensión y mayor afectación multisistémica.

En ocasiones el síndrome de Sweet puede ser la manifestación inicial de un cuadro infeccioso. Un síndrome de Sweet se ha descrito como la manifestación inicial de una infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en un niño de 3 meses.⁵

Tabla 4. Síndrome de Sweet y enfermedades infecciosas.^{3,5,38}

<p>Cuadros bacterianos con gérmenes definidos</p> <p>Uretro-prostatitis por Ureaplasma, infecciones por <i>Salmonella typhimurium</i> y <i>S. enteritidis</i>, infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i>, infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> y <i>C. pneumoniae</i>, infección por <i>Helicobacter pilory</i>, infección por <i>Yersinia enterocolitica</i>, infecciones estreptocócicas, bronquitis por <i>Pasteurella multocida</i>, infección urinaria por <i>Escherichia coli</i>, rinitis purulenta por meningococo C y diarrea por rotavirus en niño de 10 años, borreliosis, sífilis secundaria.</p>
<p>Cuadros con germen no definido</p> <p>Sinusitis crónica reagudizada, amigdalitis crónica, otitis, neumonía bacteriana, bartolinitis, osteomielitis multifocal, gastroenteritis, pielonefritis, herida sobreinfectada.</p>
<p>Infecciones por micobacterias</p> <p>Lepra, tuberculosis pulmonar, escrofulodermia por <i>M. fortuitum</i>, linfadenitis cervical por micobacterias atípicas (<i>chelonae</i>, <i>scrofulaceum</i>, <i>avium-intracellulare</i>), infección sistémica por <i>M. kansasii</i> en paciente con leucemia de células peludas, tras vacunación con <i>bacilo de Calmette-Guerin (BCG)</i>.</p>
<p>Infecciones víricas</p> <p>VIH, parotiditis, hepatitis B aguda, hepatitis C, HVH-7, herpes simple, herpes zoster, vacunación de gripe, citomegalovirus.</p>
<p>Infecciones parasitarias</p> <p>Neumonía por <i>Pneumocistis carinii</i>, toxoplasmosis.</p>
<p>Infecciones por hongos</p> <p>Histoplasmosis, coccidioidomicosis, dermatofitosis.</p>

4. Inducido por fármacos.

En la variedad de síndrome de Sweet asociado a fármacos, una de las causas más frecuentes son los factores estimuladores de colonias de granulocitos (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 (virus de inmunodeficiencia humana) entre otras.³⁶

El síndrome de Sweet también puede presentarse tras el inicio del tratamiento con antibióticos, antiepilépticos, antihipertensivos, anticonceptivos orales entre otros.³⁸

Tabla 5. Fármacos asociados al síndrome de Sweet.^{1,3,5,9,35,39,40,41,42}

Antibióticos Trimetoprim-sulfametoxazol, minociclina, nitrofurantoína, norfloxacino, ofloxacino, tetraciclinas, clindamicina
Antihipertensivos Hidralazina
Antiepilépticos Carbamacepina
Diuréticos Furosemida
Citocinas G-CSF, GM-CSF

Retinoides Ácido all-trans-retinoico (maduración neutrofílica)
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) Diclofenaco, celocoxib
Anticonceptivos orales (ACO) Levonorgestrel/etinilestradio
Otros Litio, propiltiouracilo, diazepam, clozapina, glucagón, verapamil, aciclovir, Quinupristin/Dalfopristin Vacunas: bacilo de Galmette-Guerin (BCG), neumocócica, gripe

En los pacientes pediátricos el G-CSF, Ácido all-trans-retinoico, el trimetropin-sulfametoxazol y azatioprina son causa potencial del síndrome de Sweet inducido por fármacos. La azatioprina se utiliza como un agente inmunosupresor cada vez más utilizado como un ahorrador de esteroides, medicamento para el tratamiento de enfermedad de Crohn.³⁵

Se reportó el caso de una niña de 9 años y medio que presentó una infección respiratoria, presentando erosiones en la orofaringe. Ella fue diagnosticada con una úlcera en la laringe por lo cual fue tratada con amoxicilina, ácido clavulánico, potasio (Augmentín), que durante el tratamiento presentó lesiones del síndrome de Sweet, fue tratada con prednisona oral en 1 mg / kg / día durante 3 semanas. Las lesiones empezaron a curarse con formación de costra.³⁹

También se reporta un niño de 4 años de edad diagnosticado con otitis media, fue tratado con amoxicilina, ácido clavulánico, potasio (Augmentín) durante tres días, presentando lesiones de síndrome de Sweet.

En la literatura se reportó el caso de un hombre de 25 años que presentó signos y síntomas del síndrome de Sweet una semana después de haber

sido tratado con minociclina de 200 mg al día de forma sistémica, para el acné papulopustuloso. El tratamiento con minociclina se suspendió y se dio terapia con glucocorticoesteroides y desaparecieron las lesiones.⁴¹

También se reportó un caso de síndrome de Sweet por la administración de clíndamicina de 300 mg 1 cápsula cada 6 horas para una infección dental, presentando signos y síntomas del síndrome de Sweet, dos días después de iniciar el tratamiento.⁴²

5. Relacionado con el embarazo.

El síndrome de Sweet asociado a embarazo es aquel que ocurre, por primera vez o de forma recurrente, durante el embarazo.

Afecta a mujeres entre 21-38 años de edad. Hasta el momento se han descrito 6 mujeres que han presentado el cuadro en 9 embarazos.

El 60% de los casos aparece durante el primer trimestre,^{3,5} y el 40% restante en el segundo trimestre. Dos de estas enfermas tuvieron recurrencia en sucesivos embarazos, y en un caso hubo rebrote en el postparto inmediato. En 2 casos el síndrome de Sweet apareció por primera vez en el tercer embarazo, en 2 casos en el primero, en 1 en el séptimo y en el otro durante el cuarto, con sospecha de haberlo tenido también durante el segundo y el tercero.

De las 6 mujeres afectadas, 4 presentaban síndrome de Sweet asociado a embarazo de forma exclusiva, y las restante habían tenido el cuadro asociado a embarazo y antes y/o después del mismo.

En ninguno de los casos publicados se ha comunicado mortalidad fetal o infantil, aunque al menos uno de los casos recidivantes coincidió con aborto espontáneo.

2.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Sweet aparece de forma aguda.³ En la mayoría de los pacientes la aparición de la sintomatología aguda va precedida por un período prodómico, con sintomatología del tracto respiratorio superior, gastrointestinales (diarrea) y amigdalitis entre 1 a 3 semanas antes de que aparezcan las lesiones cutáneas.^{25,34} Se inicia de forma brusca con fiebre alta y alteración del estado general, que se acompaña de lesiones cutáneas, con leucocitosis e importante neutrofilia.²⁵ También pueden presentar cefalalgia, artralgias y mialgias.³

Las lesiones cutáneas iniciales se presentan como máculas o pápulas de color rojo brillante,³⁴ eritematosas o eritematovioláceas, son suaves, sensibles y dolorosas, de bordes irregulares muy bien delimitados entre 2 y 4 mm de diámetro,²⁵ que pueden aumentar de tamaño en días o semanas^{3,31} hasta de 10 a 20 cm y resolverse sin dejar cicatriz después de varias semanas o meses;^{33,38} o coalescer para formar placas o nódulos. Debido al intenso edema, en ocasiones las lesiones pueden asentar una coloración amarillenta central que les da apariencia en diana,^{3,30} y pueden adoptar un aspecto pseudovesicular o pseudopostuloso,^{3,38} sin embargo, algunos pacientes desarrollan verdaderas vesículas, ampollas o pústulas sobre las placas.³

La erupción suele localizarse en cabeza, cuello, extremidades, región superior del tronco y espalda,^{3,25,33} pero también pueden presentarse en cualquier otro lugar,³ también pueden desencadenarse en zonas de traumatismos.³⁰ Pueden presentar una única lesión o múltiples lesiones distribuidas asimétricamente, también se pueden presentar en extremidades inferiores, donde las lesiones se pueden formar profundamente en la grasa y de esta forma imitar una paniculitis o al eritema nudoso.^{30,31,34,38}



Fig. 10 Placa violácea en muslo derecho.³



Fig. 11 Múltiples pápulas difusas, eritematosas, indúras, suculentas en las extremidades inferiores.³⁹

Las lesiones cutáneas del síndrome de Sweet suelen resolverse espontáneamente en 5-12 semanas, pero recidivan hasta en el 30% de los pacientes.³⁰ Se puede producir hiperpigmentación postinflamatoria, y el desarrollo de cicatrices es raro. En el grupo de edad pequeña, puede aparecer lesiones de tipo cutis laxa en los sitios previamente afectados debido a que la intensa inflamación destruye las fibras elásticas.



Fig. 12 Intensas lesiones de Sweet en la espalda con formación de ampollas centrales y formación posterior de costras en un caso de infección estreptocócica.⁵

Cualquier tipo de lesión cutánea del síndrome es dolorosa y presenta un dato característico llamado fenómeno de patergia, que consiste en una reacción inflamatoria de la piel inducida por traumatismos mínimos, los cuales son capaces de producir una disrupción epidérmica que desencadena la aparición de una pápula o una pústula en la zona lesionada.^{24,30,3}

❖ **Manifestaciones extracutáneas.**

De forma general, las manifestaciones extracutáneas del síndrome de Sweet se dividen en **específicas**, cuando son producidas por los infiltrados neutrofilicos en los diferentes órganos, e **inespecíficas**, cuando estas manifestaciones acompañantes no son inducidas de forma directa por el infiltrado neutrofilico.⁵

Las manifestaciones extracutáneas son más frecuentes en las formas atípicas y, al igual que las lesiones cutáneas, el tratamiento suele resolverlas.

Han sido reportados casos de sitios no cutáneos como ojos, mucosa oral, articulaciones y, sitios viscerales como pulmones, riñones e hígado.^{1,43} También en las manifestaciones extracutáneas incluyen afección ósea, el sistema nervioso central, intestino, corazón, bronquios, músculo, bazo^{1,38} y orejas.^{1,2,29}

- **Pulmón:** la afección pulmonar específica se manifiesta clínicamente como tos, disnea o dolor torácico, bajo los cuales siempre subyace una traducción radiológica, infiltrados parcheados, opacidades homogéneas, neumonía intersticial bilateral o, más raramente abscesos pulmonares.⁵

Alrededor del 20% de los enfermos se encuentra, además, un derrame pleural, y lesiones pustulosas en bronquios.^{5,29}

- **Riñón:** lo habitual es encontrar proteinuria, hematuria o glomerulonefritis mesangial prácticamente asintomáticas.^{5,29}
- **Hígado:** la afectación hepática suele ser específica, es menos frecuente que las anteriores y se manifiesta por elevaciones analíticas de las transaminasas, de la gamma GT y de la fosfatasa alcalina.⁵ Se presenta hepatomegalia e hipertensión portal.²⁹
- **Sistema nervioso central:** las manifestaciones neurológicas o neuro-Sweet se han referido en muy pocos casos y son fundamentalmente específicas. Se ha detectado meningitis con neutrofilia en el líquido cefalorraquídeo (LCR), con o sin pleocitosis acompañante, meningitis con hemiparesia, meningitis asépticas (sólo en niños), paquemeningitis craneal hipertrófica, polineuropatía

periférica y axonal, cuadros neuropsiquiátricos complejos (con desorientación, convulsiones, mioclonia y depresión), alteración de la inteligencia o de los movimientos oculares, encefalitis crónica recurrente y encefalitis aguda, que cursó con alteración del nivel de conciencia que precedió a las lesiones cutáneas. Para algunos autores los ganglios basales son una de las estructuras más afectadas.^{5,44}

Se reportó un hombre de 62 años de edad con antecedentes de enfermedad intestinal ocasionada por reflujo, presentado ardor en el pecho que se irradiaba a la espalda y disfagia progresiva a los alimentos sólidos. La tomografía computarizada (CT) reveló un engrosamiento de la parte distal del esófago, con ganglios linfáticos agrandados y líquido en el espacio retroesofágico. La endoscopia con biopsia reveló una masa ulcerada de 10 cm situado a 5 cm por encima de la unión gastroesofágica que fue identificado como adenocarcinoma infiltrante.⁴⁴

Recibió tratamiento de quimioterapia, que tres semanas después desarrolló una erupción cutánea, pápulas eritematosas, de 0,5 a 1,5 cm de tamaño, en las extremidades superiores bilaterales, se extendían a la cabeza, el cuello y la espalda.

Poco después desarrolló cambios del estado mental y la disminución de la lucidez. La biopsia de la piel reveló en la dermis, infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos y desechos nucleares, acompañado por linfocitos y macrófagos, con edema sin presencia de vasculitis.

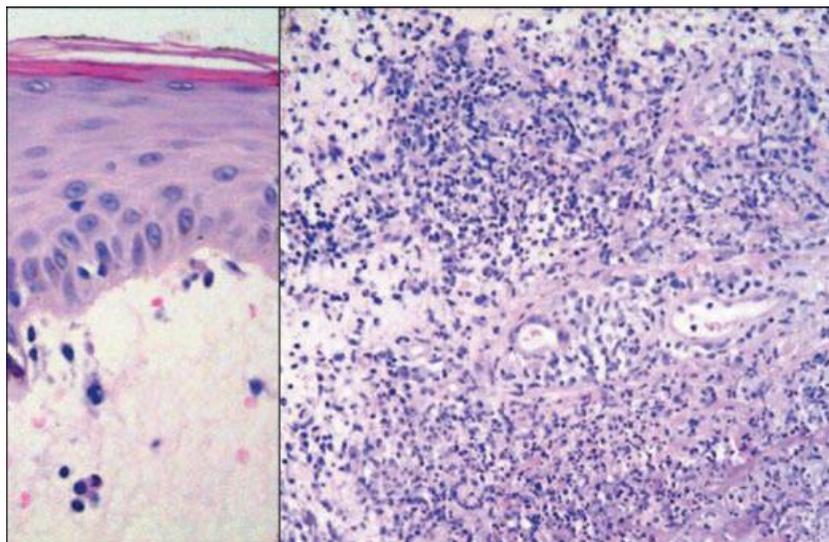


Fig. 13 A la izquierda: la epidermis intacta y edema de papila dérmica (hematoxilina y eosina). Derecha: infiltrado inflamatorio en las dermis media intersticial, compuesto por neutrófilos y desechos nucleares, acompañado por linfocitos y macrófagos con edema sin evidencia de vasculitis leucocitoclástica (hematoxilina y eosina).⁴⁴

Se realizó un conteo sanguíneo completo y mostró leucocitosis a 13.900 células / dl (97% neutrófilos).

Recibió tratamiento y el estado mental mejoró rápidamente, pero 10 días después desarrolló cambios en el estado mental. Se realizó una tomografía computarizada (TC) que no mostró anomalías, pero en la resonancia magnética (MRI) reveló zonas de engrosamiento en las áreas de la dura madre mínima, consistente con la encefalitis. Basado con el cuadro clínico, biopsia de la piel, y las imágenes cerebrales, el paciente fue diagnosticado con el síndrome de Sweet asociado a neoplasia con síntomas neurológicos.⁴⁴

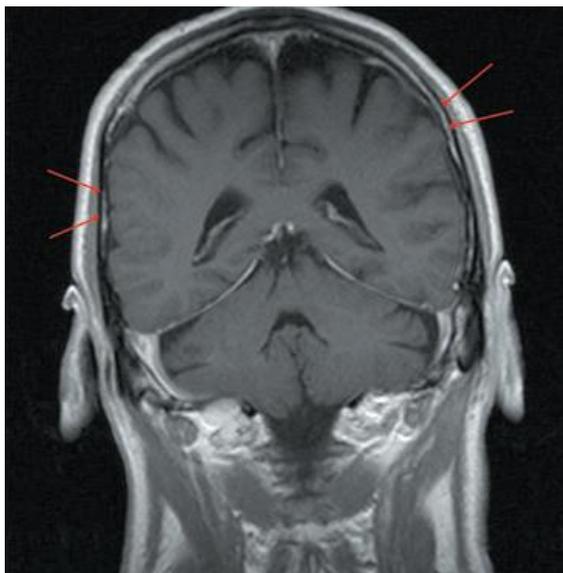


Fig. 14 Examen de resonancia magnética del cerebro que muestra mínimo engrosamiento dural, aumentando en las convexidades bilaterales (flechas rojas).⁴⁴

- **Manifestaciones osteoarticulares:** el sistema óseo puede verse afectado por el infiltrado neutrofílico en forma de osteomielitis asépticas, descritas en niños y que suelen acompañarse de una importante sintomatología general. Las lesiones óseas pueden preceder, acompañar o proseguir a las lesiones cutáneas. En algunos casos por su cronicidad, se desarrolla una osteomielitis crónica multifactorial recurrente.⁵

Los síntomas más frecuentes en el sistema articular son las poliartralgias, acompañadas o no de mialgias, que aparecen hasta en un tercio de los casos y son manifestaciones inespecíficas. Suelen ser episódicas, pauciarticulares y asimétricas, y afectan a las articulaciones grandes de las extremidades inferiores. No suele haber alteraciones radiológicas, a no ser un edema de las partes blandas. Esta poliartritis suele ser seronegativa. Hay pocos casos descritos de afectación específica como monoartritis, y no se han referido casos de artritis deformantes. Recientemente se ha descrito un caso de tenosinovitis recurrente.⁵

Las artralgiyas o artritis se presentan en el 33% a 62% de los pacientes. El padecimiento articular puede presentarse antes, durante o después de las lesiones dermatológicas, que afecta con mayor frecuencia las rodilla y las muñecas.³⁰



Fig. 15 Articulaciones que se ven afectadas por la artritis reumatoide asociada al síndrome de Sweet.⁴⁵

- **Músculo:** la afectación muscular se manifiesta como mialgias que acompañan a las poliartralgiyas. Se han descrito casos de miositis aguda por infiltrados neutrofílicos, que posteriormente evoluciona a miositis fibrosante.⁵ También se presenta tendinitis, sinovitis y alteraciones en la electromiografía.²⁹
- **Manifestaciones cardiovasculares:** el Sweet cardiológico es raro y suele ser una manifestación específica. Puede presentarse como derrames pleuropericárdicos, aortitis aséptica aguda segmentaria, afectación valvular, afectación del sistema de conducción o infiltración pericárdica neutrofílica masiva. Es más frecuente y generalmente más grave en niños, donde la válvula aórtica ha llevado a la muerte en algunos casos.⁵ También se puede presentar, estenosis de la aorta, cardiomegalia, oclusión coronaria y pericarditis.²⁹

- **Intestino:** pancolitis (inflamación de todo el colon), infiltración neutrofílica difusa.
- **Bazo:** esplenomegalia (aumento de tamaño del bazo).
- **Ojos:** se ha comunicado la aparición de nódulos limbales, en limbo palpebral conjuntival y cutáneo, con infiltrado similar al cutáneo. Otras manifestaciones específicas son hemorragia conjuntival, glaucoma y queratitis ulcerativa periférica. Sin embargo, son más frecuentes las manifestaciones inespecíficas, como conjuntivitis, episcleritis, iritis, congestión ocular y escleritis.^{5,29,30}

El compromiso ocular se ha documentado en el 6% a 72% de los pacientes y las principales manifestaciones son conjuntivitis y episcleritis.



Fig. 16 Conjuntivitis intensa acompañada de lesiones faciales de Sweet, en una enferma con infecciones estreptocócicas de repetición.⁵

- **Orejas:** nódulos dolorosos y pústulas en conducto auditivo externo y en el tímpano.²⁹

Un paciente masculino de 79 años de edad después de 12 meses de haber sido diagnosticado con síndrome de Sweet, se quejó de un dolor e inflamación del pabellón de la oreja izquierda. El examen físico reveló hinchazón y enrojecimiento excepto en el lóbulo. Se realizó la biopsia subcutánea del cartílago auricular presentando un infiltrado inflamatorio denso y la degeneración de los condrocitos marginales.⁴⁶

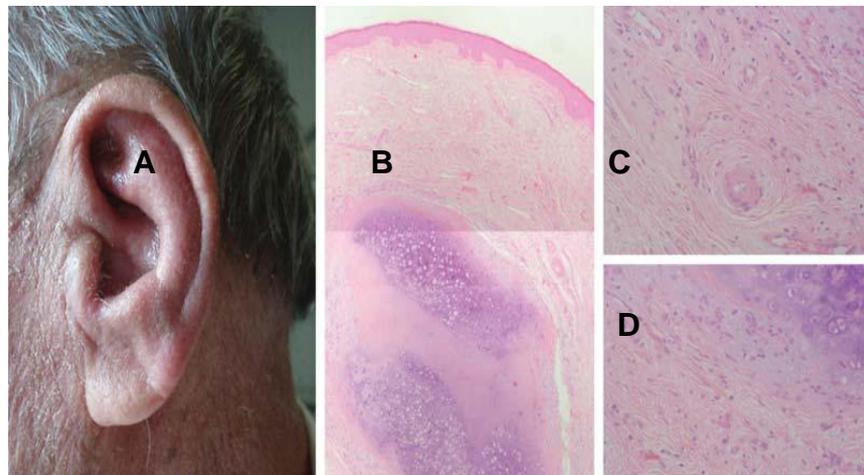


Fig. 17 **A)** pabellón izquierdo de la oreja con hiperemia y edema en la región del cartílago, no afecta el lóbulo de la oreja, **B)** la biopsia del cartílago, **C)** linfoma con infiltrado inflamatorio en la dermis subyacente al cartílago, **D)** la degeneración de condrocitos marginales.⁴⁶

- **Mucosa oral:** el compromiso de la mucosa oral es poco común en la forma idiopática, sin embargo se observa particularmente en pacientes con malignidades hematológicas, presentándose en un 3% a un 30% de los casos. En la mucosa oral se presentan inicialmente lesiones pseudopustulosas que posteriormente forman lesiones aftosas.³³ También se pueden presentar nódulos, hiperplasia gingival y edema de lengua.²⁹ Los labios, la mucosa bucal y la lengua son los sitios de predilección.³³



Fig. 18 Úlceras orales. Aunque son poco frecuentes, pueden ser una manifestación del síndrome de Sweet.⁵

Se reportó el caso de un niño de 4 años que presentó lesiones dermatológicas y orales de síndrome de Sweet asociado a fármacos (amoxicilina+ácido clavulánico, potasio) después de tomarlo por 2 días.

Las lesiones orales se presentaron en el paladar blando presentando un color pálido con puntilleo (petequias) y pápulas presentes en la lengua.³⁹

❖ **Las lesiones cutáneas en el síndrome de Sweet clásico o idiopático**, 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 cuello, ocasionalmente tronco y muy raramente miembros inferiores o mucosa oral. Sin tratamiento las lesiones remiten en 1-3 meses, o bien en pocos días si se utiliza corticosteroides sistémicos.³³ El cuadro se acompaña generalmente de fiebre o febrícula, mialgias, artralgias o artritis, leucocitosis (10000-20000 cel/mm³, ≥ 70% de neutrófilos), aumento de la velocidad de eritrosedimentación globular (VES) y malestar general.²⁹ Se ha descrito casos con ausencia de fiebre o de leucocitosis, o bien con lesiones aisladas de tipo ampollares o ulceradas. Puede existir además cefalalgia, náuseas, vómito, diarrea, así como conjuntivitis.



Fig. 19 Placas eritematoedematosas sobreelevadas localizadas en las manos en un paciente con síndrome de Sweet idiopático.⁵

- ❖ **Las lesiones del síndrome asociado a neoplasias**, afectan mucosas y cursa con anemia. 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.^{29,36} Dichas lesiones suelen ubicarse en miembros superiores o bien en miembros inferiores y tronco, sobre todo en el dorso del mismo.²⁹



Fig. 11 Lesiones maculopapulosas. Síndrome de Sweet asociado a síndrome mieloblástico.²⁹



Fig. 12 Lesiones faciales de síndrome de Sweet en un enfermo con síndrome mielodisplásico.²⁹

El 50% de estos pacientes presentan afectaciones extracutáneas especialmente a nivel musculoesquelético y renal, y más raramente ocular, pulmonar, hepática, digestiva, pancreática, cardíaca o del sistema nervioso central.^{29,36}

En pacientes con enfermedades oncohematológicas es frecuente la presencia de anemia, leucopenia y plaquetopenia.

- ❖ **En la variedad del síndrome de Sweet asociado a fármacos**, se han descrito diversos efectos secundarios: fiebre, dolores óseos, esplenomegalia, reacciones cutáneas locales en el sitio de inyección (prurito, eritema), y erupciones cutáneas diseminadas.³⁶
- ❖ **La manifestación clínica de síndrome de Sweet durante el embarazo**, es similar a la forma típica, las lesiones cutáneas tienen una especial predisposición por la cabeza y el cuello, y sólo en una paciente se ha comunicado afectación de la lengua.⁵



Fig. 13 A) Mujer embarazada que presenta lesiones de síndrome de Sweet afectando el abdomen; B) y el pecho.⁵

2.7 HISTOPATOLOGÍA

Los hallazgos histopatológicos varían según el estadio de la enfermedad,²⁴ pero el sello característico del síndrome de Sweet³ es un importante edema en la dermis papilar, que puede producir vesiculación subepidérmica y un denso infiltrado en banda y perivascular, compuesto principalmente por neutrófilos maduros^{29,30,31,47,48} localizados en la dermis papilar y región superior de dermis reticular,²⁹ que puede extenderse en

algunos casos hasta porciones profundas e incluso al tejido subcutáneo. Ocasionalmente pueden encontrarse también linfocitos, histiocitos,^{24,31} monocitos y eosinófilos,³ puede haber leucocitoclastia en la dermis superficial y media sin hallazgo de vasculitis.^{30,47}

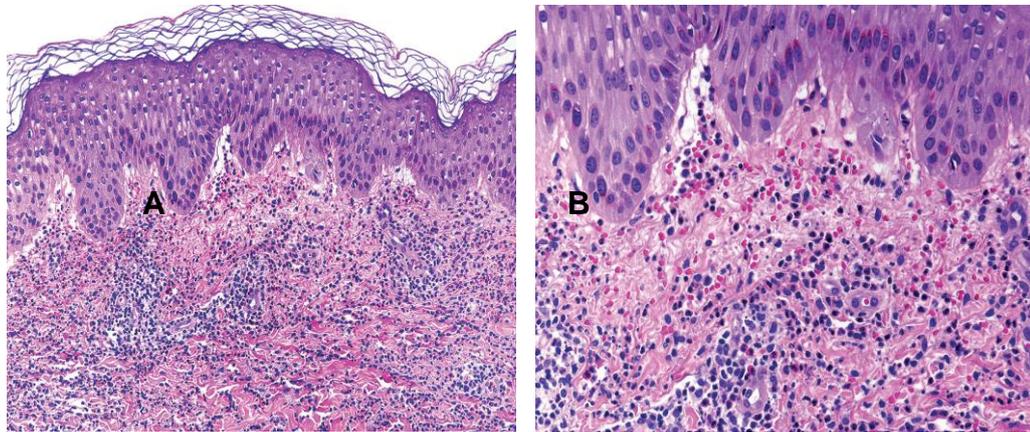


Fig.14 A) intenso edema de la dermis papilar y un denso infiltrado en banda compuesto principalmente por neutrófilos maduros, leucocitoclastia en la dermis superficial y media, sin hallazgos de vasculitis; B) detalle del infiltrado neutrofílico, leucocitoclastia, hematíes extravasados y algunos eosinófilos localizados en la dermis.³⁰

La epidermis puede ser normal o presentar leve acantosis y/o hiperqueratosis.^{3,29}

El infiltrado inflamatorio puede presentar eosinófilos, especialmente en la variante inducida por fármacos, y menos frecuentes linfocitos o histiocitos.²⁹ En los casos a la forma paraneoplásica el infiltrado neutrofílico puede ser menor.³

La afección hipodérmica en el síndrome de Sweet puede producirse como una extensión de la lesión superficial o como lesiones nodulares en las extremidades inferiores, de aspecto similar al eritema nudoso. En el estudio histopatológico de estas lesiones se pueden observar dos patrones. En unos casos las lesiones corresponden a un auténtico eritema nudoso y se observa una paniculitis septal con neutrófilos y granulomas de Miescher en los septos de tejido conectivo de la

hipodermis. Se estima que en un 8% de los casos de síndrome de Sweet se presenta una paniculitis septal con un infiltrado mixto y presencia de granulomas de Miescher, característico del eritema nudoso.

En otros casos se observa una paniculitis neutrofílica lobulillar, que ha sido considerada por los autores como expresión histopatológica de un síndrome de Sweet subcutáneo.^{30,47,48}

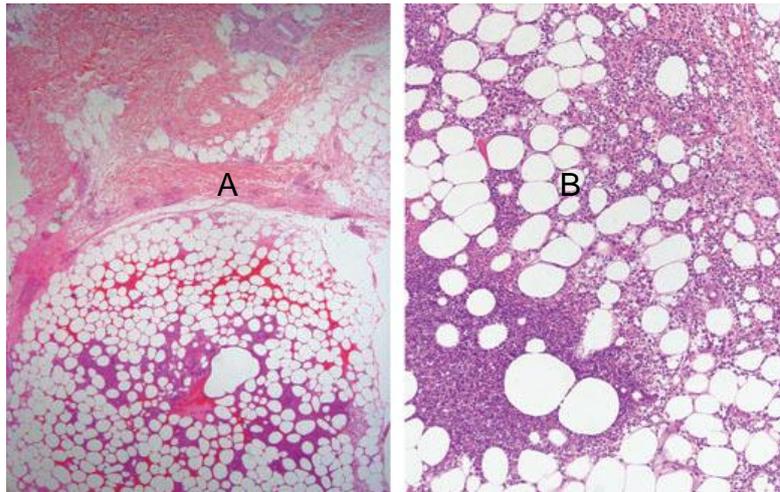


Fig. 15 A) Tejido subcutáneo con una participación predominante de paniculitis lobular (hematoxilina y eosina); B) Cierre de vista.⁴⁸

2.8 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la clínica y anatomía patológica,²⁵ y se confirma con una biopsia cutánea, de la piel lesionada.^{1,34}

Se postulan una serie de criterios diagnósticos que han sido ampliamente aceptados mundialmente,³³ 2 mayores y 5 menores, siendo necesaria la presencia de los 2 criterios mayores y por lo menos 2 criterios menores para arribar al diagnóstico de este síndrome.²⁹

Criterios mayores.

1. Inicio súbito de placas o nódulos eritematosos o violáceos y dolorosos, ocasionalmente con vesículas, pústulas o ampollas.
2. Infiltrado dérmico de predominio neutrofílico sin vasculitis leucocitoclástica.^{3,6,28,29,33,36,37,46,49,50,51,52}

Criterios menores.

1. Precedida por una infección respiratoria o gastrointestinal inespecífica, vacunación o asociada con:
 - Enfermedades inflamatorias como trastornos autoinmunes o infecciones.
 - Trastornos hemoproliferativos o tumores sólidos malignos.
 - Embarazo.
2. Acompañada por episodios de fiebre mayor de 38° C y malestar general.
3. Hallazgos de laboratorio durante el inicio: leucocitosis mayor de 8000; neutrófilos con núcleo segmentado mayor del 70% en sangre periférica; velocidad de sedimentación (VES) mayor de 20 mm y proteína C reactiva (PCR) positiva. Son necesarios de tres a cuatro de estos valores positivos.
4. Asociación de artralgias, conjuntivitis o neoplasias subyacentes.
5. Excelente respuesta al tratamiento con corticosteroides sistémicos o yoduro de potasio.

Tabla 6. Criterios diagnósticos para síndrome de Sweet clásico e inducido por fármacos.^{7,31,35}

Clásico	Inducido por fármacos
Inicio abrupto de placas o nódulos eritematosos dolorosos.	Inicio abrupto de placas o nódulos eritematosos dolorosos.
Evidencia histopatológica de infiltrado neutrofílico denso, sin evidencia de vasculitis leucocitoclástica.	Evidencia histopatológica de infiltrado neutrofílico denso, sin evidencia de vasculitis leucocitoclástica.
Fiebre: temperatura > 38° C.	Fiebre : temperatura > 38° C.
Asociación con malignidad hematológica o visceral, enfermedad inflamatoria o embarazo, o presentación previa de infección respiratoria o gastrointestinal, o vacunación.	Relación temporal entre la ingestión o suministro del medicamento y el inicio del cuadro clínico.
Excelente respuesta al tratamiento de esteroides.	Mejoría acentuada al discontinuar el medicamento o al iniciar el tratamiento con esteroides.
Valores anormales en exámenes de laboratorio (3:4): velocidad de sedimentación >20 mm por hora, proteína C reactiva positiva.	

2.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del síndrome de Sweet se establece principalmente con:^{3,29,31,33,47}

- a) **Enfermedades infecciosas e inflamatorias:** sepsis bacteriana, celulitis, erisipela, herpes simple, lepra, linfangitis, paniculitis, pioderma gangrenoso, esporotricosis, sífilis, micosis sistémicas, tuberculosis, infección por virus varicela zoster, tromboflebitis.
- b) **Condiciones neoplásicas:** cloroma, infiltración leucémica, linfomas y tumores metastásicos.
- c) **Eritemas reactivos:** eritema multiforme, eritema nodoso y urticaria.
- d) **Vasculitis:** eritema elevatum diutinum, vasculitis leucocitoclástica y periarteritis nodosa.

Se debe considerar su diferenciación de otras alteraciones cutáneas como: **acné vulgar, eritema acral, farmacodermias, xantomas y granuloma facial**; así como de otras enfermedades sistémicas como: **enfermedad de Behcet, dermatomiositis, fiebre familiar Mediterránea, lupus eritematoso y colitis ulcerativa.**

Numerosas dermatosis pueden confundirse con el síndrome de Sweet en la población infantil. Varias enfermedades pueden manifestarse clínicamente por una erupción progresiva, asimétrica de placas y nódulos, dolorosos, calientes bien delimitados, que pueden progresar a vesículas o ampollas como **pioderma gangrenoso superficial, eritema exudativo multiforme, urticaria vasculitis, vasculitis de pequeños vasos, halogenodermias, lupus eritematoso agudo, subagudo y neonatal, edema hemorrágico agudo de la infancia, enfermedad de Behcet, celulitis, forunculosis, vasculitis séptica y leishmaniasis, entre otras.**

El estudio histopatológico y microbiológico ayuda a diferenciar estas enfermedades.

2.10 TRATAMIENTO

El síndrome de Sweet es una dermatosis benigna que, si no se trata, puede persistir durante semanas o meses,³⁰ y posteriormente resolver de manera espontánea, existen varios medicamentos que ayudan a una resolución más rápida.³

La meta del tratamiento farmacológico es reducir la morbilidad y prevenir las complicaciones.³¹

Los medicamentos son:

- **Corticoides sistémicos.**

Los corticoides sistémicos son el tratamiento de elección en la mayoría de las series publicadas. La prednisona o prednisolona se usa en una dosis inicial de 0,5-1 mg/Kg/día (40-60 mg/d).^{3,29,33,38,52} Luego de 2-4 semanas se inicia su reducción paulatina y finalmente se suspende una vez transcurridos 2-3 meses de tratamiento. En los casos refractarios, se han utilizado pulsos de hasta 1.000 mg/ día de metilprednisolona intravenosa durante 3 a 5 días consecutivos.³

En los niños la prednisona o prednisolona se administra en niños a dosis iniciales de 2 mg/kg de peso durante 10 días seguidas de una disminución lenta y progresiva. Una buena respuesta puede anticipar la resolución del malestar en horas y de la fiebre en 2 días. Las lesiones cutáneas se resuelven en 1-4 semanas. Sin embargo, la recurrencia es frecuente (25%).³⁰



Fig. 16 Prednisona de 50 mg.⁵³



Fig. 17 Prednisona de 5 mg.⁵⁴

- **Antiinflamatorios no esteroideos.**

La indometacina se presenta como una alternativa promisoriosa. Recientemente se encontró que 17 de 18 pacientes con síndrome de Sweet respondieron a la indometacina.

La fiebre y las artralgias disminuyen marcadamente en 48 horas y las lesiones cutáneas se aclaran entre los 7 y 14 días. No hay recurrencias en un tiempo promedio de 20 meses. La dosis inicial que se utiliza es de 150 mg/día durante una semana, 100 mg/día durante 2 semanas y posteriormente se suspende el tratamiento.³



Fig. 18 Indometacina de 25 mg.⁵⁵

El yoduro de potasio es el tratamiento de segunda elección,³⁸ a dosis de 900 mg/día durante dos semanas,^{33,38} se ha encontrado igual de efectivo que la prednisolona en varios estudios, con un menor riesgo de recurrencias a corto plazo, sin embargo, se ha documentado aparición con vasculitis severas con su utilización con algunos pacientes.³⁸ En los pacientes que se ha administrado, los síntomas han mejorado en las primeras 48 horas y las lesiones cutáneas se resuelven en 1 semana, en la mayoría de los casos. La suspensión del fármaco al cabo de 2 semanas no se siguió de recurrencias. En 2 casos los pacientes desarrollaron una vasculitis intensa que fue atribuida al tratamiento.³⁰

Otros medicamentos han demostrado efectividad en diferentes estudios son: colchicina 1.5 mg/día; dapsona, 100 a 200 mg/día; clofazimina, 200 mg/día; naproxeno, 750 mg/día y doxiciclina, 200 mg/día.^{30,52} También se ha encontrado buena respuesta con la fototerapia UVB en algunos casos.³³ Se ha demostrado también buen resultado con clorambucil, ciclosporina, interferón α 2, y sulfapiridina.^{31,47}



Fig. 19 Colchicina de 1 mg.⁵⁶



Fig. 20 Doxiciclina de 100 mg.⁵⁷

Se publicaron 2 casos tratados con doxiciclina con buena respuesta. Las lesiones se resolvieron en 3 a 4 semanas.³⁰ Se ha descrito respuesta en un niño con síndrome de Sweet asociado a inmunodeficiencia primaria que recibió tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. En pacientes con enfermedades autoinmunitarias, produce una mejoría de la inflamación por un mecanismo de acción todavía no conocido. En general, es un tratamiento con buen perfil de seguridad y es infrecuente que produzca efectos secundarios.

Ninguno de los tratamientos enumerados ha mostrado tener una eficacia superior a la de los corticoides sistémicos. Muchos de estos fármacos actúan inhibiendo la quimiotaxis neutrofílica. Recientemente, se ha descrito también una buena respuesta tras la administración de infliximab.³¹

Las lesiones localizadas también responden a glucocorticoides tópicos de alta potencia (0.05% de propionato de clobetazol) o a glucocorticoides intralesionales (empezando con 3 mg / ml de acetona de triamcinolona).³¹

En los casos asociados a neoplasias, el tratamiento del proceso maligno puede contribuir a la desaparición de las lesiones del síndrome de Sweet. En los casos inducidos por fármacos la suspensión del medicamento desencadenante es de gran utilidad para la resolución del cuadro.³

2.11 PRONÓSTICO

La dermatosis neutrofílica febril aguda o síndrome de Sweet es una condición benigna, pero puede ser signo de una malignidad, especialmente hematológica.^{31,33}

Sin tratamiento, la erupción puede persistir por semanas o incluso meses y luego evolucionar sin dejar cicatrices.^{31,33}

La recurrencia se observa en el 30% de los pacientes con la forma idiopática, incrementándose al 70% en la forma paraneoplásica. Las recurrencias se han relacionado con un mal pronóstico debido, a que en muchas ocasiones, coincide con la progresión de la enfermedad de base o la recidiva de una neoplasia previa.³

En la experiencia del hospital infantil de México, que es un centro pediátrico de referencia de tercer nivel de atención, pone de manifiesto la baja frecuencia de esta entidad en la edad pediátrica.

El síndrome de Sweet relacionado con el embarazo, su evolución clínica parece ser más benigna que en la forma idiopática, ya que aunque el tratamiento con esteroides sistémicos es igualmente efectivo, la resolución espontánea en 2-4 semanas o tras corticoterapia tópica es la norma.⁵

CAPÍTULO 3. SÍNDROME DE SWEET RELACIONADO CON OTRAS ENFERMEDADES

3.1 ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

El síndrome de Sweet se ha asociado a enfermedad inflamatoria intestinal en aproximadamente 50 casos, con un predominio femenino 9:1 siendo la edad de presentación variable,³⁷ y con mayor porcentaje de casos asociados a enfermedad de Crohn.⁵

La afectación del colon es casi una constante,^{5,6} con afectación perianal en ocasiones, no habiéndose descrito hasta el momento casos de afectación exclusiva de intestino delgado,⁶ lo cual quizás tenga relación patogénica, dado que el colon es la principal fuente de bacterias y por ello una potencial fuente antigénica para desencadenar la enfermedad.

En la enfermedad de Crohn, se ha reportado que, el 19% de casos de Sweet precedió al cuadro intestinal, en el 38% la aparición fue simultánea y en el 42,8% apareció posteriormente. En la colitis ulcerosa, el 75% de casos de Sweet fue diagnosticado después del cuadro intestinal. En cualquier caso, los brotes de síndrome de Sweet casi siempre coinciden con los brotes de enfermedad inflamatoria intestinal.

Los casos de síndrome de Sweet asociados a enfermedad inflamatoria intestinal tienen una frecuencia de manifestaciones articulares similar a los idiopáticos, pero mayor de manifestaciones oculares. No es raro que en estos enfermos aparezcan otras dermatosis reactivas, como eritema nudoso o pioderma gangrenoso, que acompaña al síndrome de Sweet,^{5,6,52} siendo más frecuente el primero en la enfermedad de Crohn (EC), y el segundo en la colitis ulcerosa (CU).³⁷



Fig. 21 Lesiones pustulares con necrosis central, en la pierna de un paciente con enfermedad de Crohn.⁵²

Algunos fármacos empleados para el tratamiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) como azatioprina pueden producir un síndrome de Sweet inducido por fármacos, por lo que debe investigarse esta posibilidad en pacientes con lesiones dérmicas compatibles tras el inicio de este tratamiento.⁶

El tratamiento de elección del síndrome de Sweet en estos enfermos, al igual que en las formas idiopáticas, son los corticoides orales, y en los casos recidivantes se ha descrito excelentes resultados con metronidazol oral.^{5,6}

Se ha publicado buenos resultados con algunos inmunosupresores como tacrolimus en casos de colitis ulcerosa refractaria a corticoides o más recientemente de agentes anti-TNF como infliximab con buena respuesta clínica.^{6,52}

3.2 ENFERMEDAD DE BEHCET

Las manifestaciones clínicas de estas 2 entidades, cuya reacción inflamatoria es mediada de forma fundamental por los neutrófilos y que comparten además otros mecanismos patogénicos como valores elevados de G-CSF (factor estimulador de colonias granulocíticas), de tal forma que a veces el diagnóstico diferencial puede representar un problema, sobre todo en las manifestaciones neurológicas. Se han descrito casos de síndrome de Behcet con presentación de síndrome de Sweet, y viceversa.⁵⁰

Las úlceras orales que caracterizan a la enfermedad de Behcet pueden verse, aunque de forma rara, en el síndrome de Sweet. Las lesiones cutáneas con infiltrado neutrofílico también pueden verse en las 2 entidades, pero en el caso de la enfermedad de Behcet suelen acompañarse de una vasculitis neutrofílica. La elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la afectación general, así como la patergia, pueden ocurrir en ambos cuadros.⁵

En ambas entidades pueden encontrarse lesiones paniculíticas de tipo eritema nudoso, aftas orales, ulceración genital, tromboflebitis, lesiones oculares y lesiones pustulosas.⁵⁰

Se ha realizado un estudio de HLA (*antígeno leucocitario humano*), en ambas entidades que demostró que el HLA-B54 es mucho más frecuente en pacientes con síndrome de Sweet. Desde entonces se han descrito diversos casos de síndrome de Sweet asociados a enfermedad de Behcet, sobre todo en pacientes japoneses. El síndrome de Sweet puede presentarse antes de la enfermedad de Behcet, de forma concomitante, o en pacientes ya diagnosticados con la enfermedad.^{5,50}

3.3 COLAGENOSIS

Entre las colagenosis destaca el lupus en sus variedades agudo, subagudo, y causado por fármacos, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la dermatomiositis, el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoride.⁵

❖ Síndrome de Sweet, Lupus eritematoso y síndrome de Sjögren.

Aunque se trata de una asociación poco frecuente, varias formas de lupus eritematoso pueden asociarse a síndrome de Sweet. El primer caso publicado se trataba de un lupus eritematoso cutáneo subagudo y, los siguientes casos se relacionaron con lupus inducido por hidralazina, posteriormente se describieron casos de lupus eritematoso sistémico a síndrome de Sweet,^{5,50} y recientemente se ha descrito un caso de dermatosis neutrofílica asociada a un lupus eritematoso neonatal.⁵⁰



Fig. 22 Lesiones anulares en la espalda en un paciente con lupus eritematoso cutáneo subagudo.⁵⁰

En los casos asociados a lupus inducido por hidralazina los pacientes presentaron fiebre, poliartritis, úlceras orales y erupción cutánea. Las 3 primeras se relacionan a ambos procesos, pero la afectación cutánea de cualquier tipo es poco frecuente en lupus inducido. Estos pacientes presentaron asimismo afectación renal que también puede deberse al lupus o al síndrome de Sweet, pero en el lupus inducido es rara. Todas las manifestaciones desaparecieron tras el tratamiento esteroideo.

La asociación de síndrome de Sweet y síndrome de Sjögren sin lupus eritematoso se ha descrito en varios trabajos, e incluso un caso de síndrome de Sjögren y enfermedad inflamatoria intestinal. Pero un hallazgo importante en la literatura es la asociación entre el síndrome de Sweet, el lupus eritematoso y el síndrome de Sjögren.

Se describieron 10 pacientes que presentaban síndrome de Sjögren y lupus eritematoso, entre los cuales uno desarrolló lesiones cutáneas de síndrome de Sweet. Posteriormente se describió un caso de síndrome de Sweet asociado a lupus eritematoso subagudo, y en los estudios realizados se descubrió un síndrome de Sjögren no diagnosticado previamente.^{5,50} Basándose en estos casos, se ha postulado que la asociación de síndrome de Sweet y de lupus eritematoso subagudo podría ser un marcador de síndrome de Sjögren. Así, cuando se presenta esta asociación debemos descartar la presencia simultánea de síndrome de Sjögren.

❖ **Síndrome de Sweet y artritis reumatoide.**

Cuando un síndrome de Sweet acompaña a una artritis reumatoide (AR), a las manifestaciones articulares de ésta se añaden artralgiyas agudas e incluso artritis franca, que suelen ser asimétricas, no deformantes y afectar a las grandes articulaciones de las extremidades inferiores. Estas manifestaciones articulares normalmente se circunscriben al brote

acompañante de lesiones cutáneas para después desaparecer y dejar las manifestaciones articulares crónicas previas.⁵⁰

Se describió un caso de síndrome de Sweet que aparece en un paciente con AR en brote, que previamente presentó una vasculitis leucocitoclástica secundaria a tratamiento con indometacina. Por tanto, la asociación con otros procesos cutáneos reactivos es un hecho que también puede encontrarse en pacientes con AR.

El tratamiento de síndrome de Sweet que acompaña a la artritis reumatoide suele realizarse con corticoides orales, pero los casos recidivantes precisaron tratamiento con etanercept.

- **Síndrome dermatosis-artritis y dermatosis neutrofílicas.**

Merece la pena señalar la asociación de artritis con lesiones cutáneas. Dentro de este grupo heterogéneo hay algunas entidades que pueden individualizarse como el síndrome dermatosis-artritis asociado al intestino o el síndrome de SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis), y después un conjunto de artritis reactivas generalmente seronegativas que pueden presentarse con afectación predominante axial, de las articulaciones periféricas o de ambas, y que se asocian con dermatosis neutrofílicas, generalmente pioderma gangrenoso pero en otras ocasiones síndrome de Sweet.⁵⁰

El síndrome dermatosis-artritis asociado al intestino se caracteriza por diarrea con malabsorción, artritis y lesiones cutáneas. Se ha relacionado con diferentes procesos intestinales, tanto quirúrgicos (resección gástrica, *by-pass* yeyunoileal, bucles de ciego tras cirugía intestinal, desviación biliopancreática o apendicitis) como médicos (enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis o enfermedad ulcerosa péptica).

Este síndrome, que puede presentarse entre 1 y 6 años tras la cirugía intestinal, se caracteriza por síntomas constitucionales como fiebre,

malestar general, artralgias y mialgias, a los que posteriormente siguen las lesiones cutáneas. La afectación articular se presenta como una sinovitis aguda recurrente de distribución monoarticular, y raramente afecta a varias articulaciones. Los ataques son de corta duración y no se asocian con deformidad articular o cambios radiológicos. El curso clínico de las manifestaciones articulares suelen ir paralelo al curso de las manifestaciones intestinales. El líquido sinovial turbio suele presentar un alto contenido en proteínas, muchos neutrófilos y ser aséptico.

Las lesiones cutáneas presentes con mayor frecuencia son una pustulosis neutrofílica estéril o pioderma gangrenoso, pero se han descrito aftosis oral, vasculitis, eritema nudoso, paniculitis lobular neutrofílica, seudofascitis necrosante y síndrome de Sweet.

El síndrome SAPHO consiste en la asociación de un amplio espectro de dermatosis neutrofílicas asépticas con lesiones osteoarticulares con un patrón histológico y radiológico característicos. Los cuadros cutáneos que pueden encontrarse son pustulosis palmoplantar, acné conglobata o fulminante, psoriasis pustulosa, síndrome de Sneddon- Wilkinson, dermatosis IgA lineal, enfermedad de Behcet, síndrome de Sweet o pioderma gangrenoso. Suele afectar a pacientes jóvenes, y las manifestaciones cutáneas preceden a la sintomatología reumatológica; los cuadros presentes con mayor frecuencia son hidradenitis supurativa y acné conglobata.

Las lesiones osteoarticulares son sinovitis, artroosteítis y osteomielitis aséptica multifocal recurrente crónica. Los lugares de afectación más frecuente son las articulaciones de la cara anterior del tórax y las zonas del esqueleto axial. Suelen acompañarse de intenso edema, dolor, afectación del estado general y elevación de la velocidad de sedimentación globular. Esta afectación es intermitente, con exacerbaciones periódicas y remisiones, y con un curso generalmente no paralelo a las lesiones cutáneas.

El síndrome SAPHO se incluye en el grupo de las espondiloartropatías seronegativas por su frecuente asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal y en ocasiones con HLA-B₂₇ positivo.

El síndrome de Sweet, en solapamiento con las demás dermatosis neutrofílicas, es un proceso que acompaña dentro de sus manifestaciones sistémicas en muchas ocasiones manifestaciones reumatológicas, pero la asociación en sí de procesos reumatológicos con síndrome de Sweet es un hecho poco frecuente. Es de interés sin embargo que en ocasiones puede ser un marcador de otros cuadros.

❖ **Síndrome de Sweet y enfermedad mixta de tejido conectivo.**

El síndrome de Sweet apareció durante la evolución de una enfermedad mixta de tejido conectivo ya conocida y con manifestaciones clínicas, histológicas y respuesta al tratamiento totalmente habituales.⁵⁰

3.4 VASCULITIS

La vasculitis se caracteriza histológicamente por vasodilatación, extravasación de hematíes, necrosis fibrinoide de los vasos e infiltración de las paredes vasculares por neutrófilos. Estos hallazgos no se ven en el síndrome de Sweet al completo, pero no es raro encontrar hinchazón endotelial, extravasación de hematíes y cariorrexis (núcleos de neutrófilos segmentados).⁵

En cuanto a la vasculitis y el síndrome de Sweet, debe hablarse de 3 aspectos diferentes: la presencia de una pequeña lesión vascular sin vasculitis franca en muchos casos de síndrome Sweet, la presencia de una verdadera vasculitis con necrosis fibrinoide en los casos de síndrome de Sweet localizado en el dorso de las manos o “vasculitis pustulosa del

dorso de las manos”, y por último la asociación de síndrome de Sweet a vasculitis sistémicas, como la granulomatosis de Wegener, la arteritis de Takayasu, la poliarteritis nudosa o la arteritis retiniana bilateral.⁵⁰

En un estudio sobre 28 biopsias de síndrome de Sweet, se encontró lesión vascular en el 29% de los casos, sobre todo en lesiones de larga duración,^{5,50} sin depósitos de inmunoglobulinas y complemento en las paredes de los vasos. Los autores concluyen que la vasculitis en el síndrome de Sweet no es un hecho primario, sino un proceso secundario mediado inmunológicamente por los productos de degradación de los neutrófilos que participan en el infiltrado. Por ello suele observarse más frecuentemente en las lesiones de larga duración,⁵ por tanto, no es raro ver fenómenos de leucocitoclasia y lesión endotelial en casos de síndrome de Sweet con un infiltrado muy intenso.⁵⁰

Se describieron 4 pacientes que presentaban lesiones pustulosas en el dorso de las manos y cuyo estudio histopatológico reveló un intenso infiltrado inflamatorio neutrofílico, intenso edema dérmico y la presencia de vasculitis. Llaman a este cuadro “vasculitis pustulosa del dorso de las manos” y lo consideran una forma localizada de síndrome de Sweet.

Recientemente se publicó 8 casos de síndrome de Sweet de presentación predominante en las manos, en los que sólo los pacientes que tenían lesiones pustulosas en el dorso de las manos presentaban vasculitis franca con necrosis fibrinoide de la pared vascular. En uno de estos pacientes la biopsia del dorso de las manos demostró la presencia de vasculitis, y la biopsia de una lesión del tronco demostró un síndrome de Sweet típico sin vasculitis.



Fig. 23 Lesiones pustulosas en el dorso de las manos características de esta forma localizada de síndrome de Sweet.⁵⁰

3.5 SÍNDROME DE SWEET Y ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE LOS NEUTRÓFILOS (ANCA)

Kemmet et al, describen que 6 de sus 7 pacientes con síndrome de Sweet presentaban ANCA positivos. Dos de estos enfermos tenían, además, una leucemia mieloide crónica, y uno de ellos un carcinoma gástrico.⁵

Los autores sugieren que los ANCA podría tener valor diagnóstico en el síndrome de Sweet, aunque otros autores realizan un estudio similar sin encontrar positividad para los ANCA.⁵⁰

Los ANCAS, que normalmente se encuentran dentro de los neutrófilos, pueden aparecer en su superficie bajo la actividad de algunas citocinas. Quizás las citocinas implicadas en el desarrollo del síndrome de Sweet en ocasiones son capaces de expresar los ANCA en la superficie de los neutrófilos.⁵

Cerca de un tercio de los enfermos con colitis ulcerosa, en la que se produce una infiltración neutrofílica masiva de la mucosa colónica, tiene c- y p- ANCA positivos. También se ha descrito en un paciente con eritema *elevatum diutinum* y pioderma gangrenoso.

Hay un caso de síndrome de Sweet asociado a colitis ulcerosa con c-ANCA positivos durante el brote, aunque, al repetir más tarde la determinación, fueron indetectables. Estos hechos apoyan la teoría de que la mayoría de los casos se trata de un epifenómeno.

Miller et al describen un caso de enfermedad de Graves en el que, tras iniciar el tratamiento con propiltiouracilo, desarrolló de forma simultánea un síndrome de Sweet y p-ANCA positivo atípico. Los autores postulan en este enfermo cierto papel patogénico de los ANCA en el desarrollo de las lesiones de Sweet.⁵

Algunos autores creen que esta asociación podría sugerir una posible relación del síndrome de Sweet con el espectro de la vasculitis, mientras que otros sugieren que su presencia en enfermos de Sweet puede ser un epifenómeno que resulta de la granulación y la fragmentación de los neutrófilos.

Un caso de granulomatosis de Wegener se presentó con lesiones cutáneas totalmente compatibles con un síndrome de Sweet, y con posterioridad, en un nuevo brote, fue diagnosticado de Wegener. Por tanto, a pesar de que en la mayoría de los casos de Sweet la presencia de ANCA puede ser un epifenómeno, cuando éstos persisten o aparece nueva sintomatología, hay que valorar esta posibilidad.⁵

3.6 ERITEMA NUDOSO

En una valoración fundamentalmente clínica de la asociación de síndrome de Sweet y el eritema nudoso el 30% de los casos de síndrome de Sweet, aparte de las lesiones en localizaciones habituales, presentan lesiones en extremidades inferiores que clínicamente son indistinguibles del eritema nudoso.^{5,32,50} En estos casos el diagnóstico lo ofrecen en el resto de las lesiones e incluso las lesiones de las piernas, pero éstas se biopsian con poca frecuencia. Hay casos de síndrome de Sweet excepcionales

localizados de forma exclusiva en las piernas, donde el diagnóstico se obtiene mediante la biopsia cutánea. En otras ocasiones se observa que un mismo enfermo en diferentes estadios evolutivos presenta un eritema nudoso y posteriormente un síndrome de Sweet, ambos biopsiados con sus hallazgos histopatológicos característicos. Y también se han descrito casos de asociación en un mismo paciente de forma simultánea de ambas entidades confirmadas por biopsia cutánea.

El síndrome de Sweet y el eritema nudoso, aunque son entidades independientes, forman parte del espectro de las dermatosis reactivas.³² Dado que en diversas ocasiones se han descrito asociadas, pueden que compartan en estos casos algunos de los mecanismos patogénicos y sean una respuesta a un estímulo inmunológico común.

Si se realiza una valoración histopatológica de ambos procesos se muestran 2 posibilidades:⁵⁰

- Un infiltrado neutrofílico dérmico que por extensión afecta al pánículo adiposo formando una paniculitis septal neutrofílica, aunque excepcionalmente se ha descrito una paniculitis lobulillar en un paciente con leucemia mieloide aguda.
- Una paniculitis septal con infiltrado mixto (neutrófilos, linfocitos, histiocitos y células gigantes), totalmente superponible a un eritema nudoso. Se ha descrito en un mismo paciente que la biopsia de las lesiones en tronco reveló una dermatosis neutrofílica típica, y en el mismo momento la biopsia de las lesiones de las piernas un eritema nudoso.



Fig. 24 Lesiones en piernas de tipo paniculítico clínicamente similares a un eritema nudoso.⁵⁰

Hay que diferenciar el síndrome de Sweet paniculítico o las lesiones de eritema nudoso asociado a síndrome de Sweet con la verdadera paniculitis neutrofílica que clínicamente es diferente (en ocasiones son lesiones nodulares que sólo se palpan con una piel suprayacente normal), e histológicamente la infiltración neutrofílica del panículo adiposo no tiene asociados infiltrados dérmicos.

En una revisión de 30 casos de síndrome de Sweet el 30% presentaba lesiones nodulares en las piernas que simulaban un eritema nudoso, con presencia en la biopsia de una paniculitis septal granulomatosa con granulos de Miescher, pero no una infiltración profunda neutrofílica.^{5,32}

Se han descrito casos de Sweet y eritema nudoso sin asociaciones, otros asociados a enfermedad de Crohn, sarcoidosis, un caso a infección aguda por *Borrelia burgdorferi*, un caso a infección del tracto respiratorio superior, un caso a faringitis estreptocócica y 2 casos a leucemia mieloide aguda. Casi todos los casos de sarcoidosis aguda asociada a síndrome de Sweet se presentan con un eritema nudoso y linfadenopatía mediastínica (síndrome de Lofgren), suelen acompañarse de artritis

aguda y, en la mayoría de ellos, la sarcoidosis sigue un curso benigno (sólo se cronifican el 10-20%). Recientemente se vio una enferma con eritema nudoso y síndrome de Sweet asociados a una gastroenteritis por *salmonella*.



Fig. 25 Lesiones de síndrome de Sweet y eritema nudoso en las extremidades inferiores de una paciente con gastroenteritis por *salmonella*.⁵

En la revisión de 16 casos había un 31% de paniculitis, todas ellas diagnosticadas histológicamente como eritema nudoso. Dado que el eritema nudoso y el síndrome de Sweet comparten características comunes, como el de tratarse de dermatosis reactivas, y la respuesta a tratamientos similares, podría ser que los enfermos reaccionen al mismo estímulo unas veces como eritema nudoso y otras como síndrome de Sweet, o incluso en un mismo enfermo, según el momento evolutivo de una manera u otra, primero como un eritema nudoso y posteriormente como un síndrome de Sweet.

Probablemente esta relación es mucho más frecuente que lo referido en la bibliografía, pero en la mayoría de los casos no se biopsian.^{5,50}

3.7 SÍNDROME DE SWEET DE EVOLUCIÓN FATAL

Se han incluido en este apartado aquellos casos de síndrome de Sweet en las manifestaciones derivadas del infiltrado neutrofílico de diversos órganos han llevado al enfermo a la muerte. Pueden agruparse según la causa de muerte:⁵

1. Tras las lesiones cutáneas del síndrome de Sweet, un niño desarrolló una cutis laxa adquirida, donde la elastólisis neutrofílica también afectó a las paredes de la aorta, produciendo un aneurisma que lo llevó a la muerte. La cutis laxa adquirida sólo se ha descrito en niños, generalmente con lesiones de morfología anular o policíclica, y se denomina síndrome de Marshall. Otro caso descrito con posterioridad, en un varón de 16 meses, también tuvo una evolución mortal, pero en este caso por una sepsis por *Pseudomonas*. Este niño presentaba además un déficit de α 1-antitripsina, que facilita la destrucción de la elastina y favorecería el desarrollo de la cutis laxa.
2. Un varón de 78 años con síndrome de Sweet evolucionó a un pioderma gangrenoso. El paciente sufrió empeoramiento progresivo y murió. La necropsia determinó una cirrosis criptogénica con una infiltración hepática neutrofílica.
3. Un paciente con mielodisplasia grave desarrolló un síndrome de Sweet de gran intensidad que le llevó a la muerte.
4. Un varón de 60 años con una leucemia mieloblástica desarrolló un síndrome de Sweet con miositis, paniculitis y fascitis asociada con la subsiguiente fibrosis. El paciente murió, y la autopsia demostró un infarto de miocardio, una aortitis aguda segmentaria y alteraciones cutáneas y musculares cicatriciales relacionadas con su síndrome de Sweet.
5. Un paciente varón de 64 años estaba afectado de anemia refractaria que se acompañó de un intenso síndrome de Sweet. El infiltrado neutrofílico afectó de manera masiva (demostrado en la

necropsia) al miocardio y al sistema de conducción ventricular, hechos que llevaron a la muerte del paciente.

Cuando se diagnostica un enfermo de síndrome de Sweet no es suficiente realizar el tratamiento adecuado para resolver el cuadro: hay que determinar las enfermedades a las que puede estar asociado, realizar un estudio concomitante para intentar determinar la causa y, en muchas ocasiones, establecer una estrecha vigilancia, ya que hay enfermedades de gran importancia que pueden aparecer con posterioridad.

El síndrome de Sweet como una dermatosis que compromete la vida ha sido raramente descrito.⁸ Si se excluyen las asociaciones a enfermedades graves que pueden llevar a la muerte del enfermo, sobre todo las neoplasias hematológicas, existen pocos casos de síndrome de Sweet de evolución fatal. Éstos se deben a la afectación de estructuras vitales por la infiltración neutrofílica, como las fibras elásticas de las grandes arterias (síndrome de Marshall), fibras elásticas cardíacas, miocardio, sistema de conducción del corazón o hígado.

CAPÍTULO 4. MANEJO Y TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE SWEET

El síndrome de Sweet puede presentar úlceras orales recurrentes, acompañadas de fiebre, leucocitosis neutrofílica y nódulos o placas eritematosas en la piel, pudiendo asociarse a neoplasias subyacentes como leucemias.⁵⁸

El compromiso de la mucosa oral es poco común en la forma idiopática, sin embargo se observa particularmente en pacientes con malignidades hematológicas, presentándose en un 3% a un 30% de los casos. En la mucosa oral se presentan inicialmente lesiones pseudopustulosas que posteriormente forman lesiones aftosas.³³ También se pueden presentar nódulos, hiperplasia gingival y edema de lengua.²⁹ Los labios, la mucosa bucal y la lengua son los sitios de predilección.³³

4.1 AFTAS ORALES.

La estomatitis aftosa recurrente o recidivante (EAR), también llamada aftosis oral o simplemente “aftas” es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por aparición de brotes de lesiones aftosas en la mucosa bucal. Fue Hipócrates (460-370 AC) el que usó por primera vez el término aftas (del griego arder, quemar) en relación con enfermedades de la boca. La primera descripción clínica científica de la EAR fue publicada el 1898 por von Mikulicz y Kummel.

La enfermedad se presenta como lesiones únicas o múltiples casi siempre pequeñas (menores de 0.5 cm), poco profundas, erosivas, dolorosas y persisten durante días. Pueden remitir espontáneamente, pero en otros casos perduran o reaparecen tras un período de remisión en forma de brotes que cronifican la enfermedad, en este caso se denomina

estomatitis aftosa recurrente o aftosis oral recidivante. Según el tamaño y el número de las lesiones se pueden distinguir tres formas: **menor, mayor y herpetiforme.**

❖ **Forma menor:**

Es la forma más frecuente de la enfermedad, aproximadamente el 80% de todas las EAR y se caracteriza por la aparición de una o varias úlceras, de forma redondeada u ovalada, generalmente menores de 5 mm de diámetro, poco profundas, cubiertas por una pseudomembrana blanquecinogrisácea debido a necrosis y rodeada de un halo eritematoso ligeramente elevado. Se acompaña de dolor sin ninguna otra sintomatología general y cicatrizan de 10 a 14 días sin dejar ninguna secuela. **Las localizaciones más habituales son la mucosa oral no queratinizada como la mucosa labial, fondo del vestíbulo, suelo de boca, punta y bordes laterales de la lengua; siendo mucho más rara encontrarla en mucosa queratinizada como encías, dorso lingual o paladar duro.** Las recurrencias de los brotes pueden variar mucho de un paciente a otro pero, en general, se espacían cada 3 ó 4 meses.^{58,59}



Fig. 26 Úlceras orales. Aunque son poco frecuentes, pueden ser una manifestación del síndrome de Sweet.⁵

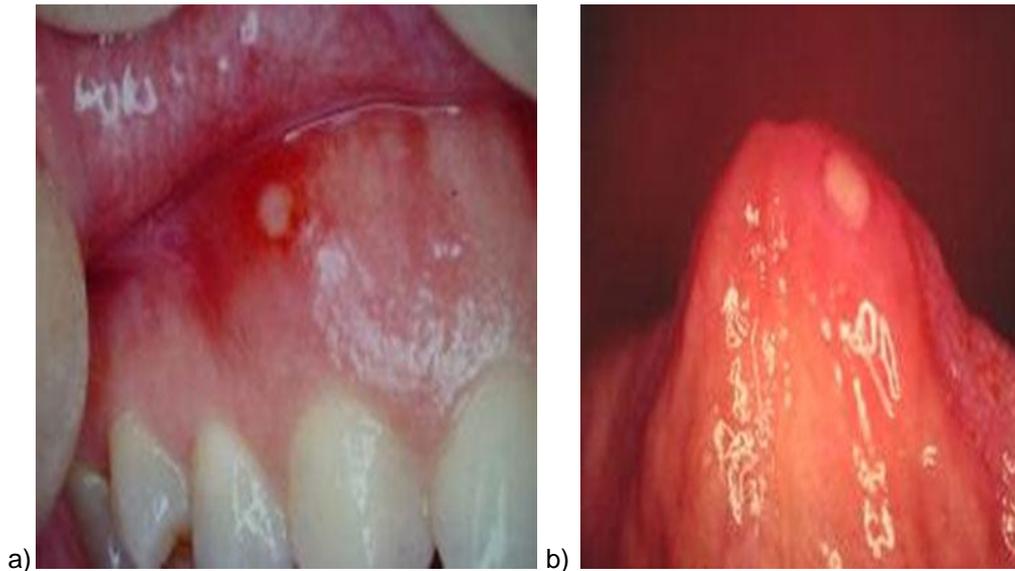


Fig. 27 a) y b) Estomatitis Aftosa Recurrente Menor.⁵⁹

❖ Forma mayor:

También conocida históricamente como Enfermedad de Sutton o periadenitis mucosa necrótica recurrente, representa aproximadamente el 10 % de todas las EAR, y la forma más severa de todas ellas. Se caracteriza por la aparición de entre 1 y 10 úlceras de gran tamaño, generalmente mayores de 1 cm de diámetro, redondeadas u ovaladas pero que, adquieren tamaño más grande, pueden adoptar formas irregulares. El fondo es más profundo que en las aftas menores. **Pueden aparecer en los mismos lugares que las lesiones de la forma menor, pero tienen una especial predilección por la mucosa labial, el paladar blando y el istmo de las fauces.** El dolor que producen es intenso y pueden acompañarse de otros síntomas secundarios como disfagia o disfonía. Las úlceras pueden persistir durante un período de hasta 4 ó 6 semanas y en ocasiones al resolverse, dejan cicatrices.

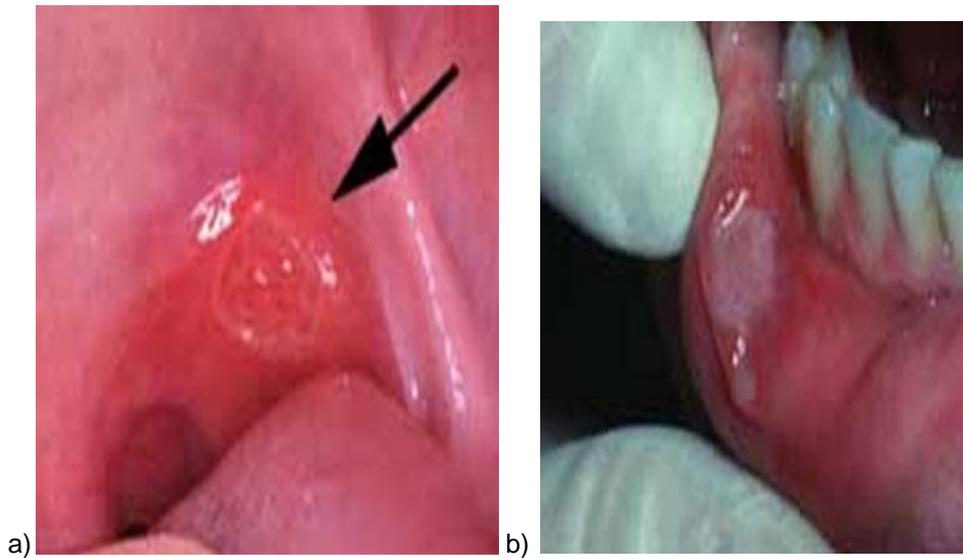


Fig. 28 a) y b) Estomatitis Aftosa Recurrente Mayor.⁵⁹

❖ Forma herpetiforme:

Es el otro 10 % de todas las formas de EAR. Clínicamente se reconoce por la presencia de numerosas úlceras (desde 10 hasta 100 o incluso más), de pequeño tamaño, entre 1 y 3 mm, muy dolorosas, en cualquier lugar de la cavidad oral y que tienden a coalescer produciendo úlceras mayores de forma irregular. El aspecto clínico es semejante a las lesiones producidas en las infecciones por virus herpes, de donde les viene el nombre. Suelen resolverse entre 7 y 10 días. Parecen tener una predilección por el sexo femenino y tienden a aparecer a una edad más tardía que los otros tipos de EAR.

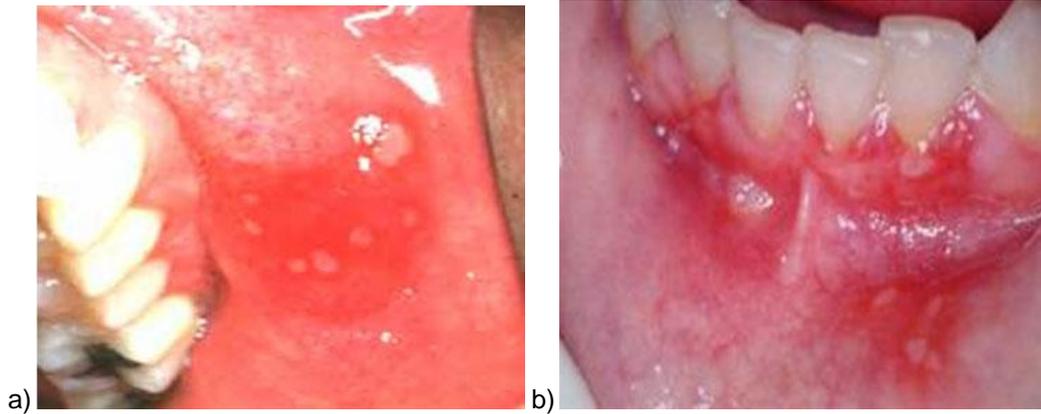


Fig. 29 a) y b) Estomatitis Aftosa Recurrente Herpetiforme.⁵⁹

❖ Diagnóstico

No existen pruebas de laboratorio específicas para diagnosticar la enfermedad, por lo tanto un buen examen clínico y un detallado interrogatorio son generalmente suficientes para establecer un adecuado diagnóstico positivo y diferencial. El análisis histopatológico revela solo alteraciones inespecíficas y los cultivos microbiológicos o virológicos solo sirven para excluir otros trastornos. El diagnóstico diferencial incluye todas aquellas afecciones generalizadas o locales en las cuales se presentan las aftas como signo acompañante. Ellas incluyen infecciones (virales, treponemas, o micóticas), enfermedades autoinmunes (Enfermedad de Behcet, Enfermedad de Reiter, Enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso, pénfigo buloso o vulgar), enfermedades hematológicas (neutropenias cíclicas, síndrome de Sweet), o neoplasias (carcinoma de células escamosas).

❖ Tratamiento

No hay tratamiento específico y todos los que se utilizan mejoran la sintomatología.

El tratamiento de la EAR tiene como objetivo primordial disminuir la sintomatología, espaciar los brotes y evitar las recidivas. Las formas sintomáticas en que el paciente no pierde calidad de vida, con brotes muy espaciados no requieren tratamiento.⁶⁰

Una vez establecido el diagnóstico de afta (EAR) y conocida la relación con un agente desencadenante o una deficiencia, el primer paso será la corrección del mismo. **Para evitar traumatismos se pulirán aristas cortantes de los dientes, obturaciones irritantes; se evitarán los alimentos muy sólidos y se instruirá al paciente en la técnica para un correcto cepillado con un cepillo suave. Se suprimirán de la dieta los alimentos que desencadenan el brote y se indicará al paciente la necesidad de tratar su estrés, sea con ansiolíticos o con técnicas de relajación.**^{59,60}

El paso siguiente es el tratamiento del brote y puede realizarse local o general. El tratamiento general está indicado cuando el local no es suficiente para controlar el brote o cuando las aftas forman parte de la sintomatología de un síndrome aftoso y siempre en colaboración con el especialista que trata el resto de las patologías.

- **Tratamiento local**

Antisépticos: Digluconato de Clorhexidina, en concentración al 0,12-0,20% como colutorio o en forma de gel al 1%. El colutorio se usará para realizar enjuagues tres veces al día tras las comidas y el gel se aplicará tres veces al día sobre las lesiones. Evita la sobre infección de la úlcera acelerando su curación.

Antibióticos: Tetraciclinas, 250 mg de tetraciclinas disueltos en 10 ml de agua. La solución se mantiene en la boca como enjuague. Es muy útil en la forma herpetiforme.

Corticoides tópicos: en la actualidad son la mejor ayuda en el tratamiento de la estomatitis aftosa. Se usan en forma de colutorios, pomadas, geles, aerosoles, infiltraciones perilesionales o comprimidos que se disuelven en la boca.

Acetónido de Triamcinolona al 0,05-0,1% en orabase o en solución acuosa.

Propionato de Clobetasol al 0,025% en orabase.

Fluocinolona al 0,05-0,1% en orabase.

Las infiltraciones perilesionales están indicadas en las aftas mayores, muy dolorosas y con lenta cicatrización. Se usa un preparado de Triamcinolona (0,5 mg por 2,5 cm² de lesión= 25 mg/ml).

Anestésicos locales

Soluciones o gel: xilocaína y lidocaína al 2%. Se aplican en forma de gel, como soluciones viscosas o enjuagues antes de las comidas, de acción rápida y alivia el dolor por una hora. Se recomienda no ingerir para evitar toxicidad sistemática; se le puede agregar adrenalina 1/100 000.

Otros:

- Benzidamida en colutorio.
- Carbenoxolona en orabase.
- Pomadas de: alfa-2-interferón humano, Ciclosporina tópica, Deglicirricinato, Ácido 5-amino salicílico tópico.

- **Tratamiento general**

Corticoides: cuando los medicamentos locales hayan fracasado.

Prednisona en tabletas de 20 mg, 2 diarias durante 5 días y luego 1 diaria durante una semana.

Acetónido de Triamcinolona en comprimidos de 8 mg, 3 veces al día.

Talidomida: posiblemente por su efecto inmunomodulador. La dosis es 100 mg/ día durante 2-3 meses. Es teratógena por lo que debe ser muy controlada su administración en mujeres en edad fértil. Se usa en aftas que no responden a otros tratamientos y en pacientes VIH- positivos.

Colchicina: en dosis de 0,6 mg, tres veces al día. Aunque puede usarse una dosis mayor asociada a talidomida. Las dosis serían 100-200 mg de Talidomida y 1-3 mg de colchicina.

Lisozima: a dosis de 500 mg cada 12 horas.

Levamisol: 150 mg repartidos en tres tomas al día, 2 días a la semana, durante dos meses, conseguirá una mejoría significativa (Lehner et al) en el 64% de los pacientes. Su uso está muy controvertido por los efectos secundarios que produce.

Inmunosupresores: Azatioprina 50 mg 2 veces al día.

Sulfato de zinc: algunos autores han demostrado su utilidad con dosis de 660 mg al día, o bien combinando 300 mg orales con pomada de sulfato de zinc al 1%.

Interferón: a dosis de 1.200 UI/ día controlaron las aftas en dos semanas. Será la última alternativa de tratamiento ya que produce muchos efectos secundarios.

Láserterapia: tanto con el láser HeNe como el de CO2 se ha observado efecto beneficioso sobre los signos y síntomas de las aftas.

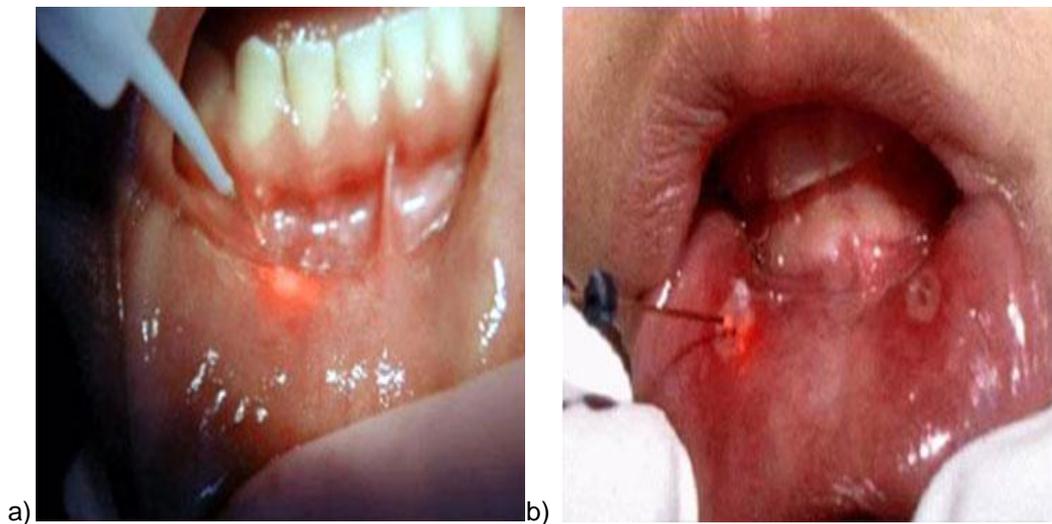


Fig. 30 Aplicación de Láserterapia en la EAR.⁵⁹

Otros: además de los anteriores se han intentado diversos tratamientos con: ácido cromoglicico, cromoglicato disódico, aciclovir, etretinato, isoprinosina, longovital, anapsos, pentoxifilina, aloe vera en hidrogel, ciclosporina, hidroxiurea(sobre todo en pacientes HIV-positivos).

En los niños menores de seis años generalmente se dificulta el uso de enjuagues bucales. Los preparados de tetraciclina deben evitarse antes de los doce años de edad. Se recomienda el uso de analgésicos locales para garantizar el bienestar físico y alivio del dolor de manera tal que pueda restablecerse cuanto antes una adecuada alimentación. Asimismo el empleo de corticoesteroides debe siempre considerarse cuidadosamente cuando se trata de niños pequeños.

CAPÍTULO 5. CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 50 años, antecedente de colectomía izquierda en julio del 2003, **adenocarcinoma de colon**, resección desde mitad distal de colon transverso, ligadura cólica izquierda hasta colon sigmoideo, resección de raíz de mesenterio, colostomía de transverso y fístula mucosa, en tratamiento en la unidad de Oncología del Hospital General de México recibiendo quimioterapia con 5 fluoruracilo y levamisol, así como radioterapia.

En diciembre del 2003, presenta sensación de distensión abdominal, eventos de suboclusión, y el 31 de enero del 2004 presenta oclusión intestinal, vómito porraceo, incapacidad para canalizar gases y evacuar, se realiza laparotomía exploradora encontrando segmento de 50 cm de íleon terminal de aspecto acartonado, blanquecino con engrosamiento importante de su pared, pérdida de su elasticidad y múltiples segmentos estenóticos, uno de los cuales le ocasiona oclusión del 90% , se realiza resección intestinal con enteroanastomosis termino terminal y anastomosis con segmento de 15 cm proximal a válvula ileocecal, se realiza estudio histopatológico, y se reporta **enteritis pos-radiación**, posoperatorio insidioso, tolerancia inadecuada a vía oral y algunos episodios de suboclusión, se realiza nuevamente laparotomía exploradora y se realiza una anastomosis termino lateral de íleon a colon ascendente debido a que íleon terminal exhibe los mismos cambios de íleon ya resecaado y cierra este último, evolución posquirúrgica adecuada, a los 8 días presenta fístula estercoracea con bajo gasto que remite dieta seca durante y apoyo nutricional durante tres meses.

En junio del 2004 la paciente tolera adecuadamente la vía oral, sin episodios de oclusión intestinal, y se continúa con su tratamiento de quimioterapia el cual se había suspendido debido a los eventos ya citados.

En el año 2009 la paciente es remitida al área de Reumatología del mismo hospital, debido a que presentaba dolor e inflamación en las articulaciones, principalmente codos, dedos de las manos y rodillas; estando en observación durante 1 año, se realizaron estudios para descartar artritis reumatoide, se diagnosticó desgaste articular y se trató con glucosamina. Fue dada de alta en el 2010, y remitida al área de hematología, ya que en los estudios realizados (Biometría Hemática) se reportaba una leucopenia ($2,400/\text{mm}^3$) y hemoglobina de 9.20 g%. Se le practicó punción de médula ósea y se diagnosticó anemia microcítica hipocrómica y leucopenia por falta de producción de leucocitos. Se le aplicó hierro por vía intravenosa con lo que se corrigió la anemia, sus últimas biometrías con hemoglobina (Hb) 12.9 gm, Hematocrito (hct) 38% y leucocitos 3800, dándola de alta en el año 2011.

En marzo del año 2011, se presenta al Hospital General de México por presentar un cuadro gripal, diarrea y fiebre de 38° C, malestar general, con dolor en las articulaciones de hombros, codos y rodillas, acompañado de una erupción cutánea en forma de pústulas, en la nuca, el cuello, la espalda y el dorso de la mano izquierda. Estas lesiones son pruriginosas y muy dolorosas, con un halo eritematoso. En las piernas se presenta un intenso edema en la zona interna de los tobillos y placas eritematosas, que al palparlas son induras y muy dolorosas. Presenta inflamación en el dedo medio y dorso de la mano izquierda, se encuentran pequeños nódulos dolorosos y eritematosos en el abdomen, presencia de conjuntivitis y una úlcera oral en la mucosa labial interna. Fue remitida al área de Dermatología, donde se realizó una biopsia cutánea de las lesiones de mano y piernas, en donde se presentó un infiltrado neutrofílico sin evidencia de vasculitis, el diagnóstico fue un síndrome de Sweet en las lesiones de las manos y una paniculitis septal neutrofílica en las lesiones de las piernas.



Fig. 31 Lesiones pústulas de síndrome de Sweet en la nuca y cuello.⁶¹



Fig. 32 Lesión pústula de síndrome de Sweet en la espalda.⁶¹



Fig. 33 Lesiones pústulas múltiples de síndrome de Sweet en el dorso de la mano izquierda.⁶¹

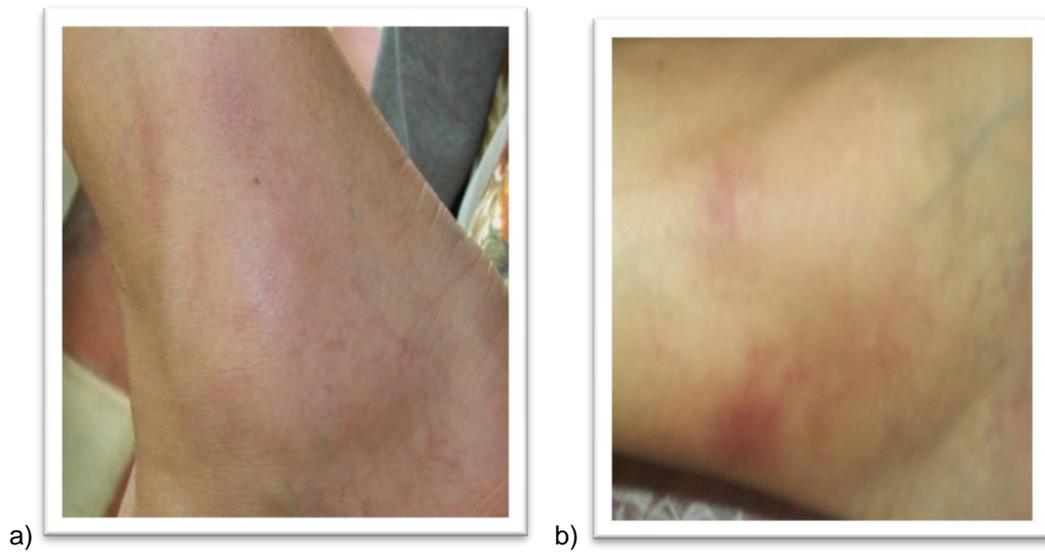


Fig. 34 Edema de la zona interna de los tobillos, a) derecho e b) izquierdo.⁶¹



Fig. 35 Placas eritematosas del síndrome de Sweet; a) pie derecho, b) pie izquierdo.⁶¹

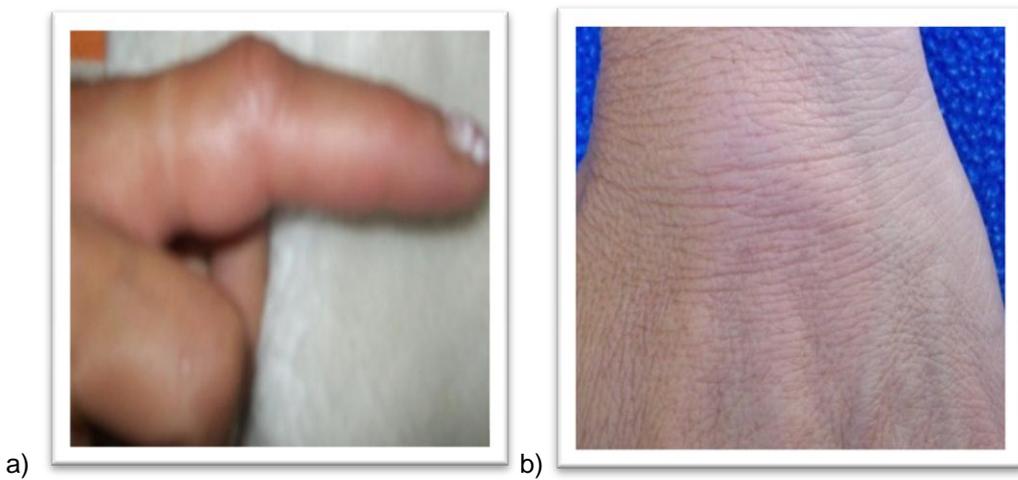


Fig. 36 Inflamación del dedo medio de la mano izquierda (a) y b) del dorso anterior de la misma.⁶¹

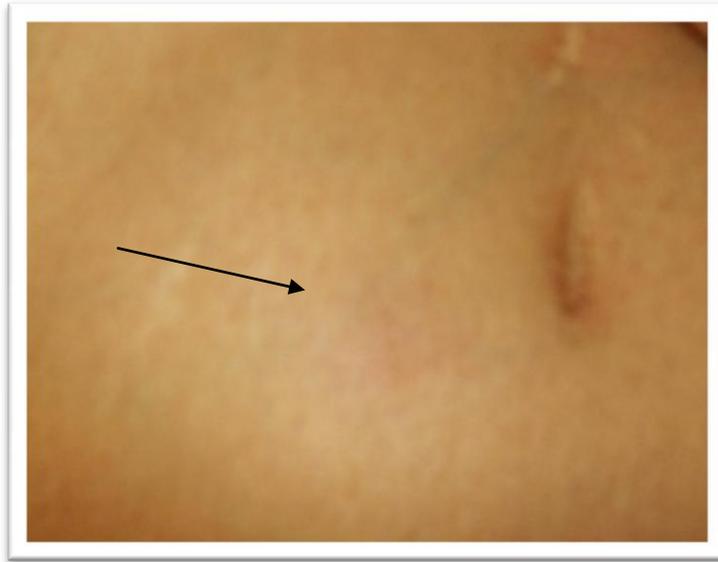


Fig. 37 Nódulo eritematoso, induro y muy doloroso a la palpación, en el abdomen.⁶¹



Fig. 38 Conjuntivitis en ambos ojos.⁶¹

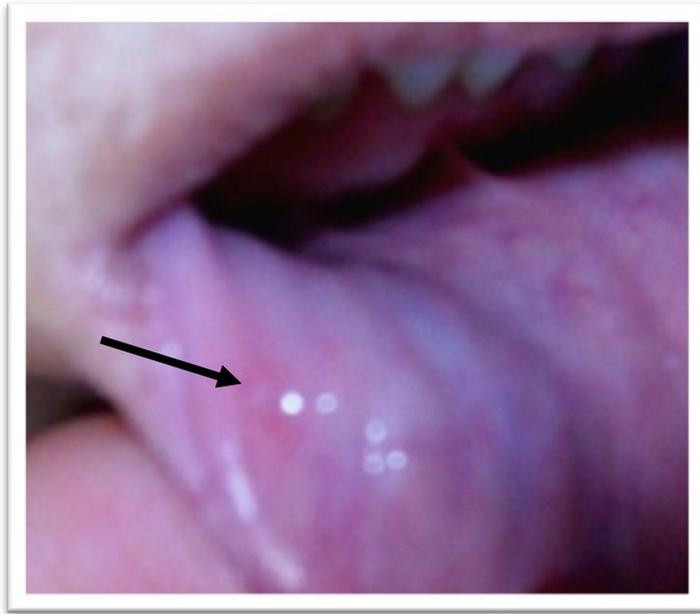


Fig. 39 Úlcera Oral en la mucosa labial interna.⁶¹



Fig. 40 Hiperplasia Gingival.⁶¹



Fig. 41 Paladar aparentemente sin ninguna alteración.⁶¹



Fig. 42 Piso de boca, aparentemente sin ninguna lesión, sólo se presenta frenillo corto.⁶¹

Pruebas de laboratorio.

En las pruebas de laboratorio se registra una hemoglobina de 8.60 g%, un hematocrito de 33.10% y la **velocidad de sedimentación globular de 33 mm/hr**, éste dato es importante ya que es un criterio diagnóstico menor para el síndrome de Sweet.

PACIENTE: ROSA MARIA MENDOZA		DR.(A): A QUIEN CO
FOLIO: 26359		FECHA: Martes, 22 de
ESTUDIO: BIOMETRIA HEMATICA MUJER CON		EDAD: 49 AÑOS
ESTUDIO		
CITOMETRIA HEMATICA		
FORMULA ROJA	Resultado	Valores Norm (Mujer)
GLOBULOS ROJOS	3,360,000 /mm ³ *	4.1 - 5.7 mill
HEMATOCRITO	33.10 %*	40 - 50%
HEMOGLOBINA	8.60 g%*	12 - 15 g%
V.C.M.	98.51 mcg	78 - 103 mcg
H.C.M.	25.60 micras ³ *	27 - 34 micr
C.H.C.M	25.98 %*	30 - 34 %
V.S.G.	33 mm/hr*	0 - 15 mm/h
FORMULA BLANCA		
GLOBULOS BLANCOS	3,100 /mm ³ *	5000 - 1000
NEUTROFILOS TOTALES	70 %	
NEUTROFILOS SEGMENTADOS	70 %	50 - 70 %
NEUTROFILOS EN BANDA	0 %	1 - 2 %
LINFOCITOS	25 %	22 - 40 %
MONOCITOS	3 %	2 - 8 %
BASOFILOS	0 %	0 - 1 %
EOSINOFILOS	2 %	1 - 3 %
PLAQUETAS	310,000 u/l	150,000 - 4

Fig. 43 Biometría Hemática.⁶¹

Tratamiento.

- Pentoxifilina tabletas de 400 mg, tomar 1 tableta cada 12 horas por tres meses.
- Indometacina cápsulas de 25 mg 1 cada 8 horas por 2 semanas.
- Desowen (Desonida) crema de 30 g. aplicar en la zona afectada cada 12 horas por 2 semanas.

El malestar general y la inflamación de los dedos de las manos y de los tobillos, fueron desapareciendo a las 24 horas después de iniciar con el tratamiento, las lesiones en piel desaparecieron a los 8 días, dejando cicatrices.

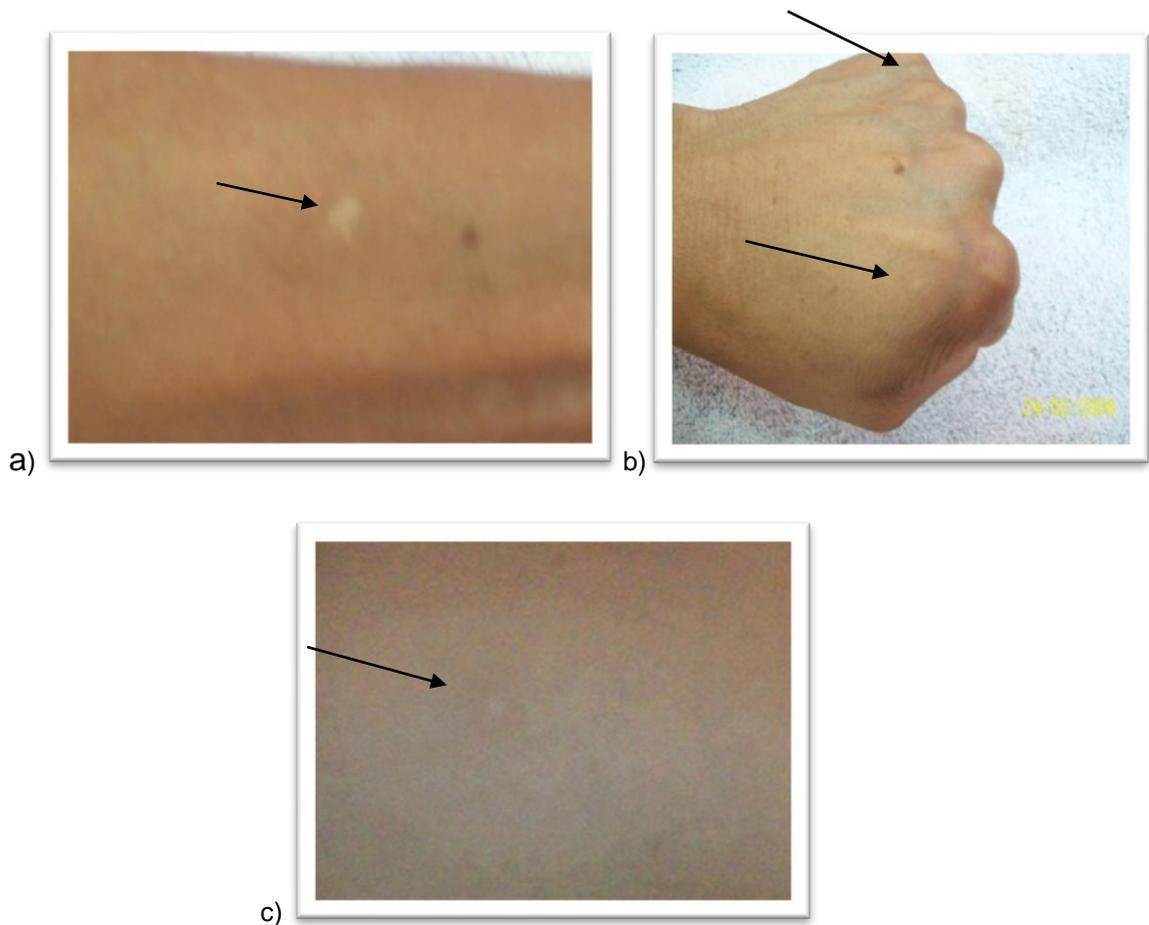


Fig. 44 Cicatrices de las lesiones a) brazo, b) dorso de la mano izquierda y c) espalda.⁶¹

CONCLUSIONES

El síndrome de Sweet pertenece al grupo de las dermatosis neutrofilicas, actualmente se desconoce su etiopatogenia, sin embargo se clasifica en 5 subgrupos de acuerdo a su probable etiología.

Este síndrome es una condición benigna, pero puede tener un mal pronóstico cuando presenta recurrencias frecuentes en la forma paraneoplásica.

Es poco común que los pacientes que presentan síndrome de Sweet pierdan la vida.

El síndrome de Sweet también puede ser inducido por la administración de fármacos, como algunos que se prescriben en la práctica odontológica.

Siendo poco común el compromiso de la mucosa oral en el síndrome de Sweet en la forma idiopática, en pacientes con malignidades hematológicas, se presentan principalmente lesiones aftosas, con predilección en labios, mucosa bucal y la lengua.

El cirujano dentista debe indicar técnica de cepillado, pulir aristas cortantes de los dientes, pulir o quitar obturaciones irritantes y evitar los alimentos muy sólidos, para evitar el traumatismo de las lesiones aftosas. Dar un tratamiento local con el uso de antisépticos, corticoides tópicos y anestésicos locales, y en caso de no ser suficiente tratamiento sistémico.

Teniendo conocimiento el cirujano dentista de este síndrome, podrá identificar las lesiones presentes no sólo en cavidad oral, sino en cabeza, cuello, brazos y manos, y no caerá en el error de un mal diagnóstico y tratamiento, para esto debe hacerse una historia clínica exhaustiva, para saber la probable etiología de las lesiones presentes, y ser capaz de remitir al paciente a la especialidad correcta.

En el caso reportado se puede decir que la paciente presenta un síndrome de forma idiopática debido a que se descarta la asociación con otras enfermedades u otros factores desencadenantes, siendo un pronóstico bueno. Su mucosa oral se vio afectada solo por una úlcera oral en la mucosa oral interna del labio inferior que no requirió tratamiento ya que por si sola remitió.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohen R. P. **Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis.** Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007; 1-28.
2. Cohen R. P, y Razelle K. **Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts.** International Journal of Dermatology 2003, 42, 761-778.
3. García I. E, Ramírez V. S, Valencia A, Escobar A, Mena C. A. **Síndrome de Sweet: revisión de la literatura y experiencia del Hospital Infantil de México.** Rev. Oficial de la Sociedad de Dermatología Pediátrica 2008; 06 (1): 10-15.
4. Bologna J.L, Jorizzo J.L, Rapin R.P. **DERMATOLOGY.** 2da.ed. Editorial Mosby elsevier, 2008. Pp.379-383.
5. Del Pozo J, Martínez W, Fonseca E. **LA PIEL EN EL CONTEXTO DE LA MEDICINA Y SUS ESPECIALIDADES: Síndrome de Sweet y enfermedad sistémica.** Piel 2004; 19(3): 135-147.
6. Serra C, Moraleda L.M, Navarro L, Borrás G, Pont V, Ferrando J, Herrera L, Durbán L, Hontangas V, Benlloch S, Escudero A, Gonzalvo J.M, Bixquert M. **Enfermedad de Crohn y síndrome de Sweet: una asociación infrecuente.** Rev. Española de Enfermedades Digestivas 2010; 102 (5): 331-336.
7. Londoño P.A, Hernando L, Rueda R. **Síndrome de Sweet.** Rev. Asoc Col Dermatol. 2009; 17 (2): 127-130.
8. Del Pozo J, Malmierca N.M, Yebra M.T, Almagro M, Martínez W, Martín C.G, Fonseca E. **Síndrome de Sweet de evolución fatal asociado a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica crónico idiopático.** Actas Dermosifiliogr, 2007; 98: 105-108.
9. Kandula S, Sean W, Goldfarb J.N. **Clindamycin-induced Sweet syndrome.** J Am Acad Dermatol. 2010; 62 (5): 898-899.
10. Amado S. **Lecciones de Dermatología.** 13ª .ed. Cd. México: Editorial Méndez Editores, 1995. Pp. 1-28.

11. H. Ross M, J. Romrell L, I. Kaye G. **Histología Texto y Atlas Color**. 3ª. ed. Cd. México: Editorial Medica Panamericana, 1997. Pp. 368-380.
12. <http://www.emujer.com/files/article/thumb/m/maybe370.jpg> consultado en internet el 9 de febrero-2012 a las 11:00 am.
13. http://img.trendenciasbelleza.com/2009/12/las-capas-basicas-de-la-piel_500.jpg consultado en internet 9 febrero-2012 a las 11:30 am.
14. Lesson T.S, Leeson C.R. Paparo A.A. **Texto/ Atlas de Histología**. Cd. México: Editorial Interamericana- Mc Graw Hill, 1990. Pp. 225-228, 328-339.
15. http://www.uaz.edu.mx/histo/TortorAna/ch05/05_03.jpg consultado en internet el 11 de febrero-2012 a la 1:00 pm.
16. Arce A.Y. **Inmunología e Inmunopatología Oral**. Cd. México: Editorial Manual Moderno, 2009. Pp. 13-40,87-92,103-111,139-150.
17. Rojas W, Anaya J.M Ariatizábal B, Cano L.E, Gómez L.M, Lopera D. **Inmunología de Rojas**. 15ª. ed. Medellín Colombia 2010.Pp. 1-12,39-43.169-188,362-369.
18. <http://www.universobebes.com/wp-content/uploads/importancia-de-la-leche-materna.jpg> consultado en internet el 11 de febrero-2012 1:30 am.
19. Sistema inmune.
<http://microral.wikispaces.com/file/view/5SISTEMAINMUNE.gif/33037809/5SISTEMAINMUNE.gif> consultado en internet el 15 de febrero-2012 a las 3.00 pm.
20. http://www.educarchile.cl/UserFiles/P0001/Image/Mod_4_contenidos_estudiantes_ciencias_biologia/Dibujo%2007.jpg consultado el 15 de febrero-2012 a las 3:30 pm.

21. Gallastegui C, Bernárdez B, Regueira A, Dávila C, Leboreiro B. **Inmunología**. Bern <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP11.pdf>. Pp. 1077-1106 consultada en internet el 18 de enero- 2012 a las 3:30 pm.
22. <http://www.blog/hipersensibilidad.blogspot.com/2009/04/complejomayordehistocompatibilidad.html> consultado en internet el 20 enero-2012 a la 1:00 pm.
23. http://www.freepik.es/foto-gratis/neutrofilos_17-131101932.jpg consultado en internet el 13 de febrero-2012 a las 11:00 am.
24. Mancheno A, Káram M, Arrazola J, Hajar T, Ochoa P, Rosas A, Sánchez K, Zepeda P, Vega M.E, Toussaint S, Rodríguez A.A. **Síndrome de Sweet subcutáneo como causa de fiebre de origen desconocido. Informe de un caso y revisión de la literatura**. Gaceta Médica de México. 2011; 147: 541-544.
25. Ferrándiz C. **Dermatología clínica**. Madrid España: Editorial Mosby, 1996. Pp. 169-170.
26. Síndrome de Sweet
<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/images/2/2v125n08/grande/2v125n08-13078434fig01.jpg> consultado en internet 18 febrero-2012 a las 11:00 am.
27. Soares L.E, Sampaio R. **El Síndrome de Sweet**. Universidad Federal Fluminense. RBM 07 2010; 67(7): 257-262.
28. Cohen R.P. **Sweet's syndrome**. Orphanet Encyclopedia. 2003. Pp.1-11. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Sweet.pdf>.
29. Cuevas M.V, Martínez I, Fernández Miriam, González M. **Síndrome de Sweet en pacientes con síndrome mielodisplásico**. Rev. Electron Biomed. 2007; (1): 50-53.
30. González E, Haro R, Farías M.C, Martín L, Requena L. **REVISIÓN Síndrome de Sweet en la infancia**. Servicio de Dermatología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid España. Piel. 2008; 23(3): 118-124.

31. Correa J.C, Molina J.F. **Síndrome de Sweet y poliartritis a propósito de un caso.** Medicina UPB Medellín (Colombia). 2003; 22(1): 49-58.
32. Guinarte M, Toribio J. **EDITORIAL Cuarenta y cinco años de síndrome de Sweet.** Piel. 2009; 24(10): 517-519.
33. Lopera M.C. **Síndrome de Sweet (Dermatosis neutrofílica Febril Aguda).** Rev. CES Medicina. 2000; 14(2): 18-25.
34. Wolff K, Allen R. **Atlas en Color y Sinopsis de Dermatología Clínica.** 6ª. ed. Buenos Aires: Medica Panamericana, 2011. Pp. 161-163.
35. Jin M, Ho Y. **EPONYM Sweet syndrome.** Eur J Pediatr. 2010;169: 1439-1444.
36. Davoli D, Chavero I, Kantor B, García H, Redin I, Celentano A, Cera D. **Síndrome de Sweet en Tricoleucemia asociado a factores estimulantes de colonias.** Rev. Méd. Rosario. 2008, 74: 26-31.
37. Anglada J.C, Michán A, Silva A, Zapata A, Alcaraz S, Riande P, Menor E. **Síndrome de Sweet y enfermedad inflamatoria intestinal. Aportación de un nuevo caso y revisión de la literatura.** An. Med. Interna (Madrid). 2002; 19(8): 419-422.
38. Calvo J, Pérez J, Campos C, Sánchez J, Rueda A, González C. **Síndrome de Sweet. Revisión de 27 casos.** Rev. Sociedad Val. Reuma. 2011; 4(1): 13-17.
39. Herron M.D, Coffin Ch.M, Vanderhooft S.L. **Sweet Syndrome in Two Children.** Pediatric Dermatology. 2005; 22(6): 525-529.
40. Sook H, Jin H, Hee T, Hoon S, Won T, Gyoo Ch. Jae M. **Quinupristin/Dalfopristin-induce Sweet's Syndrome.** The Korean Joournal of Internal Medicine.2003; 18: 187-190.

41. Khan B, Jappe U. **Drug-induced Sweet's syndrome in acne caused by different tetracyclines: case report and review of literature.** British Journal of Dermatology.2002; 147: 559-562.
42. Clark B.M, Homeyer D.C Glass K.R, D'Avignon L.C. **Clindamicyn-induced Sweet's Syndrome.** PHARMACOTHERAPY.2007; 27(9): 1343-1346.
43. Faurés L, González M, Zuazaga G. **Síndrome de Sweet. A propósito de un caso.** 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y 1er. Congreso de Preparaciones Virtuales por internet. 2006: 1-5.
http://www.conganat.org/7congreso/visitaImpresion.asp?id_trabajo=243.
44. Sobol U.A, Sherman K.L, Smith J, Nagda S.N, Micetich K, Nickoloff B.J, Shoup M.C. **Sweet's syndrome with neurologic manifestations in a patient with esophageal adenocarcinoma: case report and review of the literature.** International Journal of Dermatology.2009;48: 1062-1065.
- 45.<http://medicablogs.diariomedico.com/espondilitis/files/2010/06/123123.jpg> consultado en internet el 26 de febrero-2012 1:00 pm.
46. Da Encarnacao F, Diamantino R, Olivera P.M, Da Cuna R, Pina A.I, Fidalgo C. **Sweet's Syndrome and relapsing polychondritis signal myelodysplastic syndrome.** An Bras Dermatol. 2011; 86:173-177.
47. Arenas G. **DERMATOLOGÍA Atlas, diagnóstico y tratamiento.** 4ª. ed. C.d. México: Editorial Mc Graw-Hill, 2009. Pp. 303-304.
48. Abbas O, Kibbi A.Ch, Rubeiz N. **Sweet's syndrome: retrospective study of clinical and histologic features of 44 cases from a tertiary care center.** The International Society of Dermatology. 2010; 49: 1244-1249.

49. Díaz T, Mateu A, Morales M.M, Castelis A. **Estudio Retrospectivo de pacientes diagnosticados de síndrome de Sweet en el área del hospital terciario de la Comunidad Valenciana.** ActasDermosifiliogr.doi:10,1016/j.ad.2011.04.014.

50. Del Pozo J. **Síndrome de Sweet.** Sem Fund Esp Reumatol. 2008;9: 174-183.

51. Tetron X, Joly F, Panis A, Bouhnik Y. **Azathioprine-induced Sweet's Syndrome in Crohn's Disease.** Inflamm abaoewel Dis. 2008;14(12): 1757-1758.

52. Mustafa N.M, Lavizzo M. **Sweet's syndrome in a patient with Crohn's disease: a case report.** Journal of Medical Case Reports. 2008;2 (221): 1-4.

53. Corticosteroides

<http://www.generifar.com.ni/productos/corticosteroides/prednisona%2050%20mg.png> consultado por internet el 1 de marzo-2012 a las 10:00am.

54. Prednisona

<https://www.plmconnection.com/vmg/CD/src/sidef/15/prednisona.jpg> consultado el 1 de marzo-2012 a las 11:15 am.

55. Antiinflamatorio no esteroideo. Indometacina.

<http://www.fqp.cl/images/pdtos/indometacina.jpg> consultado el 1 de marzo-2012 a las 1:00 pm.

56. <http://www.rxhealthdrugs.com/oldrx//images/P/colchicina.jpg> consultado el 1 de marzo-2012 a la 1:15 pm.

57. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/img-prod/APOTEX/thumbnails/doxiciclina10_100mg.jpg consultado por internet el 2 de marzo-2012 a la 1:45pm.

58. Toche P, Salinas J, Guzmán M.A, Afani A, Jadue N. **Úlceras orales recurrentes: Características clínicas y diagnóstico diferencial.** Rev. Chil Infect. 2007; 24(3): 215-219.

59. Castillo A, Pérez A. **Medicina Estomatológica-Estomatitis aftosa recurrente. Revisión bibliográfica.** Odontología Oline by Coolmedia S.A. 1999-2010. DentalArea.com <http://www.odontologia-online.com/>. Consultado en internet 5 de marzo-2012 a las 11:30am.

60. Armengual C. **Aftas bucales.** Clínica Dental Euroden (Málaga). F:\Aftas Bucales - Clínica Dental Málaga Euroden.htm consultado en internet 5 de marzo-2012 a las 1:00 pm.

61. Fuente propia.