

## CASOS CLÍNICOS

# Síndrome de Sweet y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Descripción de un caso con esta posible relación

**Resumen.**—En la patogenia del síndrome de Sweet se han involucrado diversos desencadenantes, entre los que se ha hecho referencia al papel desempeñado por algunas citocinas como los factores de crecimiento hematológicos.

Describimos el caso de una paciente de 75 años diagnosticada de linfoma no Hodgkin centrofolicular que desarrolló un síndrome de Sweet después de ser tratada con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para corregir una neutropenia febril postquimioterapia.

Se discuten los aspectos etiopatogénicos y clínicos del síndrome de Sweet en relación con el G-CSF, resaltando la escasa frecuencia con la que se ha descrito dicha asociación. En el caso presentado destacamos además varios aspectos que consideramos de interés: a) la localización exclusiva en manos, sin presentar lesiones en otras zonas; b) la aparición de las lesiones 9 días después del inicio del tratamiento con el G-CSF (y 5 días después de su suspensión), y c) su aparición en una paciente diagnosticada previamente de un linfoma no Hodgkin.

**Palabras clave:** Síndrome de Sweet. Factor estimulante de colonias de granulocitos. Linfoma no Hodgkin.

MARCOS A. GONZÁLEZ LÓPEZ\*  
FRANCISCO VÁZQUEZ LÓPEZ\*  
CONSOLACIÓN RAYÓN SUÁREZ\* \*  
TOMÁS SOLER SÁNCHEZ\* \*\*

NARCISO PÉREZ OLIVA\*

\* Servicio de Dermatología.

\*\* Servicio de Hematología.

\*\*\* Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Central de Asturias.

Universidad de Oviedo. Oviedo (Asturias).

*Correspondencia:*

MARCOS A. GONZÁLEZ LÓPEZ. Miguel de Unamuno, 21, 3.º C. 33010 Oviedo (Asturias).

Aceptado el 8 de marzo de 2000.

## INTRODUCCIÓN

La dermatosis neutrofílica febril aguda o síndrome de Sweet, descrita inicialmente por dicho autor en 1964 (1), es un síndrome clinicohistológico que se encuentra definido por cinco características: 1) aparición brusca de múltiples pápulas o placas eritematosas, asimétricas y dolorosas; 2) fiebre; 3) leucocitosis neutrofílica; 4) edema e infiltrado difuso de polimorfonucleares neutrófilos en dermis sin hallazgos de vasculitis, y 5) rápida respuesta al tratamiento con corticoides sistémicos, aunque no es necesario la aparición de todas ellas para el diagnóstico (2, 3). Aunque la mayoría de los casos de síndrome de Sweet son idiopáticos, es un hecho bien conocido su asociación hasta en un 20% con neoplasias malignas internas, fundamentalmente de estirpe hematológica y con menor frecuencia con tumores sólidos, en especial del tracto genitourinario (4, 5). La hemopatía maligna con la

que más se ha relacionado es la leucemia mieloide aguda (LMA) (6), representando alrededor del 42% de las neoplasias hematológicas (5), pero también se ha descrito su asociación a otros trastornos mieloproliferativos y linfoproliferativos (7), entre ellos, aunque de forma excepcional, el linfoma no Hodgkin (5, 8).

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es un factor de crecimiento hematológico perteneciente a la familia de las citocinas. Su principal función a dosis terapéuticas es la de estimular la proliferación y diferenciación de las células precursoras de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) a nivel de la médula ósea (9). Parece favorecer además la movilización de los neutrófilos maduros desde tejidos y órganos hematopoyéticos, aumentando su supervivencia y potenciando sus actividades fagocítica y quimiotáctica (10, 11). Desde hace varios años se obtiene artificialmente por técnicas de ingeniería genética recombinante, lo que ha permitido una amplia difu-

sión de su utilización terapéutica en pacientes hematólogicos, en los que el tratamiento de la neutropenia postquimioterapia constituye su principal indicación (11). Al igual que otras citocinas, el G-CSF suele ser bien tolerado a dosis farmacológicas, siendo escasos sus efectos secundarios. Sin embargo, en la última década la literatura recoge varios cuadros cutáneos secundarios a su administración, entre los que se encuentran las dermatosis neutrofilicas, y de manera especial el síndrome de Sweet (12, 13).

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de linfoma no Hodgkin centrofolicular según la clasificación de la REAL (14), que desarrolló un síndrome de Sweet tras recibir tratamiento con G-CSF para corregir un cuadro de neutropenia febril postquimioterapia.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 75 años sin antecedentes familiares de interés y entre cuyos antecedentes personales destacaba el que en octubre de 1997 había sido diagnosticada de un linfoma no Hodgkin centrofolicular en estadio IVB y con expresión en sangre periférica que inicialmente no precisó tratamiento. Cinco meses después del diagnóstico inicial (marzo de 1998) la paciente comenzó a presentar adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y agravamiento intenso del estado general, por lo que se le instauró tratamiento quimioterápico con ciclos de ciclofosfamida, vincristina y metilprednisolona (COP), recibiendo un total de seis ciclos.

El 18 de mayo de 1998 la paciente recibió el cuarto de estos ciclos. Trece días después (31 de mayo) fue ingresada en el Servicio de Hematología por un cuadro agudo de fiebre y afectación del estado general. En el hemograma se registró una leucopenia (730 leucocitos/ $\mu$ l) con marcada neutropenia (56 PMN/ $\mu$ l), y en los cultivos de orina se detectó *Proteus mirabilis*. Con el diagnóstico de neutropenia febril postquimioterapia e infección del tracto urinario se realizó cobertura antibiótica y antifúngica de amplio espectro y se inició tratamiento con G-CSF a dosis de 300  $\mu$ g/ día (5  $\mu$ g/ kg/ día) por vía subcutánea. El cuadro clínico evolucionó favorablemente, remitiendo la fiebre y corrigiéndose la neutropenia al cuarto día de tratamiento, por lo que se suspendió el G-CSF (4 de junio).

Nueve días después de haberse iniciado el tratamiento con G-CSF y 5 después de su suspensión (9 de junio) la paciente fue remitida a nuestra consulta por la aparición brusca de lesiones cutáneas dolorosas en manos y fiebre (38,5° C), no refiriendo sintomatología a ningún otro nivel.

A la exploración dermatológica se observaba la presencia en ambas manos, con carácter bilateral, de múl-



FIG. 1.—Pápulas numerales eritematosas en dorso de manos y dedos siguiendo una distribución bilateral.

tiples pápulas y pequeñas placas eritematosas que afectaban tanto a dorso como a palmas (Figs. 1 y 2). Dichas lesiones eran redondeadas, de bordes poco definidos, y a la palpación eran dolorosas y se encontraban ligeramente infiltradas. El resto de la exploración cutaneomucosa resultó normal, y en la exploración sistémica no se detectaron hallazgos relevantes.

El estudio histopatológico de las lesiones mostraba bajo una epidermis de características normales para la zona, la presencia de edema en dermis superior, y a nivel de dermis media, un denso infiltrado inflamatorio difuso constituido por polimorfonucleares neutrófilos (Fig. 3 A y B). Dicho infiltrado era más acentuado a nivel perivascular, pero sin observarse signos de vasculitis. No había afectación de las glándulas eccrinas. El estudio inmunohistoquímico con anticuerpos anti-CD-68 (marcador de macrófagos) fue negativo.

Dentro de los estudios analíticos se observó la presencia en el hemograma de 4.310 leucocitos/ $\mu$ l, con 2.620 PMN/ $\mu$ l (60%), así como una ligera anemia (11 g/ dl de hemoglobina). El resto de los estudios rea-



FIG. 2.—Pápulas y pequeñas placas eritematosas en palma.

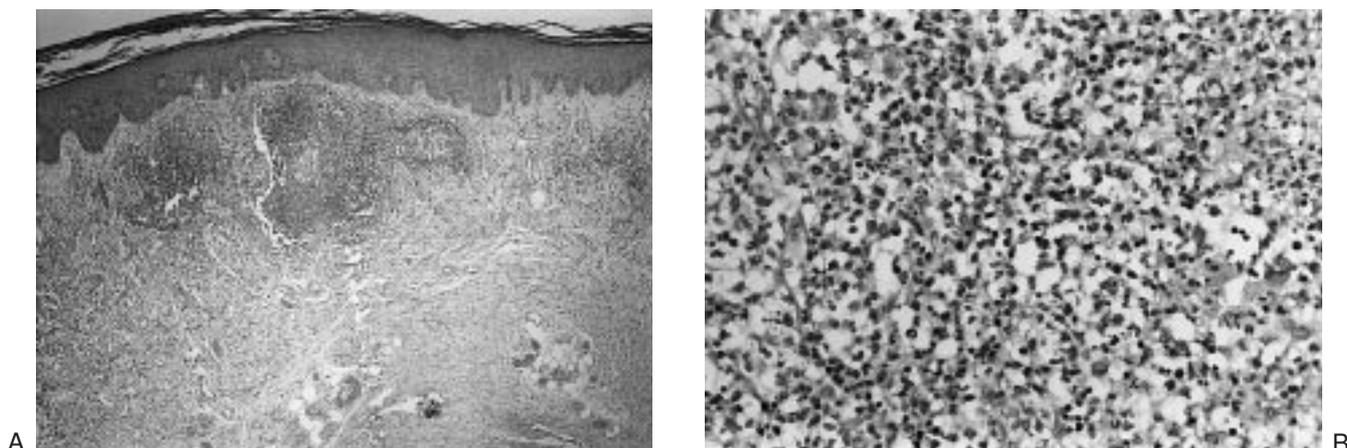


FIG. 3.—Estudio histopatológico. A) Bajo una epidermis normal se aprecia edema en dermis papilar y denso infiltrado inflamatorio de predominio neutrofílico en dermis media (H&E,  $\times 10$ ). B) Detalle del infiltrado inflamatorio constituido principalmente por polimorfonucleares neutrófilos.

lizados que incluyeron bioquímica hemática, proteiograma, cuantificación de inmunoglobulinas, radiografía de tórax y cultivos microbiológicos fueron normales o negativos.

Con estos hallazgos clinicopatológicos se estableció el diagnóstico de dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet) y, dada la clara relación cronológica, en probable asociación con G-CSF. Aunque el tratamiento habitual de este cuadro es la suspensión del G-CSF, entre las posibilidades terapéuticas se optó, de acuerdo con el Servicio de Hematología, por un tratamiento con corticoides tópicos y una dosis baja de corticoides orales (0,1 mg/kg/día de prednisona), dado que: a) la fase de granulopenia ya se había corregido; b) las lesiones eran intensamente dolorosas, y c) el tratamiento con G-CSF ya había sido suspendido 5 días antes de la aparición del cuadro. Ese tratamiento con corticosteroides se instauró antes de transcurridas 48 horas de la aparición de las lesiones cutáneas, observándose una respuesta inmediata. No sólo no aparecieron nuevas lesiones, sino que el cuadro involucionó rápidamente, requiriendo tan sólo 2 días de corticoides orales.

## DISCUSIÓN

Los efectos adversos cutáneos secundarios al tratamiento con G-CSF son poco frecuentes. Recientemente han sido recogidos en una revisión realizada por Fariña y cols. (15) (tabla I). Entre ellos se han descrito diversas dermatosis neutrofílicas, fundamentalmente casos de síndrome de Sweet, como luego especificaremos, pero también de piodermia gangrenosa ampollosa (11), y recientemente de hidradenitis ecrina neutrofílica (16).

La aparición del síndrome de Sweet en los pacientes hematológicos puede ocurrir: a) *denovo*, sin que se

aprecien posibles desencadenantes; b) en fases de granulopenia, secundaria o no al tratamiento quimioterápico (17, 18), y c) tras el tratamiento con G-CSF. Nuestra paciente, que había sido diagnosticada de linfoma no Hodgkin centrofolicular, presentó tras el cuarto ciclo de quimioterapia un cuadro de neutropenia febril que, precisó tratamiento con G-CSF. Nueve días después de la introducción de dicho tratamiento desarrolló un síndrome de Sweet. La realización de un hemograma urgente en ese momento nos permitió descartar que se encontrase en fase de agranulocitosis, que, como ya hemos referido, también favorece la aparición del síndrome de Sweet en los pacientes hematológicos. Sin embargo, sí existía una clara relación temporal entre la aparición de la sintomatología y la introducción previa del G-CSF. Por ello, y basándonos en este criterio cronológico, consideramos que es bastante probable que el G-CSF actuara como agente inductor o desencadenante del cuadro.

Revisando la literatura hemos hallado alrededor de 15 casos de síndrome de Sweet inducidos por G-CSF. Glaspys y cols. (19) describieron en 1988 el primero de ellos en una paciente con tricoleucemia y vasculitis leucocitoclástica, pero el diagnóstico clínico no fue confirmado histológicamente. Posteriormente se describieron casos de síndrome de Sweet inducidos por

**TABLA I: MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A G-CSF**

- Reacciones locales en sitios de inyección.
- Exacerbación de dermatosis comunes preexistentes.
- Vasculitis leucocitoclástica.
- Dermatitis neurofílica (SS\*, PG\*\*, HEN\*\*\*).
- Erupciones cutáneas CD-68+.
- Dermatitis con infiltración de células atípicas.

\* Síndrome de Sweet. \*\* Piodermia gangrenosa. \*\*\* Hidradenitis ecrina neutrofílica. Modificado de Fariña y cols. (15).

G-CSF en pacientes con leucemia mieloide aguda (20-22), tricoleucemia (23), anemia aplásica (24, 25), mielodisplasia (26-28), mielofibrosis (29), cáncer de mama (30), cáncer de pulmón (31), tumor intracraneal (31), neutropenia congénita (síndrome de Kostman) (32) y en glucogenosis con neutropenia crónica (33). Sin embargo, a diferencia del caso que aquí presentamos, no hemos hallado ninguno en el que la patología subyacente fuera un linfoma no Hodgkin.

El período de latencia que transcurre entre la introducción del G-CSF y la aparición del síndrome de Sweet es variable. En algunos de los casos descritos (20, 21, 29, 32), entre los que incluimos el nuestro, su aparición tuvo lugar entre 6 y 10 días después de la introducción de dicho factor. En otros casos (27) el cuadro clínico se inició inmediatamente después de su administración. Por otra parte destaca el caso descrito por Garty y cols. (33), en el que el síndrome de Sweet apareció por primera vez tras más de 2 años de tratamiento mantenido con G-CSF.

El mecanismo por el que el G-CSF induce la aparición de estos cuadros sigue sin aclararse. Se ha especulado sobre un probable mecanismo de inducción celular (34), sin relación con fenómenos de hipersensibilidad o alergia, ya que la reproducción del cuadro clínico no es constante tras nuevas reintroducciones del G-CSF.

En la mayoría de los casos descritos de síndrome Sweet inducido por G-CSF las lesiones asentaban en varios territorios cutáneos, a diferencia de nuestra paciente en la que se localizaron exclusivamente en las manos. Esta circunstancia pudo ser debida a que la paciente ya había finalizado el ciclo de tratamiento con el G-CSF antes del comienzo del cuadro, pero también al inicio rápido de la terapia esteroidea. Otro aspecto en el que nuestro caso difiere de los previamente publicados está en relación con que las lesiones aparecieran varios días después de la suspensión del G-CSF. Este hecho nos hace considerar que no sea condición necesaria para atribuir un papel etiológico al G-CSF en la génesis de estos cuadros el que el desarrollo de las manifestaciones clínicas acontezca durante el tratamiento con dicho factor, pudiendo desarrollarse incluso cierto tiempo después de su suspensión, siempre que al igual que en el caso que presentamos se establezca una clara relación cronológica con el inicio de su administración.

En nuestro caso nos planteamos el diagnóstico diferencial con dos cuadros en cuya etiopatogenia se ha involucrado el tratamiento previo con G-CSF: la hidradenitis ecrina neutrofílica (16) y las erupciones cutáneas secundarias a este tratamiento (35). El primero de los diagnósticos se descartó al no apreciarse alteraciones histológicas en las glándulas ecrinas; y en lo que respecta al segundo, al no observarse en el estudio histopatológico ni inmunohistoquímico la pre-

sencia de histiocitos grandes con citoplasma abundante y eosinófilo (CD-68+), que conforman el patrón característico de este tipo de reacciones (35, 36).

**Abstract.**—Many factors have been proposed as causative agents, of Sweet's syndrome among them some cytokines like haematologic growing factors.

We describe the case of a 75-year-old woman with a centofollicular non-Hodgkin's lymphoma who developed Sweet's syndrome after being treated with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for a post-chemotherapy febrile neutropenic episode.

We discuss the etiopathogenic and clinical aspects of Sweet's syndrome in relation to G-CSF therapy, emphasizing the rare occurrence of this association. We also remark on some interesting features of this case: a) the exclusive location on hands, without lesions on other areas; b) the nine day period of time passed between the institution of the G-CSF therapy and the clinical appearance of the Sweet's syndrome (an the five day period of time after its withdrawal), and c) its occurrence in a patient previously diagnosed of centofollicular non-Hodgkin's lymphoma.

González López MA, Vázquez López F, Rayón Suárez C, Soler Sánchez T, Pérez Oliva N. Sweet's syndrome and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). A case report with this probable relationship. *Actas Dermosifiliogr* 2000;91:275-279.

**Key words:** Sweet's syndrome. Granulocyte colony-stimulating factor. Non-Hodgkin's lymphoma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964;74:349-56.
2. Ginarte M, García Doval I, Toribio J. Síndrome de Sweet: estudio de 16 casos. *Med Clín (Barc)* 1997;109:588-91.
3. Sitjas D, Puig LL, Cuatrecasas M, Moragas JM. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Int J Dermatol* 1993;32:261-8.
4. Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol* 1988;6:1887-97.
5. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and cancer. *Clin Dermatol* 1993; 11:149-57.
6. Cooper PH, Innes DJ, Greer KH. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) and myeloproliferative disorders. *Cancer* 1983;51:1518-26.
7. Jones Caballero M.<sup>a</sup>, Daudén Tello E, Sols Rodríguez-Candela M, Fraga Fernández J, García Díez A. Dermatitis neutrofílica y neoplasias hematológicas. A propósito de cuatro casos. *Actas Dermosifiliogr* 1993;84:89-93.
8. Woodrow SL, Munn SE, Basarab T, Jones RR. Sweet's syndrome in association with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:357-9.

9. Spiekerman K, Roesler J, Emmendoerffer A, Elsner J, Welte K. Functional features of neutrophils induced by G-CSF and GM-CSF treatment: differential effects and clinical implications. *Leukemia* 1997;11:466-78.
10. Wakefield PE, James WD, Samlaska CP, Meltzer MS. Colony-stimulating factors. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 903-12.
11. Johnson MML, Grinwood CRE. Leukocyte colony-stimulating factors. A review of associated neutrophilic dermatosis and vasculitides. *Arch Dermatol* 1994;130:77-81.
12. Asnis LA, Gaspary M. Cutaneous reactions to recombinant cytoquine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:393-410.
13. Rodríguez-Díaz E, Morán-Estefanía M, Armijo-Moreno M. Dermatitis neutrofilicas (II). *Actas Dermosifiliogr* 1995; 86:135-43.
14. Sander CA, Kind P, Kaudewitz P, Raffeld M, Jaffe ES. The Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm (REAL): a new perspective for the classification of cutaneous lymphomas. *J Cutan Pathol* 1997;24:329-41.
15. Fariña MC, Soto C, Grilli R, et al. Erupción por el factor estimulante de colonias de granulocitos: descripción de un caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:173-8.
16. Bachmeyer C, Chaibi P, Aractingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by granulocyte-stimulating factor. *Br J Dermatol* 1998;139:354-5.
17. Ferrándiz C, Ribera M, Flores A, Carles J, Saban M, Ribas M. Sweet's syndrome and acute myelogenous leukemia. *Int J Dermatol* 1990;29:209-10.
18. Hernández J, Zubizarreta J, Tuneu A, Etxaniz A, Ruiz de la Hermosa J. Síndrome de Sweet en paciente portador de un síndrome mielodisplásico en fase de agranulocitosis. *Actas Dermosifiliogr* 1997;88:550-2.
19. Glaspy JA, Baldwin GC, Robertson PA, et al. Therapy for neutropenia in hair leukemia with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Intern Med* 1988;109:789-95.
20. Paydas S, Sabin B, Seyrek E, et al. Sweet's syndrome associated with G-CSF. *Br J Haematol* 1993;85:191-2.
21. Pevost-Blank PL, Shwayder TA. Sweet's syndrome secondary to granulocyte colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:995-7.
22. Chao SC, Lee JY, Tsao CJ. Sweet's syndrome in a severely neutropenic patient during therapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *J Formos Med Assoc* 1997;96:276-9.
23. Peters MS, Argenyi Z, Cerio R, et al. Friday evening slide symposium [Case 10: neutrophilic dermatosis due to granulocytic colony stimulating factor (G-CSF)]. *J Cutan Pathol* 1993;20:477-8.
24. Fukutoku M, Shimizu S, Ogawa Y, et al. Sweet's syndrome during therapy with granulocyte colony-stimulating factor in a patient with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1994;86: 645-8.
25. Shimizu T, Yoshida I, Eguchi H, y cols. Sweet syndrome in a child with aplastic anemia receiving recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:282-4.
26. Morioka N, Otsuka F, Nogita T, Igisu K, Urabe A, Ishibashi Y. Neutrophilic dermatosis with myelodysplastic syndrome: nuclear segmentation anomalies of neutrophils in the skin lesion and in peripheral blood. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:247-9.
27. Van Kamp H, Van den Berg E, Timens W, Kraaijenbrink RA, Halie MR, Daenen SMGJ. Sweet's syndrome in myeloid malignancy: a report of two cases. *Br J Haematol* 1994; 86:415-7.
28. Arbetter KR, Hubbard KW, Markovic SN, Gibson LE, Philyly RL. Case of granulocyte colony-stimulating factor induced Sweet's syndrome. *Am J Hematol* 1999;61:126-9.
29. Shiga Y, Schishima T, Kamei K, Watanabe K, Ishibashi T, Maruyama Y. Sweet's syndrome in a patient with chronic myelo-proliferative disorder during recombinant human granulocyte colony stimulating factor therapy. *Rinsho-Ketsueki* 1995;36:353-8.
30. Park JW, Mehrotra B, Barnett BO, Baron AD, Venook AP. The Sweet's syndrome during therapy with granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Int Med* 1992;116:996-8.
31. Hasegawa M, Sato S, Nakada M, et al. Sweet's syndrome associated with granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Dermatol* 1998;8:503-5.
32. Richard MA, Grob JJ, Laurans R, et al. Sweet's syndrome induced by granulocyte colony-stimulating factor in a woman with congenital neutropenia. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:629-31.
33. Garty BZ, Levy I, Nitzan M. Sweet's syndrome associated with G-CSF treatment in a child with glycogen storase disease type Ib. *Pediatrics* 1996;97:401-3.
34. Reuss-Borst MA, Pawelec G, Saal JG, Horny HP, Muller CA, Walker HD. Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytoquines in the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol* 1993;84:356-8.
35. Glass LF, Fotoupolus T, Messina JL. A generalized cutaneous reaction induced by granulocyte colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:455-9.
36. Fariña MC, Requena L, Domine M, Soriano ML, Estévez L, Barat A. Histopathology of cutaneous reaction to granulocyte colony-stimulating factor: another pseudomalignancy. *J Cutan Pathol* 1998;25:559-62.