



Localizador: 13013

# Dermatosis neutrofílicas

## Neutrophilic dermatoses

Delsy Yurledy Del Río,\* Margarita M Velásquez,\* Gloria Andrea Vargas,\* Luis Alfonso Correa\*

### Palabras clave:

Dermatosis neutrofílicas, síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, hidradenitis ecrina neutrofílica, dermatitis neutrofílica reumatoide, dermatosis pustular subcórnea.

### Key words:

Neutrophilic dermatoses, Sweet syndrome, pyoderma gangrenosum, neutrophilic eccrine hidradenitis, rheumatoid neutrophilic dermatosis, subcorneal pustular dermatosis.

### RESUMEN

Las dermatosis neutrofílicas constituyen un grupo de dermatosis no infecciosas que presentan en la histología un infiltrado inflamatorio en el que los neutrófilos predominan; asimismo, poseen un amplio espectro de manifestaciones clínicas, enfermedades de base asociadas y una adecuada respuesta al tratamiento con corticosteroides. En esta revisión se hace referencia, en orden de frecuencia, a las principales enfermedades representativas de este grupo.

### ABSTRACT

Neutrophilic dermatoses are a group of non infectious dermatoses that histopathologically shows an inflammatory infiltrate, mainly with neutrophils. Neutrophilic dermatoses present a broad spectrum of clinical manifestations, underlying associated disorders, and it has an adequate response to treatment with corticosteroids. This review refers, in order of frequency, to the major diseases of this group.

Las dermatosis neutrofílicas constituyen un espectro de enfermedades heterogéneas muy relacionadas entre sí, con una superposición histopatológica significativa, mecanismos patogénicos y enfoques de tratamiento similares. Esta definición se aplica a dermatosis no infecciosas que presentan un infiltrado inflamatorio predominantemente de neutrófilos y que responden rápidamente a la terapia con corticosteroides.<sup>1</sup>

Con frecuencia, dichas dermatosis se asocian con otras enfermedades de morbilidad y mortalidad considerables. Las manifestaciones cutáneas varían desde vesículas, pústulas y placas hasta nódulos y úlceras. Las dermatosis neutrofílicas pueden ser localizadas o diseminadas y, en algunos casos, suelen ser aisladas; además tienen un patrón similar de infiltrado neutrofílico estéril en los ojos, en las articulaciones, en los huesos, los pulmones, el hígado y en los ganglios linfáticos.<sup>2</sup>

En esta revisión se repasarán, en orden de frecuencia, las enfermedades más representativas de este grupo:

### SÍNDROME DE SWEET

El síndrome de Sweet, también llamado dermatosis neutrofílica aguda febril, es una enfermedad neutrofílica multisistémica descrita en 1964

por el Dr. Robert Douglas Sweet. Usualmente, se presenta en pacientes entre los 30 y 60 años con un mayor predominio en mujeres (relación de 5:1), y en algunas ocasiones, está precedida de una infección respiratoria aguda.<sup>3</sup>

Los hallazgos cutáneos clásicos del síndrome de Sweet son pápulas, nódulos o placas dérmicas, eritematosas o violáceas, los cuales pueden confluír para formar placas con una superficie irregular mamelonada que son dolorosas y no pruriginosas. Debido al intenso edema asociado, las lesiones pueden tener un aspecto de pseudovesiculación o pseudopústulas, y en ocasiones presentar en sus placas verdaderas vesículas, ampollas o pústulas. Las lesiones son comúnmente asimétricas y la localización típica son las extremidades superiores, el cuello y la cara; como manifestaciones extracutáneas se presentan leucocitosis, neutrofilia y fiebre (Figura 1).<sup>3-6</sup>

En algunos casos se puede encontrar compromiso extracutáneo como úlceras orales y compromiso ocular (conjuntivitis, epiescleritis e iridociclitis); la afectación articular es común (37-51% de los casos) y generalmente se presenta como artralgias (y menos comúnmente como artritis).<sup>7</sup> La inflamación neutrofílica aséptica puede encontrarse también en otras localizaciones como huesos, intestino, hígado, aorta, pulmones y músculos.<sup>7</sup>

\* Servicio de Dermatología, Hospital Pablo Tobón Uribe y Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Recibido:  
13/Febrero/2013.  
Aceptado:  
13/Octubre/2014.



También se ha descrito el fenómeno de patergia, similar al observado en el pioderma gangrenoso. Éste se refiere al desarrollo de nuevas lesiones tras diferentes traumatismos u otros «disparadores», tales como dermatosis concomitantes o preexistentes (hasta en el 8% de los casos).<sup>7</sup>

Adicionalmente, existen casos de neuro-Sweet donde, sumado al compromiso cutáneo, se encuentra inflamación neutrofílica aséptica del sistema nervioso central (SNC). Esta entidad fue descrita inicialmente por Hisanaga en 1999; tiene una relación hombre:mujer de 1.3:1, y no existe un lugar de preferencia en el SNC. En estos casos, las secuelas neurológicas son infrecuentes y generalmente leves. Se presentan principalmente con cefalea, alteración del nivel de conciencia y fiebre entre 38 y 40 °C.<sup>3</sup>

Su y Liu, en 1986, propusieron unos criterios diagnósticos mayores y menores, que luego fueron modificados en 1994 por von den Driesch, quien adicionó a los criterios menores la velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada. Para establecer el diagnóstico se requieren dos criterios mayores y dos menores (Tabla 1).

El síndrome de Sweet ha sido asociado con enfermedades autoinmunes, inflamatorias, paraproteinemias, neoplasias malignas, embarazo y consumo de algunos medicamentos.<sup>3,8</sup> Esta dermatosis puede presentarse concomitante, después o inclusive antes del diagnóstico de la enfermedad relacionada.<sup>9-11</sup>

Dentro de las asociaciones se ha encontrado en un 10% de los casos con desórdenes mieloproliferativos, siendo la leucemia mielomonocítica la más frecuente. También se ha descrito en tumores sólidos como los de testículo, próstata, ovario, mama, adenocarcinoma de colon y rectal, en infecciones del tracto respiratorio o gastrointestinal y consumo de medicamentos como la minociclina, trimetoprim, sulfametoxazol, nitrofurantoina y terapias con el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) (Tabla 2).<sup>4,6,12-14</sup>

El 15% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan manifestaciones cutáneas, siendo las más comunes el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso. Otras patologías menos frecuentes son el eritema multiforme, las erupciones vesiculopustulares y el síndrome de Sweet.<sup>4,12</sup>

La asociación del síndrome de Sweet y la enfermedad inflamatoria intestinal se reportó inicialmente en 1988 y hasta el año 2008 habían sido publicados aproximadamente 40 casos, 15 de ellos asociados con colitis ulcerosa.<sup>13</sup> Las lesiones cutáneas están asociadas con la enfermedad activa en la mayoría de los pacientes, pero en algunas ocasiones pueden preceder a los síntomas intestinales iniciales.<sup>6</sup> El dolor articular está presente en la

mitad de los pacientes. También puede acompañarse de mialgias o compromiso ocular.<sup>4,6,13</sup> Otras manifestaciones dermatológicas en la enfermedad inflamatoria intestinal como el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso se describen en el 25% de los pacientes.<sup>6</sup>

El síndrome de Sweet es raramente diagnosticado en niños; en todo caso se ha descrito principalmente en su forma «parainfecciosa». Los procesos más relacionados en niños son las enfermedades del tracto respiratorio

**Tabla 1. Criterios diagnósticos para el síndrome de Sweet. Se realiza el diagnóstico con dos criterios mayores y dos menores.**

Criterios mayores	Criterios menores
1. Placas o nódulos eritematosos dolorosos, ocasionalmente con vesículas o pústulas de aparición abrupta	1. Cuadro precedido por una infección inespecífica del tracto respiratorio o gastrointestinal o asociado a enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasia o embarazo
2. Infiltración predominantemente de PMNN en la dermis sin vasculitis leucocitoclástica	2. Acompañado por periodos de malestar general y fiebre > 38 °C
	3. Alteración en los exámenes paraclínicos (tres de cuatro): VSG > 20 mm/h, proteína C reactiva positiva*, leucocitos > 8,000 células/L, con 70% o más de neutrófilos
	4. Buena respuesta a los corticosteroides sistémicos

Modificada de: Hiari N, Borland C. *J Med Case Reports*. 2009; 3: 8997.  
\*Según el valor de referencia de cada laboratorio.

**Tabla 2. Medicamentos asociados con el síndrome de Sweet.**

Medicamentos	
Abacavir	Factor estimulante de colonias de granulocitos
Ácido retinoico	Hidralazina
Anticonceptivos orales	Imatinib
Bortezomib	Minociclina
Carbamazepina	Nitrofurantoina
Celecoxib	Norfloxacina
Clozapina	Ofloxacina
Diazepam	Pegfilgrastim
Diclofenaco	Propiltiouracilo
Furosemida	Trimetoprim-sulfametoxazol

Modificada de: Lund JJ, Stratman EJ et al. *Autoimmune Dis*. 2010; 24: 1-4.

superior, las infecciones gastrointestinales, la leucemia mieloide aguda, la leucemia linfoblástica aguda, el síndrome mielodisplásico, la anemia de Fanconi, la anemia diseritropoyética congénita, la meningitis aséptica, la enfermedad de Beçhet, la arteritis de Takayasu, el lupus eritematoso sistémico (LES), la colitis ulcerosa, la inmunodeficiencia humoral o celular, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), las enfermedades granulomatosas crónicas y los medicamentos como G-CSF y ácido retinoico, por citar los principales.<sup>15,16</sup>

La patogénesis del síndrome de Sweet no está del todo aclarada; se postula que puede representar un fenómeno inmunológico de hipersensibilidad dada su relación con infecciones, enfermedad neoplásica, afecciones autoinmunes sistémicas, enfermedad inflamatoria intestinal y el predominio en mujeres. Cada día aumenta más la evidencia de que se trata de una enfermedad mediada por citocinas derivadas de las células T: existen reportes en la literatura que han descrito niveles séricos elevados de citocinas proinflamatorias incluyendo la IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IFN- $\alpha$  y del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) siendo la leucocitosis, la fiebre y el dolor candidatas para explicar la patogénesis de la enfermedad como posibles causantes de los síntomas clínicos.<sup>15</sup>

El principal hallazgo histológico en el síndrome de Sweet es un denso infiltrado inflamatorio superficial y profundo que puede comprometer el tejido celular subcutáneo, constituido por abundantes polimorfonucleares neutrófilos (PMNN) con leucocitoclasia y vasos ectásicos y que se acompaña de edema endotelial con ausencia de vasculitis o necrosis dérmica. Un hallazgo llamativo es el edema, que en ocasiones es marcado y produce arcadas entre las papilas dérmicas, con formación de vesículas subepidérmicas. En etapas tardías se observan linfocitos perivasculares escasos e histiocitos que contienen en su citoplasma fragmentos de PMNN (polvo nuclear). En general, el estrato de Malpighi conserva su arquitectura, pero en ocasiones se observa espongirosis con algunos PMNN por exocitosis (Figura 1).<sup>3</sup>

El tratamiento más utilizado son los corticosteroides sistémicos con los cuales se tiene una rápida respuesta clínica en la mayoría de los casos; siendo el más empleado la prednisolona a 0.5-1 mg/kg/día. La resolución espontánea del cuadro también está descrita aunque la regla es un curso recurrente y persistente durante muchos meses.<sup>4,6,13,17</sup>

El yoduro de potasio y la colchicina han sido usados como monoterapia o en combinación con los corticosteroides con buenos resultados; además la indometacina, la clofazimina, la cliclosporina y la dapsona se consideran como medicamentos de segunda opción.<sup>9,15</sup> La doxi-

ciclina y la pentoxifilina se han usado con resultados variables.<sup>17</sup>

En los casos asociados con malignidad, la cura o remisión de la enfermedad de base es seguida por la desaparición de los síntomas cutáneos y los casos inducidos por medicamentos mejoran al suspenderlo.<sup>9,15</sup>

También han sido reportados como efectivos el infliximab y el tacrolimus en casos refractarios. El infliximab es un anticuerpo monoclonal, quimérico (humano/múrido) con alta afinidad por el factor de necrosis tumoral (TNF). Existen algunos reportes que describen los beneficios del infliximab en las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>4,6,7,13,17</sup>

La azatioprina se ha utilizado como terapia de mantenimiento en el síndrome de Sweet o como terapia previa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pero se han encontrado casos de síndrome de Sweet desencadenado por este medicamento, lo que sugiere que deben realizarse más estudios al respecto.<sup>7,18,19</sup>



**Figura 1.** Síndrome de Sweet. Placas eritematoedematosas con pseudovesiculación y ampollas debido al intenso edema. Histología: denso infiltrado inflamatorio constituido por polimorfonucleares neutrófilos (PMNN) acompañado de edema sin vasculitis. X10. H-E Recuadro: acercamiento del infiltrado de PMNN. X40. H-E. Fotos Sección de Dermatología y Laboratorio de Dermatopatología Universidad de Antioquia.

## PIODERMA GANGRENOSO

El pioderma gangrenoso fue descrito por primera vez por Brocq en 1916 con el nombre de «*phagédénisme géométrique*». Luego, en 1930, Brunsting, Goeckerman y O'Leary acuñaron el término pioderma gangrenoso y plantearon la teoría que podría tener un origen infeccioso (por estreptococos y estafilococos). En la actualidad, el nombre se sigue utilizando a pesar de que posteriormente se descartó esta teoría.<sup>2</sup>

Es una dermatosis neutrofilica rara, no infecciosa, destructiva, que afecta a la piel y ocasionalmente a la grasa subcutánea. Está asociada en el 50% de los casos con una enfermedad sistémica de base como la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, las artritis seronegativas con paraproteinemia (20%), las enfermedades hematológicas (principalmente leucemia mieloide, tricoleucemia, mielofibrosis y gamapatía monoclonal 15-25%), la granulomatosis de Wegener y las neoplasias malignas. Pese a ello, en el otro 40-50% de los pacientes no se encuentra ninguna enfermedad de base.<sup>20-23</sup>

Es una enfermedad de distribución mundial. Puede aparecer a cualquier edad, pero el pico de incidencia ocurre entre los 20 y 50 años, estando las mujeres más afectadas que los hombres, teniendo un comportamiento recurrente en aproximadamente el 30% de los casos la enfermedad.<sup>23</sup>

La asociación del pioderma gangrenoso con la colitis ulcerativa varía del 1 al 50% en varios estudios; sin embargo, ésta es una enfermedad extremadamente rara que ocurre en menos del 1-2% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, con igual porcentaje entre la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.<sup>22,24</sup>

Las lesiones clínicamente inician con pequeñas pápulas, pústulas estériles o nódulos dolorosos, con induración eritematosa circundante progresando rápidamente a úlceras únicas o múltiples, crónicas, dolorosas y recurrentes que pueden tener en la base tejido de granulación, necrosis o exudado mucopurulento o hemorrágico. Las lesiones generalmente son menores de 10 cm pero pueden ser mayores y varían en profundidad con un borde violáceo bien definido y esporádicamente pueden estar expuestos los tejidos o músculos subyacentes. El pioderma gangrenoso aparece más comúnmente en las piernas con preferencias por el área pretibial, seguido por los muslos, los glúteos, el pecho, la cabeza y el cuello. La reepitelialización se produce desde los márgenes y las heridas curan dejando cicatrices atróficas y cribiformes con pigmentación (Figura 2).<sup>20,23,24</sup>

Las localizaciones poco frecuentes del pioderma gangrenoso son la vulva, el pene y el escroto, así como en las



**Figura 2.** Pioderma gangrenoso. Úlcera típica borde violáceo, con áreas cribiformes, en proceso de cicatrización. Tratamiento sistémico con prednisolona. Histología: ulceración extensa con denso infiltrado inflamatorio de PMNN. X10. H-E. Recuadro: evidente daño vascular representado en cambios vasculíticos. Fotos Sección de Dermatología y Laboratorio de Dermatopatología Universidad de Antioquia.

zonas periorificiales en los casos de enfermedad inflamatoria intestinal reseca o los carcinomas gastrointestinales o vesicales.<sup>2</sup>

Dentro de las manifestaciones se describen cuatro formas clínicas principales: la ulcerativa, la pustular, la ampollosa y las formas granulomatosas superficiales o las vegetativas (Tabla 3).<sup>25</sup> La patergia es un fenómeno frecuentemente asociado (25-50%).<sup>22</sup>

En los pacientes con trastornos hematológicos o en los casos inducidos por fármacos, generalmente la evolución clínica se caracteriza por lesiones hemorrágicas o ampollosas, purulentas, de inicio súbito con una necrosis rápida. Suelen producir fiebre y signos de toxicidad acompañantes.<sup>2</sup>

**Tabla 3. Clasificación de Powell de las presentaciones clínicas del pioderma gangrenoso.**

Variante clínica	Curso típico
Ulcerativa	Úlcera de rápida evolución con contenido purulento, infiltrado linfocítico distal y de PMNN central, asociado a enfermedad inflamatoria intestinal, gamapatías monoclonales y artritis
Pustulosa	Pústulas discretas (2-8 mm), subcórneas con denso infiltrado de PMNN dérmicos, en ocasiones autolimitadas, asociadas comúnmente a enfermedad inflamatoria intestinal
Ampollosa	Ampolla superficial con desarrollo de úlcera con bordes eritematosos, asociada a desórdenes mieloproliferativos
Vegetativa	Erosiones y úlceras superficiales, generalmente solitarias, no asociadas a otro tipo de enfermedades

Modificada de: Manifestaciones cutáneas de las enfermedades gastrointestinales. *Gastr Latinoam.* 2005; 16 (1): 39-57.

En los casos asociados con enfermedades inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis, la presentación más característica es una úlcera crónica de crecimiento lento con un exceso de tejido de granulación en su base y, a veces, signos de regresión espontánea.<sup>2</sup>

La forma vesículo-ampollosa, que también se conoce como pioderma gangrenoso atípico o ampollar, ocurre con más frecuencia en el marco de los trastornos mieloproliferativos como la leucemia mieloide aguda y la mielodisplasia. Las lesiones tienden a presentarse en la cara y las extremidades superiores, sobre todo en las manos.<sup>2</sup>

El pioderma granulomatoso superficial es una variante en la que se observa una lesión vegetante o ulcerativa superficial y localizada que suele presentarse después de un traumatismo, por ejemplo, una cirugía. En la histología se detecta una respuesta granulomatosa superficial con un infiltrado neutrofílico menos intenso. No existe consenso si se trata de una variante del pioderma gangrenoso o es una afección bien diferenciada o relacionada con la granulomatosis de Wegener. Las lesiones tienen preferencia por el tronco y responden a un tratamiento esteroideo con dosis menores de las requeridas en las otras variedades de pioderma gangrenoso.<sup>2</sup>

En los niños, el aspecto clínico es similar al de los adultos, pero las lesiones tienden a afectar en mayor medida la cabeza y las zonas genitales y perianales.<sup>2</sup>

En algunas ocasiones se ha reportado compromiso extracutáneo con infiltrados neutrofílicos estériles que ocu-

rren en los huesos, los pulmones, el hígado, el páncreas, el bazo, los riñones y el SNC. También puede aparecer como úlceras profundas en la cavidad oral y algunas veces en la garganta y los pilares amigdalinos.<sup>2,24</sup>

Aunque la etiología no ha sido completamente aclarada, la teoría actual más aceptada es que el pioderma gangrenoso es un fenómeno de base inmunológica.<sup>20</sup> Está relacionado con una disregulación inmune, incluyendo defectos en la quimiotaxis de los neutrófilos, alteración en la función de los monocitos y sobreexpresión de citocinas como la IL-8. Muchos de estos efectos también pueden estar mediados por el IFN- $\alpha$ .<sup>22</sup>

Histológicamente, en las lesiones iniciales aparece una reacción vascular neutrofílica que puede ser foliculocéntrica. Los infiltrados neutrofílicos se observan en las lesiones activas, con necrosis central, ulceración de la epidermis y escaso infiltrado mononuclear más periférico, engrosamiento del endotelio capilar, hemorragia y coagulación. En la mayoría de las úlceras crónicas se observa una inflamación fibrosa en el borde del lecho de la úlcera (*Figura 2*).<sup>23,24</sup>

En una serie de casos no se encontró que la histopatología aportara información adicional en el diagnóstico del pioderma gangrenoso periostomal. Además, como el fenómeno de patergia está relacionado en la enfermedad, teóricamente, tomar una biopsia podría empeorar la úlcera.<sup>21</sup>

El diagnóstico siempre debe ser considerado en los casos de lesiones ulcerosas dolorosas grandes en la piel, en las cuales no crecen microorganismos en los cultivos y falla la respuesta a la antibioterapia, especialmente si se tienen lesiones similares en otros sitios.<sup>27</sup> El diagnóstico se basa en la historia personal de una enfermedad de base, la presentación clínica típica, la histopatología (aunque no es específica) y la exclusión de otras enfermedades que pueden tener una apariencia clínica similar.<sup>20,21</sup>

El tratamiento se fundamenta en controlar la enfermedad de base asociada. Muchas terapias han sido utilizadas en el control de esta entidad, algunas de ellas con resultados limitados incluyendo terapias sistémicas, tópicas y quirúrgicas, pero no existen estudios controlados, doble ciegos y aleatorizados que definan el mejor tratamiento para esta enfermedad.<sup>22</sup>

El manejo convencional del pioderma gangrenoso incluye la terapia tópica en combinación con agentes sistémicos. El pilar del manejo es la inmunosupresión; los corticosteroides orales son los más usados, pero un gran número de otros inmunomoduladores han sido utilizados como son la ciclosporina, la azatioprina, el metotrexate y la ciclofosfamida. Todos estos medicamentos no son

siempre efectivos y su uso prolongado puede asociarse con efectos secundarios significativos.<sup>22</sup>

También se han reportado injertos de piel y la aplicación de piel creada por bioingeniería en casos seleccionados como complemento a las terapias inmunosupresoras.<sup>23</sup>

Existe un reporte de caso en el que un paciente con diagnóstico de pioderma gangrenoso periestomal se trató satisfactoriamente con dipropionato de beclometasona en inhalador, con cuatro aplicaciones al día ya que el tratamiento con cremas o ungüentos disminuía la adhesión de la bolsa de la ostomía y las infiltraciones resultaban incómodas, requerían un seguimiento estricto y varias aplicaciones.<sup>21</sup>

La terapia con oxígeno hiperbárico ha sido explorada y reportada como exitosa en algunos pacientes que son refractarios a otros métodos de tratamiento. El mecanismo de acción de este tratamiento es atribuido al efecto físico directo e inmediato del oxígeno y de otros gases bajo presión, sumado a sus efectos bioquímicos y fisiológicos. Esta opción puede ser usada como una terapia adyuvante para pacientes con úlceras isquémicas por la doble acción terapéutica, ya que altera el ambiente hipóxico y promueve los pasos de cicatrización dependientes de oxígeno. Es conocido que las heridas que fallan en cicatrizar son típicamente hipóxicas y la angiogénesis ocurre en respuesta a las altas concentraciones de oxígeno, además de que la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno son oxígeno-dependientes. Adicionalmente, la terapia probablemente estimule los factores de crecimiento necesarios en la angiogénesis y otros mediadores implicados en el proceso de curación de las heridas. También se ha demostrado que tiene actividad antimicrobiana directa e indirecta, así como propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras.<sup>20</sup>

La poca disponibilidad y su costo pueden limitar el uso del oxígeno hiperbárico, pero podría ser costo-efectivo en casos seleccionados de pacientes que requieren múltiples tratamientos y hospitalizaciones, lo que genera efectos secundarios. Aún faltan estudios controlados y un protocolo estandarizado, pero puede ser una opción terapéutica a futuro.<sup>20</sup>

La inhibición farmacológica del TNF- $\alpha$  ha mostrado eficacia para un amplio rango de condiciones inflamatorias, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoidea y la psoriasis. En cuanto al pioderma gangrenoso, un número importante de reportes de caso han demostrado una buena respuesta terapéutica al tratamiento con terapia biológica anti-TNF- $\alpha$  como el infliximab, el etanercept y el adalimumab, por lo que se utilizan en casos refractarios o asociados con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>22</sup>

También se han realizado algunos estudios evaluando el uso de tacrolimus tópico al 0.03 y 0.1%, dos veces al día, en lesiones localizadas con buena respuesta logrando la curación de éstas entre 3 y 8 semanas de tratamiento. Concentraciones mayores de tacrolimus a 0.3% no han demostrado utilidad. Se requieren mayores estudios para determinar el esquema terapéutico óptimo.<sup>26</sup>

### DERMATOSIS NEUTROFÍLICA DEL DORSO DE LAS MANOS

La dermatosis neutrofílica del dorso de las manos es una variante rara, pustular y localizada del síndrome de Sweet.<sup>27</sup> En 1995, Strutton describió seis mujeres con placas eritematosas, pústulas y ampollas hemorrágicas limitadas al dorso de las manos, y que cumplían todos los criterios de síndrome de Sweet excepto por el hecho de encontrar vasculitis en la histopatología. Él propuso el término de «vasculitis pustular de las manos». Luego, en el 2000, Galaria propuso el término de dermatosis neutrofílica dorsal de las manos al encontrar tres pacientes con síntomas similares pero sin compromiso sistémico y sin vasculitis.<sup>27,28</sup>

Es probable que la patogénesis sea multifactorial; al respecto, se han postulado diferentes teorías dentro de las que se incluyen procesos sépticos, reacciones de hipersensibilidad, alteración de los mecanismos mediados por leucocitos y en las citocinas.<sup>29,30</sup>

Las lesiones son clínicamente similares al síndrome de Sweet: con presentación de placas eritematosas, dolorosas, pústulas y ampollas, aunque están generalmente limitadas al dorso de las manos y los dedos; tienen una predilección especial por la cara lateral de las manos (entre el pulgar y el dedo índice). Estas lesiones también pueden extenderse a otras localizaciones como los brazos, las piernas, la espalda y la cara. Generalmente, tiene un pequeño número de síntomas sistémicos; la fiebre, la leucocitosis y la VSG elevada están presentes sólo en el 33% de los casos y la malignidad hematológica está asociada en el 21% de los casos.<sup>27</sup>

Las condiciones más comúnmente relacionadas son los desórdenes hematológicos (mielodisplasia, gamapatía IgA y linfoma de células B) y los inflamatorios (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, artritis seropositivas, y sarcoidosis); otros menos asociados son las enfermedades infecciosas (hepatitis C, infecciones del tracto urinario), trauma y carcinomas (mama, colon, riñón, pulmón y laringe).<sup>28</sup>

La histología de estas lesiones muestra un edema papilar marcado y un denso infiltrado de neutrófilos maduros en la dermis superior. También pueden verse células

endoteliales prominentes, los vasos sanguíneos pequeños se encuentran dilatados y los núcleos de neutrófilos fragmentados.<sup>30</sup>

El diagnóstico diferencial incluye la dermatitis de contacto, la celulitis y el pioderma gangrenoso ampolloso.<sup>30</sup> El tratamiento sigue siendo el mismo que para el síndrome de Sweet. Las lesiones se resuelven rápidamente luego del tratamiento con corticosteroides sistémicos o dapsona, que pueden utilizarse inclusive a bajas dosis como mantenimiento en caso de cuadros recidivantes. Otros tratamientos que también han sido utilizados son el yoduro de potasio, la colchicina, la clofazimina, la azatioprina, el danazol y la ciclosporina.<sup>28-30</sup>

### HIDRADENITIS NEUTROFÍLICA ECRINA

La hidradenitis neutrofílica ecrina (HNE) es un trastorno inflamatorio de la piel poco frecuente. Se caracteriza por la presencia de infiltrados asépticos de PMNN localizados alrededor de las glándulas ecrinas. Esta condición fue descrita en pacientes en tratamiento con diferentes agentes quimioterapéuticos, principalmente citarabina y antraciclinas para leucemias mieloides agudas y otras malignidades hematológicas (90%); sin embargo, también se han reconocido otras asociaciones como la enfermedad de Bèçhet, la infección por VIH, la enfermedad de Hodgkin, los linfomas no Hodgkin, las infecciones por estafilococos o estreptococos, el tratamiento con hemodiálisis y los tumores sólidos como el carcinoma testicular, el tumor de Wilms, el carcinoma pulmonar, el cáncer de mama y el osteosarcoma.<sup>31-35</sup> Este cuadro tiene un ligero predominio en los hombres.<sup>31</sup> También ha sido descrito en adultos sanos.<sup>31</sup>

La patogénesis es desconocida pero existen dos hipótesis principales; la primera sustenta que puede ser consecuencia de un efecto tóxico directo de un medicamento secretado en las glándulas sudoríparas ecrinas y las células ductales. Otros investigadores han postulado que la HNE es una reacción de hipersensibilidad con una respuesta inflamatoria alterada a un estímulo no específico dentro del espectro de las dermatosis neutrofílicas como el síndrome de Sweet. El hecho de que esta entidad aparezca en pacientes sin tratamientos previos y en pacientes que reciben factores estimulantes de colonias de granulocitos apoya esta hipótesis.<sup>31-33,35</sup>

En niños sanos, la HNE ha sido reportada como una forma de «hidradenitis palmoplantar idiopática». Ésta se caracteriza por nódulos eritematosos, múltiples y dolorosos de las plantas y, en algunos casos, en las palmas de jóvenes sanos. Se cree que puede ser originada por el trauma y/o la temperatura elevada, lo que lleva a una ruptura de las

glándulas ecrinas palmoplantares. La liberación de secreciones glandulares puede inducir reacciones inflamatorias capaces de atraer neutrófilos.<sup>1,31</sup>

Clínicamente se presentan como máculas, placas, o pápulas eritematosas, edematosas, dolorosas de tamaño variable que comprometen el tronco o las extremidades y que desaparecen espontáneamente de 1 a 3 semanas; pueden ser únicas o múltiples, agrupadas o diseminadas. Pueden tener una disposición proximal, comprometiendo el tronco, las extremidades superiores y la cara, particularmente la región periorbitaria, aunque también se pueden desarrollar en una disposición distal, afectando sólo las extremidades. Las lesiones generalmente son eritematosas, pero también se han reportado lesiones pigmentadas o purpúricas (*Figura 3*). En algunas ocasiones, también puede observarse el fenómeno de patergia. Con frecuencia se presenta la fiebre de manera concomitante a las lesiones cutáneas, aunque es difícil definir una verdadera asociación entre esta entidad y la fiebre, ya que la mayoría de los casos aparecen durante el periodo de neutropenia.<sup>32-34</sup>

El diagnóstico siempre requiere de biopsia de piel para confirmarlo, en ella se puede observar un infiltrado inflamatorio neutrofílico con leucocitoclasia predominantemente alrededor de los ovillos secretorios de las glándulas ecrinas y ocasionalmente se asocia con necrosis o vacuolización de las células del epitelio secretorio. Los neutrófilos también pueden encontrarse dentro de la luz ductal, algunas veces con formación de abscesos.<sup>1,32</sup> Otros hallazgos observados son un edema dérmico difuso, algunas veces con hemorragia, un infiltrado difuso o perivascular de linfocitos, neutrófilos, macrófagos y eosinófilos y acumulación de neutrófilos en la unión entre la dermis y el panículo adiposo (*Figura 3*).<sup>32</sup>

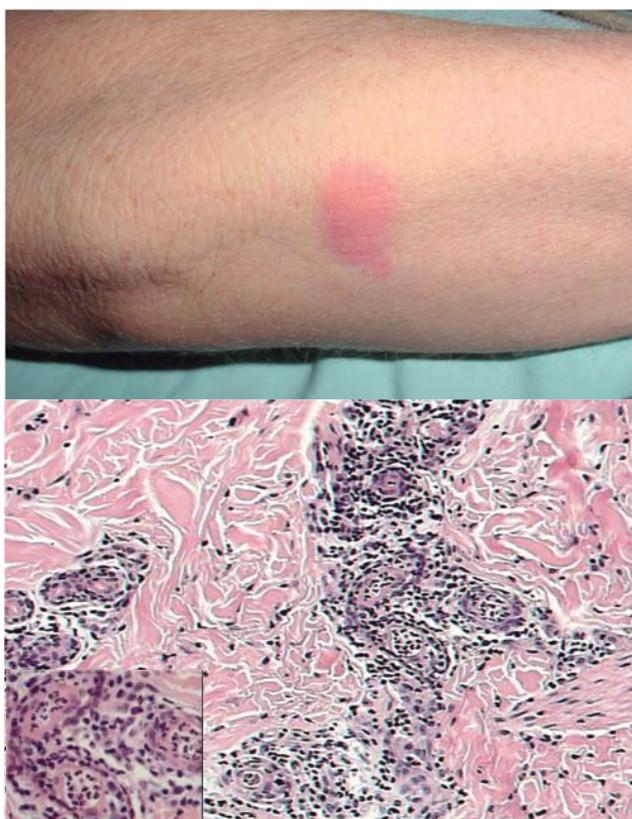
El tratamiento recomendado son los corticosteroides tópicos, aunque frecuentemente esta entidad tiene una resolución espontánea en pocos días a semanas.<sup>1,32-34</sup> Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y la dapsona también pueden ser efectivos en algunos casos. Existe evidencia de que la profilaxis con dapsona puede prevenir las recaídas en futuros ciclos de quimioterapia.<sup>33,34</sup>

### DERMATOSIS PUSTULAR SUBCÓRNEA O ENFERMEDAD DE SNEDDON-WILKINSON

La dermatosis pustular subcórnea (DPS) fue descrita inicialmente por Sneddon y Wilkinson en 1956. Se trata de una dermatosis crónica rara, con una erupción recurrente y simétrica de pústulas estériles, la cual afecta las áreas intertriginosas como axilas, pliegues inguinales y pliegues submamaros, aunque también puede comprometer los

sitios flexurales del tronco y las extremidades. Ésta ocurre típicamente en mujeres de mediana edad.<sup>36-39</sup>

Esta entidad se asocia frecuentemente con gamapatías monoclonales tipo IgA o IgG, mieloma múltiple y otros desórdenes linfoproliferativos. Adicionalmente, ha sido asociada con infección respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae*, artritis reumatoide, enfermedad tiroidea, enfermedad inflamatoria intestinal, pioderma gangrenoso, desórdenes autoinmunes como lupus sistémico y síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple y síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis).<sup>36-38,40</sup> Existen otros reportes anecdóticos relacionando esta enfermedad con leucemia linfocítica crónica, timoma metastásico y carcinoma epidermoide de pulmón.<sup>38</sup>



**Figura 3.** Hidradenitis ecrina neutrofilica. Placa eritematoedematosa en una paciente en tratamiento con quimioterapia. Histología: ovillos sudoríparos ecrinos con infiltrado inflamatorio de predominio de PMNN que penetran el epitelio y ocupan la luz formando microabscesos. X 10. H-E. Recuadro: ovillo a mayor aumento. X 40. H-E. Fotos Sección de Dermatología y Laboratorio de Dermatopatología Universidad de Antioquia.

La fisiopatología de la DPS es desconocida. Inicialmente, algunos autores evaluaron la presencia de autoanticuerpos antidesmogleínas 1 y 3 pero obtuvieron resultados negativos. Existen reportes que han descrito un subgrupo de DPS con presencia de autoanticuerpos anti-IgA; sin embargo, otros estudios de inmunotransferencia han documentado una autorreactividad contra la desmocolina 1 y depósitos intracelulares de IgA detectados por inmunofluorescencia directa (IFD). Algunos expertos también han considerado este subgrupo como una variante rara de pénfigo.<sup>37</sup>

Las lesiones primarias son pústulas flácidas que aparecen sobre la piel normal o levemente eritematosa. Las lesiones individuales confluyen para formar patrones anulares, circinados o serpiginosos y tienden a distribuirse de manera simétrica. Posteriormente, las pústulas superficiales y flácidas se rompen y forman una ulceración superficial, costras y pigmentación leve.<sup>36</sup>

En la histología, la figura característica es la acumulación subcórnea de PMNN conformando una pústula, cuyo techo es la capa córnea y el piso la capa granular. El estrato de Malpighi presenta una mínima distorsión representada en esporádicas células acantolíticas y exocitosis de PMNN con pequeños focos espongióticos. En las etapas iniciales, el corión cutáneo contiene escasos PMNN y más tardíamente el infiltrado es mixto, de predominio perivascular superficial.<sup>36</sup>

El tratamiento de elección es la dapsona de 50 a 200 mg/día; la resolución de las lesiones ocurre en aproximadamente cuatro semanas, además de que se requieren cursos largos de tratamiento para mantener la remisión en la mayoría de los pacientes, y en ocasiones la toxicidad como la metahemoglobinemia y la anemia hemolítica pueden ser factores limitantes para esta terapia.<sup>36,38-40</sup> La sulfapiridina y la sufametoxipiridina son opciones alternativas pero generalmente son menos efectivas, y por lo tanto, son menos empleadas.<sup>36,39</sup>

Los corticosteroides sistémicos han sido usados como tratamiento de elección, aunque como monoterapia son menos efectivos que la dapsona, y cuando la dermatosis pustular subcórnea está asociada con otras entidades como el pioderma gangrenoso, el mieloma múltiple o el LES, se usan en combinación con la dapsona.<sup>36,38,39</sup>

Algunos reportes describen la efectividad de los retinoides como el etretinato, el acitretin, la isotretinoína y el ácido retinoico, usados como monoterapia o en combinación con dapsona o fototerapia PUVA, lo cual induce rápidas remisiones pero recaídas frecuentes.<sup>36,38</sup> Se han reportado pocos casos de tratamiento exitoso con infliximab y etanercept, algunos con mejoría rápida pero con recaídas posteriores.<sup>36,38,39</sup> Anecdóticamente, se ha

descrito el uso de tetraciclina, minociclina, ketoconazol, ciclosporina, metotrexate, vitamina E y colchicina, con resultados variables.<sup>36</sup> Los esteroides tópicos de alta potencia se han usado en combinación con la dapsona en casos de lesiones localizadas.<sup>36</sup>

### DERMATITIS NEUTROFÍLICA REUMATOIDE

La dermatitis neutrofílica reumatoide (DNR) fue descrita inicialmente por Ackerman, y posteriormente Sanguenza et al. la incluyen bajo el espectro clínico e histológico de las dermatitis neutrofílicas granulomatosas con empalizada periférica. Ésta se presenta más frecuentemente en mujeres de edad media. Es importante tener en cuenta que los pacientes con DNR son más propensos a tener una artritis reumatoidea más severa e incapacitante.<sup>41</sup>

Las manifestaciones clínicas están representadas por pápulas eritematosas simétricas, placas, nódulos, habones, úlceras y raramente vesículas o ulceraciones en las zonas extensoras de las articulaciones, con predilección por el dorso de las manos y los brazos, los hombros, el cuello y el tronco de los pacientes, con enfermedades reumatológicas tanto seropositivas como seronegativas, en especial, la reumatoidea severa y títulos altos de factor reumatoideo.<sup>1,41-45</sup>

Aunque la patogénesis de la DNR es desconocida, ésta comparte muchas características clínicas e histopatológicas con las lesiones vasculares neutrofílicas. La activación de complejos inmunes, la adhesión y la migración celular y la liberación de citocinas quimiotácticas como las IL-6 y 8 han sido implicadas como posibles mecanismos patogénicos en la DNR.<sup>46</sup>

A la histología, en fase precoz, se observa un denso infiltrado inflamatorio constituido por PMNN en toda la dermis de predominio en el tercio superior, mezclados con plasmocitos, eosinófilos y linfocitos perivasculares. El infiltrado en ocasiones compromete el tejido celular subcutáneo. La leucocitoclasia puede ser llamativa pero no se aprecia vasculitis. En ocasiones, los PMNN se ubican en la porción papilar, formando grandes acúmulos simulando una dermatitis herpetiforme o un síndrome de Sweet. Aunque en general el estrato de Malpighi es normal, se puede observar hiperqueratosis con pestañas de paraqueratosis, exocitosis de PMNN asociados con espongirosis y formación de vesículas intraepidérmicas o ulceración focal con costra. En las fases tardías, se aprecian restos de neutrófilos (polvo nuclear) mezclados con linfocitos y macrófagos.<sup>1,41-44,46</sup>

Lowe et al., en 1992, reportaron el primer caso de dermatitis neutrofílica reumatoide ampollosa. Desde

entonces se han reportado tres casos más. Esta variedad afecta principalmente las extremidades inferiores. Las ampollas son tensas y pueden ser dispersas o agrupadas.<sup>42,47</sup>

El diagnóstico diferencial, clínica e histológicamente debe hacerse con las otras dermatitis neutrofílicas como el síndrome de Sweet, el eritema *elevatum diutinum*, la vasculitis urticarial, la enfermedad de Beçhet, el pioderma gangrenoso y el síndrome dermatitis artritis asociado al intestino.<sup>41,46</sup>

La resolución de las lesiones ocurre tras la mejoría de la artritis reumatoidea, pero las lesiones tienden a recurrir con la exacerbación de la artritis. Estas lesiones usualmente curan sin cicatrices, dejando alguna hiperpigmentación postinflamatoria temporal.<sup>46</sup> El tratamiento efectivo de esta entidad incluye los esteroides orales o la dapsona.<sup>41,42,47</sup> También se han utilizado la hidroxicloroquina, la ciclofosfamida y los esteroides tópicos.<sup>46</sup>

### SÍNDROME DE DERMATOSIS-ARTRITIS ASOCIADO AL INTESTINO

El síndrome dermatitis-artritis asociado al intestino o síndrome BADAS es una entidad que se caracteriza por diarrea, malaabsorción, artritis y lesiones cutáneas, como complicación de cirugía de derivación intestinal en pacientes que desarrollan asas intestinales ciegas después del procedimiento quirúrgico o que presentan trastornos gastrointestinales como enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, enfermedad ulcerosa péptica o derivación biliopancreática, entre otros.<sup>2,48,49</sup>

La alta incidencia de obesidad y la evidencia de la reducción de la mortalidad y la morbilidad con la cirugía de bandas gástricas han resultado en un incremento en el número de estos procedimientos y sus complicaciones.<sup>2,48</sup> Durante las décadas de 1960 y 1970 se realizaban cirugías de derivación yeyunoileal para el tratamiento de la obesidad mórbida; el 20% de estos pacientes desarrollaron un trastorno que al principio se denominó síndrome de derivación intestinal. Posteriormente, el término síndrome del bypass intestinal fue inicialmente acuñado por Dicken y Seehafer en 1979, quienes postularon que la patogénesis de esta entidad estaba basada en el sobrecrecimiento bacteriano. Durante 1980 se describió un síndrome similar en los casos de enfermedad inflamatoria intestinal o de asas intestinales ciegas después de cirugía, por lo cual se le cambió el nombre a síndrome de dermatitis-artritis asociado al intestino.<sup>2,48,49</sup>

En este síndrome suele observarse un sobrecrecimiento bacteriano en una de las «asas intestinales ciegas». Los antígenos bacterianos se liberan a la circulación con

formación de complejos inmunitarios que se depositan en la piel y la sinovia. La activación de la vía alternativa del complemento también puede tener alguna función. Se han identificado anticuerpos frente a *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* y ciertas especies de estreptococos. Esta teoría está apoyada por la desaparición de enfermedad con el tratamiento antibiótico o cirugía.<sup>2,48-50</sup>

Este síndrome se caracteriza por síntomas constitucionales, lesiones cutáneas y una serie de complicaciones graves. Puede aparecer entre 1 y 6 años después de la cirugía intestinal y afecta un poco más a mujeres que a hombres. Los síntomas constitucionales pueden preceder a la erupción cutánea, como son fiebre, escalofríos, malestar general, artralgias y mialgias.<sup>2,48,49</sup>

Típicamente, las lesiones cutáneas están precedidas de 12 a 36 horas por síntomas similares a los de un resfriado común. Las lesiones características son máculas eritematosas redondas u ovaladas de 3 a 10 mm, que progresan a pápulas y vesiculopústulas purpúricas en 48 horas y que duran entre 2 y 4 semanas; también pueden tener recurrencias en intervalos de 4-6 semanas.<sup>48-50</sup> Las lesiones pueden ser escasas o múltiples y son más frecuentes en las zonas proximales de las extremidades y el tronco. En ocasiones, se aprecian nódulos subcutáneos eritematosos, dolorosos y recurrentes, que posiblemente se deben a una paniculitis nodular no supurativa que cuando desaparecen dejan una cicatriz deprimida. En la histología presentan una paniculitis nodular sin vasculitis, no supurativa con un infiltrado lobular de PMNN con cierta necrosis y posterior fibrosis.<sup>2,48</sup> Este síndrome puede ser autolimitado o recurrente con artralgias persistentes.<sup>49</sup> Los cambios radiológicos son poco llamativos y el factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares, las inmunoglobulinas séricas y el ácido úrico se encuentran dentro de los límites normales.<sup>49</sup>

Entre los hallazgos extracutáneos más frecuentes están la tenosinovitis y la poliartritis no destructiva, las mialgias y la fiebre. Los pacientes generalmente presentan poliartritis simétrica, migratoria, no deformante que afecta las articulaciones pequeñas. Las complicaciones sistémicas asociadas son: desequilibrios hidroelectrolíticos por la diarrea persistente, disfunción e insuficiencia hepáticas, litiasis renal por cristales de oxalato de calcio, litiasis biliar, déficit de zinc y de vitamina A, beriberi, hiperuricemia y trastornos emocionales.<sup>2,48,49</sup>

A la histología, en las fases tempranas existe congestión de las vénulas dérmicas con PMNN con un infiltrado de PMNN y linfocitos perivasculares. En su evolución, semeja un síndrome de Sweet por el aumento del edema en la dermis papilar con formación de vesículas con abundantes

PMNN formando francas pústulas. Aunque existe leucocitoclasia variable, no se observan signos de vasculitis pero sí de endotelitis, y en algunos casos, fibrina alrededor de los vasos. En la fase tardía se aprecia un infiltrado mixto con linfocitos, eosinófilos y macrófagos con restos nucleares. El infiltrado puede comprometer los septos adiposos semejando un eritema nodoso.<sup>49</sup>

El tratamiento se basa en la intervención quirúrgica para revisar la derivación intestinal o reseca el asa ciega, lo que resulta curativo. El tratamiento con prednisona oral puede producir una mejoría sintomática de las manifestaciones cutáneas y reumatológicas pero no es curativo. No se recomienda la administración de esteroides sistémicos a largo plazo. Entre los antibióticos que han demostrado utilidad están la tetraciclina (1-2 g/día), la minociclina (100-400 mg/día), la eritromicina (0.5-2 g/día), la clindamicina (600 mg/día), el trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg cada/12 horas) y el metronidazol (0.5-2 g/día).<sup>2,49</sup>

### DERMATOSIS NEUTROFÍLICA CRÓNICA ATÍPICA CON LIPODISTROFIA Y TEMPERATURA ELEVADA

La dermatosis neutrofilica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada o síndrome CANDLE es una entidad descrita recientemente por Torrel et al. como una nueva condición autoinflamatoria.<sup>51</sup> Este desorden se caracteriza por su aparición a temprana edad, con fiebre recurrente y desarrollo tardío de lesiones cutáneas consistentes en placas purpúricas anulares de aparición periódica, edema violáceo en los párpados, pérdida de talla y peso, lipodistrofia progresiva, hepatomegalia y artralgias sin artritis. Este cuadro ha sido descrito en cinco pacientes, de los cuales dos eran hermanos, lo que sugiere una etiología genética con una posible herencia autosómica recesiva.<sup>51,52</sup>

También presentan algunas alteraciones sistémicas como anemia hipocrómica, aumento de los reactantes de fase aguda y aumento de las enzimas hepáticas.<sup>51,52</sup> Adicionalmente se ha reportado hipertricosis en la frente, aumento del espacio entre los pezones y alopecia areata; esta última podría ser parte del síndrome, pero es difícil determinarlo por el escaso número de casos reportado en la literatura.<sup>52</sup>

En la histología se observa un denso infiltrado intersticial y perivascular que compromete la dermis papilar y reticular y que se extiende en menor medida a la grasa subcutánea y los septos. Este infiltrado está compuesto principalmente por células mononucleares atípicas del linaje mielóide que muestran algunas mitosis. En algunos casos pueden observarse células mieloides entremezcladas con PMNN y un número variable de eosinófilos y linfo-

citosis.<sup>51</sup> Se requieren estudios futuros para tener un mejor entendimiento de los mecanismos inmunopatogénicos de esta entidad y poder establecer la terapia más efectiva en estos pacientes.<sup>51</sup>

## CONCLUSIÓN

Las dermatosis neutrofílicas constituyen un gran grupo de trastornos con compromiso cutáneo. Es importante reconocerlas por su asociación con enfermedades sistémicas de diverso origen, siendo las más representativas

las malignidades hematológicas y las enfermedades gastrointestinales. El avance en la comprensión de sus mecanismos fisiopatológicos podría en el futuro permitir una mejor aproximación terapéutica. A la fecha, la mayoría de los tratamientos se basan en el uso de corticosteroides sistémicos, siendo alternativas de especial interés el uso de terapia biológica anti-TNF- $\alpha$  en casos seleccionados.

Correspondencia:

**Dra. Delsy Yurledy Del Río**

**E-mail:** ddelrio@hptu.org.co

## BIBLIOGRAFÍA

- Nischal KC, Khopkar U. An approach to the diagnosis of neutrophilic dermatoses: a histopathological perspective. *Ind J Dermatol Venereol Leprol.* 2007; 73: 222-230.
- Moschella SL. *Neutrophilic dermatosis.* In: Bologna JL. *Dermatology.* España: Elsevier; 2003: pp. 411-424.
- Hiari N, Borland C. A 47-year-old man with neuro-Sweet syndrome in association with Crohn's disease: a case report. *J Med Case Reports.* 2009; 3: 8997.
- Castro-Fernández M, Sánchez-Muñoz D, Ruíz-Granados E, Merchante N, Corzo J. Coexistence of pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome in a patient with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2865-2866.
- Unai G, Eguiluz A, Lobo C, Cosme A, Ojeda E, Lujanda L. Síndrome de Sweet y artritis en una paciente con colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol.* 2007; 30: 506-509.
- Malheiros AP, Teixeira MG, Takahashi MD, de Almeida MG, Kiss DR, Ceconello I. Sweet syndrome associated with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13: 1583-1584.
- Catalán-Serra I, Martín-Moraleda L, Navarro-López L, Gil-Borrás R, Pont-Sanjuán V, Ferrando-Marco J et al. Crohn's disease and Sweet's syndrome: an uncommon association. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010; 102: 331-337.
- Vij A, Modi GM, Suwattee P, Cockerell CJ, Hsu S. Chronic, recurrent neutrophilic dermatosis: a case report. *Dermatol Online J.* 2010; 16: 1.
- Saeed M, Brown GE, Agarwal A, Pellowski D, Jacks J, Liverett HK et al. Autoimmune clustering: Sweet syndrome, Hashimoto thyroiditis, and psoriasis. *J Clin Rheumatol.* 2011; 17: 76-78.
- Kandula S, Burke WS, Goldfarb JN. Clindamycin-induced Sweet syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 898-900.
- Lund JJ, Stratman EJ, Jose D, Xia L, Wilson D, Moizuddin M. Drug-induced bullous sweet syndrome with multiple autoimmune features. *Autoimmune Dis.* 2010; 24: 1-4.
- Díaz-Peromingo JA, García-Suárez F, Sánchez-Leira J, Saborido-Froján J. Sweet's syndrome in a patient with acute ulcerative colitis: presentation of a case and review of the literature. *Yale J Biol Med.* 2001; 74: 165-168.
- Duerksen A. Ulcerative colitis and Sweet's syndrome: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol.* 2008; 22 (3): 296-298.
- Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10: 301-312.
- Makis A, Stavrou S, Chaliasos N, Zioga A, Vlahos AP, Gaitanis G et al. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in a child, associated with a rotavirus infection: a case report. *J Med Case Reports.* 2010; 4: 281.
- Mohr MR, Torosky CM, Hood AF, Cunnion KM, Fisher RG, Williams JV. Sweet syndrome in infancy. *Pediatr Dermatol.* 2010; 27: 208-209.
- Foster EN, Nguyen KK, Sheikh RA, Prindiville TP. Crohn's disease associated with Sweet's syndrome and Sjögren's syndrome treated with infliximab. *Clin Dev Immunol.* 2005; 12 (2): 145-149.
- El-Azhary RA, Brunner KL, Gibson LE. Sweet syndrome as a manifestation of azathioprine hypersensitivity. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 1026-1030.
- Treton X, Joly F, Alves A, Panis Y, Bouhnik Y. Azathioprine-induced Sweet's syndrome in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1757-1758.
- Mazokopakis EE, Kofteridis DP, Pateromihelaki AT, Vytiniotis SD, Karastergiou PG. Improvement of ulcerative pyoderma gangrenosum with hyperbaric oxygen therapy. *Dermatol Ther.* 2011; 24: 134-136.
- Chriha M, Skellett AM, Levell NJ. Beclometasone inhaler used to treat pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 337-338.
- Baglieri F, Scuderi G. Therapeutic hotline. infliximab for treatment of resistant pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis and psoriasis. A case report. *Dermatol Ther.* 2010; 23: 541-543.
- Steenbrugge F, Raaijmakers M, Caekebeke P, Van Landuyt K. Pyoderma gangrenosum following trauma of the knee: a case of pathology and review of orthopaedic cases. *Injury.* 2011; 42: 421-423.
- Paramkusam G, Meduri V, Gangeshetty N. Pyoderma gangrenosum with oral involvement-case report and review of the literature. *Int J Oral Sci.* 2010; 2: 111-116.
- Fantóbal A, Amaro P. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades gastrointestinales. *Gastr Latinoam.* 2005; 16: 39-57.
- Le Cleach L, Moguelet P, Perrin P, Chosidow O. Is topical monotherapy effective for localized pyoderma gangrenosum? *Arch Dermatol.* 2011; 147: 101-103.
- Coelho JF, Lourenço S, Marques J, Mendonça P, Malhado JA. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands associated with

- chronic hepatitis C virus infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008; 74: 478-480.
28. Cravo M, Cardoso JC, Tellechea O, Cordeiro MR, Reis JP, Figueiredo A. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands associated with hypopharyngeal carcinoma. *Dermatol Online J.* 2008; 14: 5.
  29. Byun JW, Hong WK, Song HJ, Han SH, Lee HS, Choi GS et al. A case of neutrophilic dermatosis of the dorsal hands with concomitant involvement of the lips. *Ann Dermatol.* 2010; 22: 106-109.
  30. Fernández-Fernández FJ, Alvarez-Fernández JC, Romero-Picos E, Garrido JA, Sesma P. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands associated with a «myeloproliferative neoplasm, unclassifiable» and a simultaneous cancer of colon. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2010; 53: 153-156.
  31. Lee WJ, Kim CH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC et al. Generalized idiopathic neutrophilic eccrine hidradenitis in childhood. *Int J Dermatol.* 2010; 49: 75-78.
  32. Bachmeyer C, Aractingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis. *Clin Dermatol.* 2000; 18: 319-330.
  33. Ng ES, Aw DC, Tan KB, Poon ML, Yap ES, Liu TC et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis associated with decitabine. *Leuk Res.* 2010; 34: e130-e132.
  34. Shear NH, Knowles SR, Shapiro L, Poldre P. Dapsone in prevention of recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35 (5 Pt 2): 819-822.
  35. Nijsten TE, Meuleman L, Lambert J. Chronic pruritic neutrophilic eccrine hidradenitis in a patient with Behçet's disease. *Br J Dermatol.* 2002; 147: 797-800.
  36. Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10: 301-312.
  37. Velez AM, Smith JG Jr, Howard MS. Subcorneal pustular dermatosis an immunohisto-pathological perspective. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011; 4: 526-529.
  38. Canpolat F, Akpınar H, Cemil BC, Eskioğlu F, Öztürk E. A case of subcorneal pustular dermatosis in association with monoclonal IgA gammopathy successfully treated with acitretin. *J Dermatol Treat.* 2010; 21: 114-116.
  39. Berk DR, Hurt MA, Mann C, Sheinbein D. Sneddon-Wilkinson disease treated with etanercept: report of two cases. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34: 347-351.
  40. Ranieri P, Bianchetti A, Trabucchi M. Sneddon-Wilkinson disease: a case report of a rare disease in a nonagenarian. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57: 1322-1323.
  41. Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 191-209.
  42. Kreuter A, Rose C, Zillikens D, Altmeyer P. Bullous rheumatoid neutrophilic dermatosis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 916-918.
  43. Yamamoto T. Cutaneous manifestations associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2009; 29 (9): 979-988.
  44. Ergun T, Inanc N, Tuney D, Kotiloglu EK, Seckin D, Tetik C et al. Skin manifestations of rheumatoid arthritis: a study of 215 Turkish patients. *Int J Dermatol.* 2008; 47: 894-902.
  45. Defaria D, Kroumpouzou G. Rheumatoid neutrophilic dermatitis as presenting sign of seronegative arthritis. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84: 236-237.
  46. Lazarov A, Mor A, Cordoba M, Mekori YA. Rheumatoid neutrophilic dermatitis: an initial dermatological manifestation of seronegative rheumatoid arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16: 74-76.
  47. Yamamoto T. Coexistence of bullous rheumatoid neutrophilic dermatosis and palmo plantar pustulosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Int J Dermatol.* 2010; 49: 345-346.
  48. Tu J, Chan JJ, Yu LL. Bowel bypass syndrome/bowel-associated dermatosis arthritis syndrome post laparoscopic gastric bypass surgery. *Australas J Dermatol.* 2011; 52: e5-e7.
  49. Slater GH, Kerlin P, Georghiou PR, Fielding GA. Bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome after biliopancreatic diversion. *Obes Surg.* 2004; 14: 133-135.
  50. Gómez-Diez S, Mas-Vidal A, Soler T, Vázquez-López F, Pérez-Oliva N. Vitamin A deficiency and bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome secondary to biliopancreatic diversion for obesity. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101: 900-902.
  51. Torrelo A, Patel S, Colmenero I, Gurbindo D, Lendínez F, Hernández A et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 489-495.
  52. Ramot Y, Czarnowicki T, Maly A, Navon-Elkan P, Zlotogorski A. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: a case report. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28: 538-541.

## CUESTIONARIO DE AUTOEVALUACIÓN

1. Respecto al síndrome de Sweet, señale la opción incorrecta:
  - a) Las lesiones clínicamente pueden presentar vesículas o pústulas
  - b) No presenta fenómeno de patergia
  - c) Puede acompañarse de afectación articular, oral y ocular
  - d) Se asocia con enfermedades autoinmunes, malignidades y embarazo
2. ¿Cuál es la principal condición de base asociada al pioderma gangrenoso?
  - a) Leucemia mieloide aguda
  - b) Tumores malignos sólidos
  - c) Medicamentos
  - d) Enfermedad inflamatoria intestinal
3. Respecto a las dermatosis neutrofilicas señale la opción correcta:
  - a) Siempre aparecen luego del diagnóstico de la enfermedad subyacente
  - b) Las úlceras del pioderma gangrenoso deben desbridarse para facilitar su cicatrización.
  - c) El tratamiento de elección comprende el control de la enfermedad de base y los esteroides sistémicos
  - d) Son enfermedades que sólo presentan compromiso cutáneo

4. ¿Cuál de las siguientes no es una forma clínica del pioderma gangrenoso?
- Ulcerativa
  - Pustular
  - Ampollosa
  - En placas
5. Señale la opción que no es un criterio diagnóstico en el síndrome de Sweet:
- Placas o nódulos eritematosos dolorosos
  - Periodos de malestar general y fiebre  $> 38^{\circ}\text{C}$
  - Fenómeno de patergia
  - Buena respuesta a los corticosteroides sistémicos
6. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa respecto al diagnóstico del pioderma gangrenoso?
- Los hallazgos histopatológicos son típicos y concluyentes
  - Es importante tener en cuenta la historia personal de una enfermedad de base
  - Una presentación clínica típica (úlceras de difícil cicatrización)
  - Exclusión de otras enfermedades que puedan tener una apariencia clínica similar
7. Señale la principal asociación de la hidradenitis ecrina neutrofílica:
- Infección por VIH
  - Tratamiento con agentes quimioterapéuticos.
  - Enfermedad de Beçhet
  - Tumores sólidos
8. ¿Cuál de las dermatosis neutrofilicas afecta principalmente áreas intertriginosas?
- Hidradenitis ecrina neutrofílica
  - Síndrome de Sweet
  - Dermatitis neutrofílica reumatoide
  - Enfermedad de Sneddon-Wilkinson
9. Señale la principal asociación con la enfermedad de Sneddon-Wilkinson:
- Desórdenes linfoproliferativos
  - Enfermedades infecciosas
  - Desórdenes autoinmunes
  - Tumores sólidos
10. ¿Cuál es el tratamiento de elección para la enfermedad de Sneddon-Wilkinson?
- Inflixima
  - Dapsona
  - Esteroides sistémicos
  - Retinoides orales
11. Respecto a la dermatitis neutrofílica reumatoide señale la opción incorrecta:
- Se encuentra dentro del espectro de las dermatitis neutrofilicas granulomatosas con empalizada periférica
  - Se presenta principalmente en las zonas extensoras de las articulaciones
  - Es más frecuente en hombres de edad avanzada.
  - Las lesiones cutáneas mejoran con la mejoría de la artritis
12. ¿Cuál de los siguientes hallazgos no es característico del síndrome dermatosis-artritis asociado al intestino?
- Diarrea y malabsorción
  - Elevación del factor reumatoideo y los ANAS (anticuerpos antinucleares)
  - Malestar general, mialgias y artralgias
  - Máculas eritematosas que progresan a pápulas y vesiculopústulas purpúricas
13. ¿Cuál de las siguientes enfermedades no se relaciona frecuentemente con enfermedades hematológicas?
- Síndrome de Sweet
  - Pioderma gangrenoso
  - Dermatitis neutrofílica del dorso de las manos
  - Dermatitis neutrofílica reumatoide
14. Señale el principal hallazgo histológico en el síndrome de Sweet:
- Espongiosis marcada
  - Denso infiltrado inflamatorio superficial y profundo de polimorfo nucleares neutrófilos (PMNN)
  - Edema papilar ocasional
  - Abundantes linfocitos perivasculares
15. ¿Cuál de las siguientes es la ubicación anatómica más frecuente en el pioderma gangrenoso?
- Cuello
  - Áreas pretibiales
  - Pecho
  - Muslos
16. ¿En cuál enfermedad se presenta en mayor porcentaje el fenómeno de patergia?
- Hidradenitis ecrina neutrofílica
  - Síndrome de Sweet

- c) Enfermedad de Sneddon-Wilkinson  
d) Pioderma gangrenoso
17. Señale la afirmación correcta respecto al pioderma gangrenoso:
- a) Puede afectar la cavidad oral y la garganta
  - b) La presentación clínica en los niños es diferente a la de los adultos
  - c) Es fundamental el cubrimiento de las úlceras con injertos de piel
  - d) Los agentes biológicos son tratamientos de primera línea
18. ¿Cuál de las siguientes enfermedades es considerada como una variante del síndrome de Sweet?
- a) Pioderma gangrenoso
  - b) Enfermedad de Sneddon-Wilkinson
  - c) Dermatitis neutrofílica del dorso de las manos
  - d) Dermatitis neutrofílica reumatoide
19. ¿Cuál de los siguientes hallazgos no se observa en el síndrome de Sweet?
- a) Pápulas, nódulos o placas dérmicas, eritematosas o violáceas
  - b) Aspecto de pseudovesiculación o pseudopústulas
  - c) Úlceras de bordes violáceos bien definidos
  - d) Leucocitosis, neutrofilia y fiebre
20. Señale la opción incorrecta respecto a la hidradenitis ecrina neutrofílica:
- a) Las lesiones pueden desaparecer espontáneamente en 1 a 3 semanas
  - b) En la cara, las lesiones se manifiestan particularmente en la región periorbitaria
  - c) En algunas ocasiones puede presentar fenómeno de patergia
  - d) El diagnóstico puede confirmarse sin biopsia de piel

---

**Las respuestas de este cuestionario aparecerán en esta página en el número 1 de 2016.**

**Respuestas del cuestionario del número 2 de 2015:** 1d, 2b, 3d, 4b, 5a, 6c, 7d, 8a, 9d, 10d, 11c, 12d, 13c, 14a, 15b, 16a, 17a, 18a, 19d, 20d.

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)