



ACTUALIZACIÓN EN DERMATOSIS NEUTROFÍLICAS ESTÉRILES

UPDATE IN STERILE NEUTROPHILIC DERMATOSIS

Nancy Nosach¹, Marcelo Duarte², Alejandro Blanco²

¹ MV, Esp. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

² MV, Esp, DLACVD. Hospital Escuela Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Buenos Aires. Argentina.

E-mail para correspondencia: nancynosach@yahoo.com.ar

Palabras clave: Dermatitis neutrofilicas estériles, piodermia gangrenosa, síndrome de Sweet, pustulosis amicrobianas, síndrome de Wells.

Key words: Sterile neutrophilic dermatoses, gangrenous pyoderma, Sweet syndrome, amicrobial pustulosis, Wells syndrome.

RESUMEN

Las dermatosis neutrofilicas estériles, bien estudiadas en medicina humana pero no tanto así en medicina veterinaria, comprenden un grupo de procesos caracterizados por la acumulación de neutrófilos en diferentes estratos de la piel y la presentación clínica de lesiones cutáneas polimórficas que incluyen pústulas, bullas, abscesos, pápulas, nódulos, placas y úlceras. Dentro de este grupo de patologías se incluyen la piodermia gangrenosa, el síndrome de Sweet y las pustulosis amicrobianas. Para arribar al diagnóstico de estas entidades nosológicas, es necesario que se cumplan determinados criterios mayores y menores establecidos en medicina humana y extrapolables a la medicina veterinaria. En todos los casos se observa una respuesta favorable a la administración de drogas antiinflamatorias como los glucocorticoides.

ABSTRACT

Sterile neutrophilic dermatoses, well studied in human medicine but not so much in veterinary medicine, comprise a group of processes characterized by the accumulation of neutrophils in different layers of the skin and the clinical presentation of polymorphic skin lesions that include pustules, bullae, abscesses, papules, nodules, plaques and ulcers. This group of pathologies includes gangrenous pyoderma, Sweet syndrome and amicrobial pustulosis. To arrive at the diagnosis of these nosological entities, it is necessary to meet certain major and minor criteria established in human medicine and extrapolated to veterinary medicine. In all of the cases, a favorable response to the administration of anti-inflammatory drugs such as glucocorticoids is observed.

INTRODUCCIÓN

Los neutrófilos son considerados la primera línea de defensa en la mayoría de los procesos inflamatorios orgánicos pero en determinadas oportunidades pueden convertirse en culpables de iniciar o perpetuar diversas patologías (1). Las dermatosis neutrofilicas estériles comprenden un grupo de patologías relativamente bien estudiadas en humanos pero poco reconocidas en animales, caracterizadas por la infiltración neutrofilica del tejido cutáneo sin evidencia de infección o vasculitis (2). Se les clasifica clínicopatológicamente en tres grandes grupos de acuerdo a la profundidad de la afección de los tejidos cutáneos. Podemos así hablar de las der-

matosis neutrofilicas superficiales o epidérmicas, las dermatosis neutrofilicas dérmicas y las dermatosis neutrofilicas profundas o hipodérmicas. Las pustulosis amicrobianas (epidérmica), el síndrome de Sweet (dérmica) y la piodermia gangrenosa (profunda) son los principales representantes de cada uno de estos grupos (3).

El propósito de este trabajo es realizar una actualización de las dermatosis neutrofilicas estériles a partir de la revisión bibliográfica de casos publicados en revistas veterinarias, comparándolas con los últimos trabajos presentados en medicina humana.

REVISIÓN DE LITERATURA

PATOFISIOLOGÍA Y GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES NEUTROFÍLICAS:

Los neutrófilos juegan un importante rol en las respuestas inflamatorias. A través de un proceso llamado quimiotaxis son atraídos a los focos de inflamación. Por medio de diferentes mecanismos, que incluyen la fagocitosis y la liberación al medio del contenido de sus gránulos, se encargan de controlar los procesos injuriantes (1). Sin embargo, bajo ciertas condiciones una desregulación en su funcionamiento puede conducir a una excesiva inflamación y con ello a un daño tisular de variada intensidad. Las dermatosis neutrofilicas incluyen un conjunto de patologías donde a causa de una sobreactivación de las señales inmunes innatas se promueve la infiltración y activación neutrofilica en ausencia de infección (2). La sobreestimulación del sistema inmune innato conduce así a un incremento en la producción de IL-1 beta. Dicho aumento estaría mediado por una mutación en los genes que regulan la inmunidad innata y codifican moléculas de señalización induciéndose de esta forma la activación de caspasas que clivan a la preforma inactiva de IL-1 beta a su forma activa. Esta activación conduciría así a la activación de otras citoquinas como la IL-17 y el TNF alfa junto a otras moléculas las cuales median la autoinflamación neutrofilica. Así mismo, la IL-1 beta, la IL-17 y el TNF alfa inducen la producción y activación de metaloproteinasas de matrix (MMP 2 y 9) responsables del daño tisular asociado en este grupo de enfermedades (3).

PUSTULOSIS AMICROBIANAS EN VETERINARIA:

La dermatosis pustular subcorneal es una muy rara enfermedad de los caninos de etiología desconocida que podría considerarse como la contraparte veterinaria de las dermatosis pustulares amicrobianas de los humanos. Clínicamente los pacientes afectados presentan pústulas, costras, alopecia y eritema junto a collaretes epidérmicos. No existe

predilección por sexo o edad pero se ha observado una mayor predisposición en la raza schnauzer miniatura y también en menor proporción en la raza dachshund (4). A nivel histopatológico, se observan pústulas subcórneas generalmente compuestas por neutrófilos y en menor medida por eosinófilos acompañado de una espongiosis leve a moderada. En la dermis puede detectarse una inflamación mixta compuesta por neutrófilos a nivel perivascular o intersticial. Los diagnósticos diferenciales incluyen folliculitis bacteriana superficial, impétigo, pénfigo foliáceo y dermatofitosis pustular superficial (5).

Es importante recalcar en este punto que también hay otra patología de características clínicas similares que puede observarse en la raza schnauzer, la eritrodermia pustular estéril del schnauzer miniatura. Si bien no se conoce con exactitud su etiología, se sospecha que la misma podría ser a causa de una reacción adversa a drogas, ya que se ha observado en pacientes fundamentalmente expuestos a determinados tipos de champús con componentes de origen herbal. Los pacientes afectados suelen presentar pápulas y maculas eritematosas que coalescen formando placas y costras. Las lesiones tienden a erosionarse y ulcerarse. La distribución de las mismas suele ser a nivel troncal aunque pueden generalizarse. Estas son dolorosas y pueden ir acompañadas de signos sistémicos como fiebre y depresión. A nivel hematológico, se detecta generalmente leucocitosis neutrofilica. En la histopatología se observan pústulas epidérmicas, las cuales pueden ser subcorneales o panepidérmicas acompañadas de acantosis y variable espongiosis. Las pústulas pueden extenderse y afectar los folículos pilosos superficiales. A nivel dérmico, se observa inflamación neutrofilica y eosinofílica con edema variable junto a diverso grado de vasculopatía. Es frecuente observar también en estos pacientes cambios patológicos a nivel sistémico que incluyen una infiltración neutrofilica intersticial pulmonar así como necrosis miocárdica y hepática (5). Las características clínicas junto a los signos sistémicos y los cambios histopatológicos que se observan en los

pacientes con esta enfermedad, son muy similares a los del síndrome simil Sweet por lo que algunos autores sugieren que ambas patologías podrían estar relacionadas entre sí (5).

PUSTULOSIS AMICROBIANAS EN HUMANOS:

Esta es una rara dermatosis neutrofilica que ocurre casi exclusivamente en mujeres jóvenes que generalmente padecen variables enfermedades autoinmunes subyacentes. Dentro de estas últimas se observó una mayor frecuencia de asociación con Lupus, pero también se han detectado posibles asociaciones con esclerodermia, miastenia gravis, Síndrome de Sjogren, celiaquismo, artritis reumatoide, trombocitopenia púrpura idiopática, tiroiditis de Hashimoto, hepatitis autoinmune y frente a la administración de ciertas drogas (3).

Las lesiones típicas suelen ser pústulas estériles foliculares y no foliculares que se ubican principalmente en zonas de pliegues cutáneos, cuero cabelludo, canal auditivo, región retroauricular y anogenital. Estas lesiones suelen ser simétricas. Dichas pústulas pueden coalescer formando áreas erosivas y costrosas. Sumado a esto, es factible encontrar onicodistrofia y paroniquia. Son frecuentes las infecciones bacterianas secundarias las cuales complican las lesiones pudiendo desarrollarse áreas erosivas maceradas (3).

Es difícil poder arribar a un diagnóstico debido a la dificultad para diferenciarla de otras enfermedades pustulares. Se propone que deben presentarse todos los criterios mayores y al menos un criterio menor para el diagnóstico sin embargo esta metodología no ha sido aprobada en el ámbito médico (3).

Criterios mayores:

1. Clínico: Pústulas afectando 1 o más pliegues mayores o 1 o más pliegues menores y el área anogenital.
2. Histopatológico: Pústulas espongiiformes intraepidérmicas e infiltración neutrofilica dérmica sin vasculitis.
3. Cultivos negativos tomados de pústulas cerradas.

Criterios menores:

1. Asociación con 1 o más enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias.
2. ANA positivo de 1/160 o más.
3. Presencia de 1 o más autoanticuerpos en suero.

SÍNDROME DE SWEET EN VETERINARIA:

Algunas dermatosis neutrofilicas caninas reportadas en publicaciones científicas se asemejan tanto clínica como histopatológicamente a la enfermedad descrita en humanos como síndrome de Sweet, por lo que se ha denominado a esta entidad nosológica como síndrome simil Sweet. Como en el resto de las dermatosis neutrofilicas, muy pocos casos son reportados en medicina veterinaria. Hasta la fecha se han reportado 11 casos compatibles en caninos. Las características del síndrome de Sweet incluyen leucocitosis neutrofilica, presencia de neutrófilos maduros en la dermis superficial, fiebre y signología que responde favorablemente a la administración de corticoides. Las lesiones típicas incluyen pápulas, placas y nódulos eritematosos. Generalmente, los signos de enfermedad extracutáneos aparecen previamente a la signología cutánea (6,7). Se ha asociado el desarrollo de la enfermedad con la administración de carprofeno en los caninos (8). No hay predisposición racial, sexual o etaria, posiblemente debido al bajo número de casos. Histopatológicamente, se observa un infiltrado neutrofilico moderado a severo con un menor número de eosinófilos a nivel de la dermis, cuya distribución es tanto superficial como profunda, difusa y perivascular. Puede detectarse hemorragia dérmica leve y migración transmural de neutrófilos, así como leucocitoclasia, pero ausencia de necrosis vascular o trombosis. Los daños observados a nivel vascular son secundarios a los metabolitos tóxicos de los neutrófilos activados. La epidermis es moderadamente acantótica, pudiendo hallarse ocasionalmente la presencia de neutrófilos en epidermis formando pequeñas pústulas (5). Los diagnósticos diferenciales incluyen eritema multiforme, dermatitis eosinofílica canina, síndrome de shock tóxico y

la eritrodermia pustular estéril del schnauzer miniatura (5) (6).

Para arribar al diagnóstico de este síndrome, se requiere que se cumplan ambos criterios mayores y al menos dos criterios menores. Los criterios mayores incluyen 1) inicio agudo de lesiones cutáneas eritematosas incluyendo pápulas, placas y nódulos y 2) hallazgos histopatológicos correspondientes a dermatitis neutrofílica sin la presencia de

agentes infecciosos. Los criterios menores incluyen 1) fiebre, 2) enfermedad subyacente asociada/vacunación/preñez, 3) leucocitosis con neutrofilia 4) respuesta rápida frente a la administración de glucocorticoides (7, 9).

Se adjunta a continuación un cuadro resumiendo las características más relevantes de todos los casos caninos publicados compatibles con síndrome simil Sweet (7) (Cuadro 1).

Cuadro 1: Casos publicados de caninos con diagnóstico compatible con síndrome simil Sweet.

ARTÍCULO	LESIONES	MANIFESTACIÓN EXTRACUTÁNEA	ANORMALIDAD HEMATOLÓGICA	POSIBLE ETIOLOGÍA
Vitale y col., 1999. (10)	-Caso 1: Pústulas en abdomen y extremidades; costras y erosiones en los labios.	Fiebre, poliartritis, linfadenomegalia periférica.	Neutrofilia, linfopenia, hipoalbuminemia, FAS y ALT elevadas.	Inducida por drogas (carprofeno)
	-Caso 2: Máculas eritematosas tórax ventral; pústulas en el tórax dorsal.	Fiebre, poliartritis, linfadenomegalia periférica.	Neutrofilia, linfopenia, hipoalbuminemia, FAS Y ALT elevadas.	Inducida por drogas (carprofeno)
Okada y col., 2004. (11)	Ulceración en la cavidad oral, edema en el cuello, placas eritematosas en ingle, cabeza y orejas.	Fiebre, uveitis, artritis.	Anemia hemolítica-trombocitopenia.	Inmunomediada
Mellor y col., 2005. (12)	Eritema, pérdida de pelo y múltiples lesiones diana con descamación periférica en ventral, región anogenital, unión mucocutánea labial maxilar y las cuatro extremidades incluidas las áreas interdigitales.	Letargo, debilidad, pérdida de peso, otitis externa y linfadenopatía periférica.	Anemia, trombocitopenia, Aglutinación positiva, hemoglobinuria.	Inducida por drogas (carprofeno)
Johnson y col., 2009. (13)	Erupciones eritematosas multifocales a coalescentes papulares a pustulares en las cuatro extremidades, periocularmente, tórax ventral y lateral y abdomen.	Fiebre, artritis, linfadenomegalia, enfermedad cardíaca, Pulmonar, digestiva y sinovial.	Neutrofilia, trombocitopenia, FAS elevada.	Inducido por drogas (firocoxib)
Gains y col., 2010. (9)	Pápulas eritematosas multifocales que afectan el abdomen ventral, axilas e ingle	Ninguno.	FAS elevada e hipoalbuminemia.	Inmunomediada

Cochet-Faivre y col., 2012. (14)	Caso 1: Lesiones erosivas, pustulosas y con costras en la cara, cabeza, cuello, parte posterior lateral piernas y espalda. Nódulos eritematosos con ulceración central.	Fiebre, linfadenomegalia, gastroenteritis.	Leucocitosis-Neutrofilia.	Inmunomediada
	Caso 2: Pústulas eritematosas en la cara, extremidades incluidas las extremidades.	Fiebre y claudicación.	Leucocitosis-Neutrofilia.	Inmunomediada
Schoellhorn y col., 2012. (6)	La piel de todo el abdomen ventral que se extendía a ambos flancos estaba eritematoso, hinchado y doloroso a la palpación, ulceraciones en el centro de las lesiones y vesículas superficiales	Fiebre, hemorragia gastrointestinal, diarrea, linfadenomegalia.	Leucocitosis con neutrofilia y desvío a la izquierda. Hipoalbuminemia.	Forma localizada subcutánea. Posible asociación a drogas.
Sharpe y col., 2017. (8)	Múltiples placas exudativas cutáneas en los pies y la base de la cola.	Hinchazón periorbitaria del lado derecho, exoftalmos con dolor en retropulsión Exoftalmos leves del lado izquierdo con retropulsión disminuida y no dolorosa.	Neutrofilia.	Inmunomediada
Hammes y col., 2019. (7)	Eritema, erosiones en los labios, nariz, patas traseras, abdomen ventral y tórax. Las lesiones en las patas traseras se convirtieron en grandes ulceraciones, eritema y costras multifocales. Abdomen y tórax: erosiones, máculas y costras más pequeñas.	Fiebre, poliartritis, una reacción leucemoidea grave, hepatopatía, nefropatía.	Leucocitosis leve con neutrofilia, anemia normocítica, normocromica, regenerativa, azotemia renal leve, enzimas hepáticas muy elevadas e hiperbilirrubinemia severa.	Inmunomediada

SÍNDROME DE SWEET EN HUMANOS:

Este síndrome es el representante de la forma dérmica de las dermatosis neutrofilicas que afecta tanto a niños, jóvenes como adultos. Como características generales se presentan lesiones papulares dolorosas y eritematosas, que pueden coalescer formando placas acompañadas por una infiltración densa neutrofilica de la dermis papilar. Las lesiones se distribuyen principalmente en extremidades, cara y cuello. Los pacientes presentan fiebre y neutrofilia marcada en ausencia de infección con buena respuesta a la administración de corticoides (3).

Clínicamente se le puede subclasificar en

cuatro formas de presentación: la forma clásica, la forma asociada a enfermedades malignas, principalmente leucemias, la forma inducida por drogas (3) y la forma localizada aguda febril (7), posiblemente asociada a traumas (6).

La forma clásica de presentación se caracteriza por la presentación de pápulas o placas rojizas de 1 a varios centímetros de diámetro de inicio abrupto. Las placas pueden tener una conformación anular o no presentar forma definida. En algunos pacientes las lesiones pueden tener aspecto de vesículas y en otros pueden observarse a su vez la presencia de pústulas o micro pústulas encima de las pápulas, lo que da el aspecto de una dermatosis pustular. Es llamativa también la posibilidad de

hallar lesiones tipo blanco de tiro imitando las lesiones típicas del eritema multiforme. La distribución de las lesiones suele ser asimétrica, pudiendo afectar la zona de la cara, el cuello, el tronco superior y los miembros superiores principalmente. Sumado a la signología cutánea es factible encontrar fiebre, malacia y artralgiás. La infiltración neutrofílica extra cutánea puede llegar a verse en cualquier órgano pero particularmente se ha observado en articulaciones (manifestándose como mono o poliartritis), pulmones, riñones y sistema nervioso central (3). Esta forma de presentación se ha asociado con infecciones del aparato respiratorio superior así como del tracto gastrointestinal, enfermedad de Bowel y embarazo (15).

La bibliografía reporta varios casos de síndrome de Sweet donde podría existir una probable asociación con enfermedades malignas principalmente leucemia mieloide aguda y más raramente, con otros tipos de cánceres sólidos como los tumores genitourinarios. Se observó que en los pacientes con síndrome de Sweet y desarrollo conjunto de enfermedades malignas, las lesiones cutáneas tenían una distribución más amplia, las mucosas estaban más frecuentemente afectadas, la neutrofilia era inconstante y la presencia concomitante de anemia y trombocitopenia era una característica en común (3). Cabe destacar que el desarrollo de los signos dermatológicos puede darse en forma concomitante, preceder o surgir posteriormente al desarrollo de la enfermedad maligna neoplásica (15).

Se han reportado casos donde se sospecha una posible asociación de la enfermedad con la administración de determinadas drogas como factor estimulante de colonias de granulocitos, isotretinoína, ciertos antibióticos, inhibidores de la tirosin quinasa (imatinib-nilotinib), azatioprina, entre otros. Una asociación con enfermedades inflamatorias como la enfermedad inflamatoria de Bowel, enfermedad de Behcet, artritis reumatoide y patologías tiroideas también se han asociado a este síndrome, sin embargo, es poco claro si podría existir alguna asociación entre ambas patologías (3).

Para el diagnóstico se requiere que se cum-

plan con todos los criterios mayores y al menos 3 criterios menores (3).

Criterios mayores:

1. Clínico: Inicio rápido de las lesiones. Lesiones típicas de placas y nódulos eritematosos o lesiones atípicas de bullas y lesiones en blanco de tiro.
2. Histopatología: Densa infiltración neutrofílica en dermis sin vasculitis leucocitoclástica.

Criterios menores:

1. Clínico: Fiebre, historia de infección en tracto gastrointestinal o respiratorio alto, presencia de neoplasia sólida o neoplasia hematológica, enfermedad de Bowel o embarazo, buena respuesta a corticoides.
2. Laboratorio: Eritrosedimentación >20mm/hora, glóbulos blancos >8 x 10⁹/L, neutrófilos >70%, elevada proteína C reactiva.

PIODERMIA GANGRENOSA EN VETERINARIA:

Es muy escasa la cantidad de casos reportados y publicados en revistas científicas de pacientes caninos con piodermia gangrenosa. Si bien en cierto que no es una patología de alta prevalencia en nuestro medio, es probable que la misma podría estar subdiagnosticada.

Debido al bajo número de casos confirmados no es posible determinar si existe algún tipo de predisposición racial, sexual o etaria. Clínicamente se caracteriza por la presencia de pústulas y nódulos multifocales y moderadamente bien circunscriptos que tienen a ulcerarse, fistulizar y drenar un material seropurulento. Las lesiones, que con el tiempo se vuelven necróticas, se localizan principalmente en la zona del tronco pero podrían localizarse también en otras partes del cuerpo. Además de la presencia de dichas lesiones cutáneas, las cuales suelen ser muy dolorosas, los pacientes suelen manifestar en forma conjunta letargia y malasia (5).

Histopatológicamente, se observan grandes úlceras crateriformes que penetran hasta la dermis

profunda o pániculo adiposo. Las úlceras tienden a estar cubiertas por costras constituidas por detritos y neutrófilos. Se evidencia un infiltrado neutrofílico denso y difuso en la dermis adyacente a la úlcera, el cual puede extenderse hasta el pániculo y en menor medida, eosinófilos, linfocitos y macrófagos intercalados en el infiltrado neutrofílico. En la epidermis adyacente a la úlcera se observa acantosis y en algunos casos también podrá identificarse una leve espongiosis (5). Si bien pueden llegar a verse lesiones en las paredes vasculares, las mismas son generalmente secundarias a la acción tóxica de los mediadores liberados por los neutrófilos activados, por lo que no se consideran signos de una vasculitis primaria sino de un proceso secundario. Muchas veces esto último puede dificultar el diagnóstico al ser las vasculitis primarias diagnósticos diferenciales de las dermatosis neutrofílicas estériles (3).

Se presupone una asociación de dicha enfermedad con factores predisponentes o permisivos como desórdenes hematológicos, enfermedades digestivas y condiciones reumatológicas crónicas. La bibliografía veterinaria reporta pocos ca-

sos confirmados basando dicho diagnóstico en la extrapolación de los criterios mayores y menores establecidos y utilizados en medicina humana. La presencia de lesiones pustulosas que progresan a úlceras profundas con bordes violáceos, asociada a la infiltración neutrofílica profunda detectada en los estudios histopatológicos con una buena respuesta a los glucocorticoides, son elementos clave a la hora de considerar este tipo de dermatosis.

Los diagnósticos diferenciales incluyen piodermias profundas, infecciones fúngicas profundas, fascitis necrotizante, lesiones causadas por toxinas de insectos (arañas), vasculitis, Síndrome de Sweet e histiocitosis reactiva (5).

A continuación se expone una tabla con la información más relevante de cada uno de los casos publicados en revistas veterinarias. En todos los casos las lesiones clínicas dermatológicas asociadas a los resultados de los estudios histopatológicos, sumadas a la respuesta favorable a la administración de corticoides, permitió arribar al diagnóstico de piodermia gangrenosa (cuadro 2).

Cuadro 2: Casos publicados de caninos con diagnóstico compatible con piodermia gangrenosa.

ARTÍCULO	RESEÑA	LESIONES CUTÁNEAS	ALTERACIONES EN METODOS COMPLEMENTARIOS	HISTOPATOLOGÍA	TRATAMIENTO	RECAIDA	COMENTARIOS
Bardagi y col., 2007 (16)	Canino-Ovejero Alemán-Hembra-7 años.	Edema facial. Lesiones necróticas erosivo ulcerativas periorbitales. Lesiones exudativas región maxilar y mandibular. Lesiones nodulares ulceradas costrosas en escápula izquierda, húmero derecho, ventral esternal y lateral izquierdo del tórax.	Anemia normocítica normocrómica arregenerativa. Linfopenia. Elevación de FAS. Hipoalbuminemia. Hipergamaglobulinemia. Hipostenuria. Cultivos bacterianos y fúngicos negativos. PAS, ZN, GRAM y GROCOTT: negativo. Leishmania: negativo	Necrosis multifocal con vacuolización de la epidermis con la formación de vesículas subepidérmicas. Extensa necrosis del colágeno dérmico en la dermis media y profunda. Presencia de neutrófilos, acompañados de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Profusa exocitosis neutrofilica vascular acompañada de tromboembolización del lumen vascular y necrosis parcial del endotelio vascular de algunos vasos.	Buena respuesta a prednisolona oral 1 mg/kilo cada 12 horas y 5 mg/kg oral de ciclosporina cada 24 horas. Se mantuvo el tratamiento durante 4 semanas reduciéndose en ese periodo gradualmente la dosis de prednisolona.	Se mantuvo estable por 9 meses después de suspender medicación hasta que volvió a desarrollar signología de poliartritis por lo que se retomó la administración de prednisolona 0,5 mg/kilo junto a ciclofosfamida oral.	-Historial previo de Poliartritis no erosiva idiopática (5 meses atrás) como posible inductor de la enfermedad. -Lo único que no se correlaciona con la piodermia gangrenosa humana es la falta de un borde violáceo alrededor de las úlceras que sí se evidencia en las lesiones de los humanos.
Simpson y col., 2013. (17)	-Caso 1: canino-Puli-macho-11 años. -Caso 2: canino-Weimaraner-macho- 2 años.	-Caso 1: Pústulas y úlceras con bordes violáceos necróticas y exudativas y placas purpúreas en zona del dorso, base de la cola y rabo. -Caso 2: un nódulo en el párpado inferior derecho, hinchazón de todo lado derecho de la cara y una herida fistulizada en el costado. Maculas y vesículas purpúreas y dolorosas. Úlceras con bordes violetas en la región del dorso.	-Caso 1: Neutrofilia moderada con desvío a la izquierda y monocitosis. La citología reveló inflamación supurativa estéril. Cultivo tejido negativo. PAS y GRAM negativo. -Caso 2: Citología: inflamación neutrofilica. GRAM, PAS y ZN negativos. Cultivo bacteriano y fúngico negativo.	-Caso 1: vasculitis neutrofilica leucocitoclástica, dermatitis y paniculitis. -Caso 2: neutrófilos de moderados a marcados junto a dermatitis ulcerativa intersticial histiocítica y paniculitis, vasculitis leucocitoclástica y hendidura dermoepidérmica con foliculitis neutrofilica mural moderada.	-Caso 1: Prednisolona 1 mg/kilo cada 12 horas oral y sulfasalacina 13,9 mg/kg dos veces al día oral con buena respuesta. Se adicionó ciclosporina 5,8 mg/kg cada 24 horas oral al día 35. Se redujo dosis de prednisolona y se suspendió sulfasalacina. -Caso 2: Prednisolona 0,75 mg/kilo cada 12 horas oral y a los 7 días se adicionó azatioprina 2,14 mg/kg cada 24 horas oral. Las lesiones remitieron a las 3 semanas. Se redujo dosis de prednisolona y azatioprina gradualmente durante 6 meses sin recaída de lesiones cutáneas.	-Caso 1: Al día 53 nuevas lesiones reaparecieron por lo que se retomó sulfasalacina y se volvió a prednisolona 1 mg/kilo. Al día 81 hubo otra recaída y el paciente fue eutanasiado. -Caso 2: Al día 65 el paciente desarrollo una dilatación torsión gástrica y postcirugía desarrollo algunas lesiones cutáneas que resolvieron con la aplicación de dipropionato de betametasona tópico.	-Caso 1: Se realizó una punción de médula ósea donde se informó hiperplasia mielóide sin evidencia de neoplasia mieloproliferativa. En ninguno de los dos casos se encontró evidencias de enfermedad subyacentes, malignidad hematológica o trauma que pudiera propiciar el desarrollo de la dermatosis neutrofilica. La literatura humana refiere que los pacientes con piodermia gangrenosa pueden manifestar daños en las paredes vasculares con evidencia de necrosis y trombosis secundaria a la inflamación neutrofilica concomitante (Marzano y col., 2017). Sin embargo en esta publicación, en ambos casos presentados los pacientes presentaron en la histopatología una vasculitis aparentemente de origen primario lo que no concordaría completamente con el diagnóstico de piodermia gangrenosa.

Nagata y col., 2016 (18)	Canino-Pincher-Macho- 12 años.	Lesiones erosivas, ulcerativas y necróticas de párpados, cuello, extremidades y pabellones auriculares.	Leucocitosis, neutrofilia y elevación de proteína C reactiva. PAS, ZN, GRAM y GROCOTT: negativo.	Necrosis de la epidermis, dermis y folículos con moderada a marcada infiltración neutrofilica a nivel de la zona perivascular y muscular. No se evidenciaron microorganismos, signos de vasculitis, neoplasia o trombos.	Prednisolona a 1 mg/kilo cada 12 horas. Al día 49 las lesiones estaban resueltas por lo que se redujo gradualmente la dosis de prednisolona durante un periodo.	Sin recaídas.	Sospecha de trauma como inductor del cuadro ya que las lesiones aparecieron a posteriori de estar encerrado en un canil.
Kang y col., 2019 (19)	Canino-shit-zu-hembra-4 años	Lesiones pustulosas que se extendieron desde la cadera hacia el resto del cuerpo. Las pústulas progresaron a úlceras que se cubrieron posteriormente con costras.	PCR para bacterias, hongos y micobacterias de tejido negativas. PAS negativo.	Inflamación de la dermis superficial compuesta fundamentalmente por neutrófilos y en menor medida por algún histiocito. Neutrófilos rodeando las paredes de los vasos sanguíneos sin evidencia de vasculitis	Buena respuesta con Prednisolona oral 1,5 mg/kilo. Se adicionó posteriormente ciclosporina a 3,4 mg/kilo día y se redujo dosis de prednisolona.	5 meses posteriores desarrolló pirexia, decaimiento, lesiones plaquiformes multifocales eritematosas en dorso, leucocitosis y elevación de FAS y proteína c reactiva y amilasa. Presencia de múltiples nódulos esplénicos cuya citología reveló infiltrado neutrofilico acompañado de hiperplasia linfoide y hematopoyesis extramedular. Resolvió con ciclosporina a 7,9 mg/kilo.	Es interesante la infiltración neutrofilica a nivel esplénica que desarrolló el paciente ya que en humanos la piodermia gangrenosa está asociada a enfermedades sistémicas a nivel de los sistemas digestivo, articular y hematopoyético por lo que podría llegar a presuponerse la misma asociación en veterinaria.

PIODERMIA GANGRENOSA EN HUMANOS:

La piodermia gangrenosa es considerada en medicina humana la dermatosis neutrofilica más relevante dentro de la forma profunda o hipodérmica. Afecta a hombres y mujeres por igual, observándose una mayor incidencia entre los 20 y 50 años de edad. La presentación típica de la enfermedad se caracteriza por la presentación de pústulas que rápidamente se rompen formando úlceras que progresan tanto en profundidad como en extensión. Las mismas son muy dolorosas y pueden distribuirse en cualquier parte del cuerpo, pero generalmente tienden a observarse en las piernas. Pueden tener una presentación única o múltiple, uni o bilateral, de pocos milímetros hasta de 30 centímetros. Dependiendo de la profundidad, pueden llegar a exponerse tendones, fascias y músculos. Los bordes de las úlceras están bien demarcados elevados y son de

color violáceo. En algunos casos las úlceras aparecen en forma secundaria a un trauma sobre la piel aparentemente sana, por lo que deben extremarse los cuidados en pacientes con esta enfermedad. En forma conjunta, los pacientes también pueden manifestar fiebre, malacia y artralgiás (3). Además de esta forma típica de presentación clínica, también pueden desarrollarse otras tres formas de presentación poco frecuentes llamadas pustular, bullosa y vegetativa, las cuales podrían desarrollarse en forma conjunta o independiente de la forma clásica de presentación (2).

Es referido en la literatura humana que la piodermia gangrenosa puede desarrollarse en forma previa, concomitante o a posteriori a otras patologías como desórdenes reumáticos, enfermedades malignas hematológicas, principalmente leucemia mieloide, y enfermedad inflamatoria de Bowel, así como desarrollarse en forma idiopática o a conse-

cuencia de la administración de determinadas drogas (2,3). Si bien no tiene una alta tasa de mortalidad per se, es característico que dicha tasa pueda verse incrementada debido a las enfermedades asociadas a esta dermatosis neutrofílica, complicaciones orgánicas viscerales asociadas, agentes infecciosos secundarios oportunistas o complicaciones iatrogénicas (3).

Para arribar al diagnóstico se utilizan una serie de criterios que incluyen la presencia de los 3 criterios mayores y al menos un criterio menor (3).

Criterios mayores:

1. Clínico: Úlcera con bordes elevados demarcados violáceos o lesiones pustulares, nodulares, bullosas o vegetantes.
2. Histopatología: Infiltración neutrofílica de la dermis e hipodermis con un número variable de linfocitos y macrófagos. Ulceración y necrosis de la epidermis.
3. Cultivos negativos de lesiones intactas o de inicio reciente.

Criterios menores:

1. Clínico: presencia de neoplasia sólida o hematológica, enfermedad de Bowel o enfermedad reumatológica.
2. Laboratorio: ausencia de diabetes mellitus/ enfermedad venosa crónica. Presencia de auto anticuerpos circulantes.

DERMATITIS EOSINOFÍLICA AGUDA CON EDEMA (SÍNDROME SÍMIL WELLS):

El síndrome de Wells es una entidad nosológica de baja prevalencia en medicina humana caracterizada por la presencia de lesiones cutáneas acompañadas por un infiltrado eosinofílico a nivel dérmico. Lesiones clínicas y patrones histopatológicos muy similares han sido hallados en pacientes caninos, denominándose en estos últimos dermatitis eosinofílica aguda con edema o síndrome simil Wells. Los pacientes caninos que padecen de esta enfermedad se caracterizan por presentar eritro-

dermia, edema, máculas, pápulas y placas eritematosas. La mayoría de los pacientes presentan un inicio agudo de las lesiones las cuales se localizan principalmente en la zona ventral del cuello y a nivel toracoabdominal e inguinal, pudiendo llegar también a afectar la zona de la cabeza y pabellones auriculares. En medicina humana, se presupone una etiología idiopática mientras que en veterinaria se proponen como factores precipitantes de la misma reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, alergia alimentaria, aeroalérgenos, ecto o endoparásitos, picaduras de artrópodos y desórdenes mieloproliferativos. A nivel histopatológico se observa un infiltrado eosinofílico a nivel dérmico que puede estar acompañado de variable infiltración neutrofílica, lo que podría confundir dicho diagnóstico con el de las dermatosis neutrofílicas estériles. Dentro de los diagnósticos diferenciales, deben incluirse eritema multiforme, vasculitis y dermatosis neutrofílicas estériles. Se ha decidido incluir esta patología en este trabajo de actualización ya que algunas publicaciones científicas consideran la posibilidad de que tanto el síndrome simil Wells como el síndrome simil Sweet podrían ser considerados dos variedades de la misma enfermedad, debido a la superposición que se ha detectado tanto a nivel clínico como histopatológico entre las dos entidades (20,21).

TERAPÉUTICA DE LAS DERMATOSIS NEUTROFÍLICAS:

Se basa en la administración de corticoides sistémicos como prednisolona, acompañado o no de corticoides tópicos o inhibidores de la calcineurina tópicos. La dosis de prednisolona efectiva es de 0,5 a 1 mg/kg cada 12 o 24 horas para todas las dermatosis neutrofílicas. La dosis inicial de corticoide se mantiene hasta la remisión clínica y luego se reduce progresivamente en un periodo de 3 a 12 meses.

También son efectivas otras drogas inmunosupresoras como la ciclosporina a una dosis de 3-4 mg/kg día o inmunomoduladores como la dapsona a dosis de 1- 1,5 mg/kg día.

Las opciones terapéuticas modernas se orien-

tan a la utilización de drogas cuyo blanco de acción bloquee la cascada inflamatoria a diferentes niveles como inhibidores de la IL-1 o del FNT-alfa (3).

Si bien existe muy poca bibliografía acerca de la utilización de tetraciclinas o sus derivados para el tratamiento de estas dermatosis, el efecto antiinflamatorio de estos compuestos podría ser útil al momento de realizar terapia en pacientes que por comorbilidades diversas no pudieran recibir la administración de corticoides. Trabajos publicados en medicina humana han demostrado una buena respuesta con la administración de doxicilina (22,23). Sin embargo es menester remarcar que también han sido publicados reportes de casos en medicina humana que indican que la minociclina, un antibióti-

co de la familia de las tetraciclinas, podría ser considerado inductor del síndrome de Sweet, por lo que es difícil explicar y encontrar una justificación al por que la doxicilina podría ser beneficiosa en el tratamiento de este grupo de enfermedades y en cambio la minociclina sería promotor del desarrollo de las mismas (24,25). El mecanismo de acción por el que la doxiciclina ejercería su efecto antiinflamatorio, se basa en su capacidad de inhibir la quimiotaxis neutrofilica, las metaloproteinasas de matriz 2, 3, 8, 9 y 13 y la PAR2, la reducción del nivel de citoquinas proinflamatorias IL 1 beta, IL 6 y factor de necrosis tumoral alfa, y su habilidad de reducir el nivel del óxido nítrico, radicales libres y estrés oxidativo (26).

CONCLUSIÓN

Las dermatosis neutrofilicas estériles tan bien reconocidas y estudiadas en medicina humana, continúan siendo un grupo nosológico poco contemplado y considerado entre los diagnósticos diferenciales de las patologías dermatológicas veterinarias. Las lesiones cutáneas clásicas asociadas a la signología sistémica junto a los hallazgos histopatológicos, son claves para arribar al diagnóstico definitivo de estas dermatosis. En lo que refiere al tratamiento, la utilización de drogas antiinflamatorias e inmunosupresoras como los glucocorticoides y la ciclosporina son primordiales a fin de poner freno a la sobreactivación exagerada del sistema inmune innato, probable inductor de dichas patologías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Satoh T, Mellett M, Contassot E, French L. Are neutrophilic dermatoses autoinflammatory disorders?. *Br J Dermatol* 2018; 178(3):603-613.
2. Navarini A, Satoh T, French L. Neutrophilic dermatoses and autoinflammatory diseases with skin involvement—innate immune disorders. *Semin Immunopathol* 2016; 38:45–56.
3. Marzano A, Borghi A, Wallach D, Cugno M. A Comprehensive Review of Neutrophilic Diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2018; 54(1):114-130.
4. Scott D, Miller W, Griffin C. *Dermatología en pequeños animales Muller and Kirk*. 7a edición. Editorial intermédica; 2013.
5. Gross T, Ihrke P, Walder E, Affolter V. *Skin Diseases Of The Dog And Cat Clinical And Histopathologic Diagnosis*. 2a edición. Blackwell Science; 2005.
6. Schoellhorn K, Gurtner C, Roosje PJ, Suter MM, Schoellhorn B, Rytz U, et al. Localized subcutaneous acute Febrile neutrophilic dermatosis in a dog. *Case Report Vet Med* 2012; <https://doi.org/10.1155/2012/231751>
7. Hammes K, Vannini I, Nitzl D, Veiga I, Wiener D, Wenger-Riggenbach B. Canine sterile neutrophilic dermatosis (resembling Sweet's syndrome) with severe extracutaneous manifestations. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2019;161 (4):231-238.
8. Sharpe EK, Meekins JM, Bagladi-Swanson M, Rankin AJ. Exophthalmos due to sterile neutrophilic dermatosis in a dog. *Vet Ophthalmol* 2017; 21(5):530-534.
9. Gains MJ, Morency A, Sauvé F, Blais M-C, Bongrand Y. Canine sterile neutrophilic dermatitis (resembling Sweet's syndrome) in a Dachshund. *Can Vet J* 2010; 51: 1397-1399.
10. Vitale CB, Zenger E, Hill J. Putative Rimadyl-induced neutrophilic dermatosis resembling Sweet's syndrome in two dogs. In *Proceedings of the 15th Annual Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology*. Maui, USA: 1999; 69-70.
11. Okada K, Saegusa S, Yamaoka A, Nagasawa A, Yamamura H, Sekiguchi M, et al. Febrile neutrophilic dermatosis in a miniature schnauzer resembling Sweet's syndrome in humans. *Vet Dermatol* 2004; 15(s1): 58-58.
12. Mellor PJ, Roulois AJA, Day MJ, Blacklaws BA, Knivett SJ, Herrtage ME. Neutrophilic dermatitis and immunemediated haematological disorders in a dog: suspected adverse reaction to carprofen. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 237- 242.
13. Johnson CS, May ER, Myers RK, Hostetter JM. Extracutaneous neutrophilic inflammation in a dog with lesions resembling Sweet's Syndrome. *Vet Dermatol* 2009; 20: 200- 205.
14. Cochet-Faivre N, Ponce OM, Guaguère E, Muller A, Degorce- Rubiales F. Dermatose neutrophilique s'apparentant au syndrome de Sweet: description chez le chien à partir de deux cas. *Prat Méd Chir L'Anim Comp* 2012; 47: 119-127.
15. Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 34.
16. Bardagi M, Lloret A, Fondati A, Ferrer L. Neutrophilic dermatosis resembling pyoderma gangrenosum in a dog with polyarthritis. *J Small Anim Pract* 2007; 48: 229–232.
17. Simpson D, Burton G, Hambrook L. Canine pyoderma gangrenosum: a case series of two dogs. *Vet Dermatol* 2013; 24: 552–e132.
18. Nagata N, Yuki M, Asahina R, Sakai H, Maeda S. Pyoderma gangrenosum after trauma in a dog. *The Japanese J. Vet. Med. Sci* 2016; 78(8): 1333–1337.
19. Kang J, Yoon J, Kim Y, Hwang C. Canine pyoderma gangrenosum with recurring skin lesions of unknown origin and splenic involvement. *Vet Dermatol* 2019; 30: 359–e105.
20. Bradley C, Cain C, Wong T, Ferracone J, Goldschmidt K, Mauldin E. Discriminatory features of acute eosinophilic dermatitis with oedema (Wells-like syndrome) and sterile neutrophilic dermatosis (Sweet's-like syndrome) in dogs. *Vet Dermatol* 2019; 30: 517–e157.

21. Mauldin EA. Canine acute eosinophilic dermatitis with edema (Wells-Like Syndrome). *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2019; 49: 47–51.
22. Joshi R, Atukorala D, Abanmi A, Khamis O, Halrem A. Successful treatment of Sweet's syndrome with doxycycline. *British Journal of Dermatology* 1993;128(5):584-6.
23. Liaw T. A case of Sweet syndrome successfully treated by anti-inflammatory property of doxycycline. *J Formos Med Assoc* 2017;116(9):723-724.
24. Kalai C, Brand R, Yu L. Minocycline-induced Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):e289-91.
25. Khanna S, Tarafdar S. Minocycline-induced Sweet's syndrome. *Oxf Med Case Reports* 2020; 13; 2020(6):omaa037.
26. Henehan M, Montuno M, De Benedetto A. Doxycycline as an anti-inflammatory agent: updates in dermatology. *JEADV* 2017; 31: 1800–1808.