

SÍNDROME DE SWEET - RELATO DE CASO E REVISÃO DE COMO INVESTIGAR E TRATAR

Renata Pinto Fernandes Timbó¹, Aline Sarkis dos Santos², Carolina Degen Meotti³, Fernanda da Fonseca Oliveira⁴, Karen Elfrith Benicio Lira⁵, Nathalia Freire da Silva⁶, Nathalie Marques Silva⁷, Paulo Henrique Cordeiro de Oliveira⁸, Tábata de Fátima Carneiro Monteiro⁹

¹Médica estagiária / Resident, Policlínica Geral do Rio de Janeiro; Graduada pela Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte, CE, Brasil

²Médica estagiária / Resident, Policlínica Geral do Rio de Janeiro; Graduada pela Universidade Severino Sombra, Vassouras, RJ, Brasil

³Médica especialista em Dermatologia / Specialist of Dermatology pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, formada pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Residência na Instituição de ensino Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brasil

⁴Acadêmica de Medicina / Medical Academic, Universidade do Grande Rio, RJ, Brasil

⁵Médica estagiária / Resident, Policlínica Geral do Rio de Janeiro / Resident of General Medicine; Graduada pela Universidade Gama Filho, RJ, Brasil

⁶Médica graduada / Medical Doctor, Fundação Osvaldo Aranha, Volta Redonda, RJ, Brasil

⁷Médica estagiária / Resident, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro; Graduada pela Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, Vespasiano, MG, Brasil

⁸Acadêmico de Medicina / Medical Academic, Universidade do Grande Rio, RJ, Brasil

⁹Médica graduada / Medical Doctor, Universidade Federal do Ceará, Brasil

Local onde o trabalho foi realizado / Study performed at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brasil

RESUMO – Introdução: A síndrome de Sweet é uma dermatose neutrofílica que apresenta lesões cutâneas agudas na forma de placas e nódulos eritemato edematosos. Outras alterações como febre, leucocitose periférica, artralgia, mialgia, cefaléia, acometimento ocular, oral e de órgãos internos podem ocorrer. O objetivo deste trabalho é discutir o quadro clínico, critérios diagnósticos, abordagem investigativa e possíveis tratamentos para esta enfermidade. **Caso Clínico:** Paciente, sexo feminino, 45 anos, branca, com síndrome de Sweet idiopática tratada com glicocorticóides. Ao exame, apresentava placas eritematosas, edematosas com pseudovesiculação na face, tronco, membros superiores e inferiores. O exame histopatológico mostrou intenso edema, infiltrado de neutrófilos, leucocitoclasia e extravasamento de hemácias na derme superior. **Discussão:** A síndrome de Sweet pode estar relacionada ao uso de medicamentos, gestação, inflamações, infecções e malignidades. As neoplasias mais frequentemente associadas são as hematológicas, em especial a leucemia mielóide aguda. Apesar de os glicocorticóides serem tratamentos de eleição na síndrome de Sweet, existem outras alternativas terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE – Síndrome de Sweet; Síndrome paraneoplásica; Dermatose neutrofílica.

SWEET'S SYNDROME - CASE REPORT AND REVIEW OF HOW TO INVESTIGATE AND TREAT

ABSTRACT – Introduction: Sweet's syndrome is a neutrophilic dermatosis with acute cutaneous lesions as erythematous edematous plaques and nodules. Other alterations include fever, peripheral leukocytosis, arthralgia, myalgia, cephalic and ophthalmic, oral cavity and internal organs involvement. The purpose of this article is to discuss the clinical condition of the patient, as well as the diagnostic criteria, the approach used to investigate possible associated conditions and the different forms of treatment. **Case Report:** It is about a 45-year old white woman with idiopathic Sweet's

Caso Clínico

syndrome treated with glucocorticoids. Physical examination revealed erythematous and edematous plaques with pseudovesicular appearance on the face, trunk, upper and lower limbs. Histopathology revealed edema, dense neutrophilic infiltrate, leukocytoclasia and extravasation of erythrocytes in the upper dermis. Discussion: Sweet's syndrome it might be related to the use of medication, pregnancy, inflammation, infection or malignancy. The most commonly associated neoplasias consist of hematological malignancies, particularly acute myeloid leukemia. Although glucocorticoids constitute the treatment of choice for Sweet's syndrome, other therapeutic options exist.

KEY-WORDS – Sweet syndrome; Paraneoplastic syndromes; Skin diseases.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Novembro/November 2012; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2012

Correspondência:

Dra. Renata Pinto Fernandes Timbó

Rua da Passagem 90/410 – Botafogo

CEP: 22290-030 Rio de Janeiro, RJ.

Tel.: (21) 8178-5570

E-mail: renatynhafernandes@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sweet (SS), também conhecida como dermatose neutrofílica febril aguda, foi primeiramente descrita por *Robert Douglas Sweet*, em 1964¹. Rara e de etiologia desconhecida, caracteriza-se pelo aparecimento súbito de pápulas e placas elevadas e dolorosas que acometem principalmente extremidades, face, tórax e dorso^{1,2}. Pode estar associada a doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas³. As manifestações extracutâneas podem acometer mucosas ocular e oral, ossos, sistema nervoso central, rins, intestinos, fígado, coração, pulmões, músculos e baço⁴. É uma doença com distribuição mundial que acomete 7 a 8 mulheres para 1 homem. As mulheres parecem ser mais acometidas pelas formas idiopática ou induzida por fármacos⁵. Nos casos com neoplasia associada ocorre distribuição igual entre os sexos. Não há predileção racial e seu pico de incidência ocorre entre a quarta a sétima década de vida^{5,6}. Atualmente esta

afecção tem despertado grande atenção, devido a sua crescente associação com doenças malignas, contribuindo assim para o diagnóstico precoce destas.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 45 anos, branca, procurou atendimento por lesões de pele dolorosas com 4 dias de evolução. Negava uso de medicamentos, febre ou outros sintomas. Os exames apresentados mostraram leucocitose com neutrofilia e velocidade de hemossedimentação (VHS) aumentada. Ao exame, apresentava placas eritematosas, edematosas com pseudovesiculação na face, tronco, membros superiores e inferiores (Figs. 1, 2 e 3). Devido à hipótese de SS, foi solicitada biópsia de pele e exames laboratoriais. O exame histopatológico mostrou intenso edema, infiltrado de neutrófilos, leucocitoclasia e extravasamento de hemácias na derme superior (Fig. 4).

Caso Clínico



Fig 1 - Placa eritematosa na face.



Fig 3 - Pseudovesiculações no membro superior.



Fig 2 - Placas eritematoedematosas no dorso.

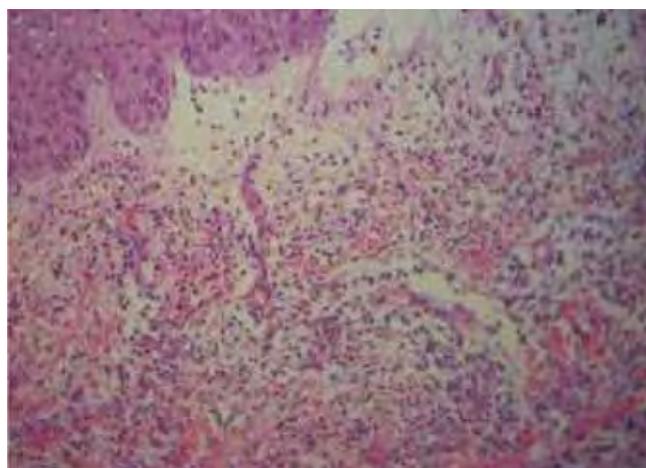


Fig 4 - Infiltrado de neutrófilos extravasamento de hemácias na derme superior.

Não foram observadas alterações na epiderme ou vasculite. Estes achados de dermatite neutrofilica são compatíveis com SS. Foi iniciado prednisona 60mg/dia durante 3 dias e após reduzida a dose para 40mg/dia. Na revisão após 5 dias observou-se melhora muito importante. Foi mantida a medicação por mais 9 dias. Após alguns dias sem usar a prednisona houve recidiva de algumas lesões. A prednisona foi reiniciada (40mg dia com redução gradual da dose para completar mais 20 dias de uso) juntamente com colchicina (0,5mg de 8 em 8 horas). Apresentou melhora importante, sendo a dose da colchicina reduzida e após 30 dias suspensa. No seguimento a paciente permaneceu assintomática, sem apresentar novas lesões. Os exames complementares foram normais (exame qualitativo de urina, transaminases, teste de

gravidez, sorologias para hepatites e HIV, radiografia de tórax, ecografia mamária e transvaginal, endoscopia digestiva alta e colonoscopia). O hemograma e VHS foram repetidos, mostrando valores dentro da normalidade.

DISCUSSÃO

Apesar da descrição original ser atribuída ao Dr. Robert Douglas Sweet, os seus critérios diagnósticos foram propostos por Su e Liu em 1986 e posteriormente revisados e modificados por Von den Driesch em 1994. Foram baseados nos achados clínicos, na histologia e nos exames laboratoriais. A doença é definida pela

Caso Clínico

presença de dois critérios maiores - aparecimento abrupto de placas ou nódulos eritematosos e dolorosos e infiltração dérmica neutrofilica sem sinal de vasculite - e de pelos menos dois critérios menores dentre os seguintes: febre acima de 38°C; infecção do trato respiratório ou do trato gastrointestinal anterior ao quadro ou associação com vacinação, doença inflamatória, neoplasias ou gestação; presença dos seguintes achados laboratoriais (três dos quatro): VHS acima de 20mm; proteína C reativa positiva; contagem de leucócitos acima de 8.000; mais de 70% de neutrófilos no hemograma e excelente resposta ao tratamento com corticoides ou iodeto de potássio⁷⁻⁹.

Alguns autores distinguem cinco formas de SS: idiopática ou clássica que contempla dois terços dos casos, parainflamatória, paraneoplásica, medicamentosa e (2%), enquanto outros (a maioria) englobam as formas parainflamatória e gravídica na idiopática^{9,10}.

A variante clássica ou idiopática afeta mais mulheres, sendo que o episódio inicial ocorre entre os 30 a 50 anos de idade. Quando associada à malignidade, afeta igualmente homens e mulheres. Os casos pediátricos representam apenas 8% do total, afetando igualmente ambos os sexos¹¹.

As lesões cutâneas típicas são pápulas ou nódulos eritematosos, edematosos, amolecidos, dolorosos e agudos, com tendência ao coalescimento, adquirindo uma forma de placas irregulares, bem delimitadas, que medem de 5mm a 12cm. A superfície das lesões é irregular, tendo sido comparada a um "relevo de montanhas". Podem ter aparência pseudovesiculosa (secundária ao edema pronunciado na derme superior) e localizam-se principalmente nas extremidades superiores, face e pescoço de maneira assimétrica^{4,12}. As lesões da paciente foram características da SS pela localização, aspecto, sintomatologia e achados histopatológicos.

A doença tem caráter agudo com pródromos (estado gripal) e um leque de manifestações extracutâneas que incluem cefaléia, artralgia, artrite, mialgia, conjuntivite, episclerite, úlceras orais e genitais, bem como pode atingir qualquer órgão, havendo casos descritos de envolvimento intestinal, pulmonar, renal, cardíaco, vascular, hepático, esplênico, pancreático, ósseo, muscular, articular, linfonodal, ocular e até mesmo do sistema nervo central (SNC). Geralmente febre e leucocitose acompanham as lesões cutâneas sugerindo inicialmente um processo séptico, mas os antibióticos pouco influenciam o curso da doença. A pronta resolução frente aos glicocorticóides sistêmicos constitui dado característico^{4,5,13}.

A histopatologia é caracterizada por infiltrado neutrofilico dérmico denso e difuso na derme. O infiltrado pode ser perivascular com leucocitoclasia e fragmentação dos núcleos dos neutrófilos, mas não há vasculite verdadeira. Ocasionalmente a epiderme apresenta espongiose. O edema na derme pode ser intenso^{6,11}.

Achados laboratoriais sugestivos incluem leucocitose periférica com neutrofilia e elevação do VHS ou da proteína C-reativa. Particularmente, nos casos em que a SS está associada à malignidade, leucopenia, anemia e trombocitopenia têm sido relatadas^{4,11}.

O diagnóstico diferencial é feito principalmente com eritema nodoso, eritema multiforme, eritema *elevatum diutinum*, farmacodermia, vasculite leucocitoclástica e granuloma eosinofílico facial^{4,14}.

A SS está relacionada a neoplasias em 20% dos casos, sendo que 85% destes estão associados a transtornos hematológicos e 15%, a tumores sólidos. Em relação às neoplasias hematológicas, é mais frequentemente observada a leucemia mieloide aguda; quanto aos tumores sólidos, 2/3 correspondem a carcinomas do trato geniturinário, sendo relatados também carcinomas de mama e do trato gastrointestinal^{5,7,11,15}. Certas peculiaridades são atribuídas à forma paraneoplásica. Diferente da idiopática, não tem predileção por sexo e as lesões cutâneas são mais graves, tendem a ser vesiculosas, bolhosas ou mesmo necróticas e ulcerativas. O envolvimento extracutâneo e a ausência de neutrofilia ocorrem em mais da metade dos casos, já as recorrências clínicas são mais frequentes e concomitantes com as recidivas tumorais^{4,8,10}.

Muitas vezes, a síndrome pode ser precedida por uma infecção de vias aéreas superiores (streptocócica), mais comum, ou do trato gastrointestinal (salmonelose e yersiniose). Outros agentes infecciosos menos frequentes, porém já citados, incluem: *Staphylococcus*, micobactérias, citomegalovírus, HIV, vírus da hepatite A, B e C e vacinação. Já foi descrita a associação da SS com doença inflamatória intestinal, doença de Behçet, eritema nodoso, artrite reumatóide, sarcoidose, policondrite recalcitrante, doença de Graves, tireoidite de Hashimoto^{5,11}.

Há relatos de SS como um efeito colateral do uso de drogas, como o ácido retinóico, sulfametoxazol-trimetoprim, radiocontraste, dipirona, hidralazina, furosemida, lítio, minociclina, quinolonas, carbamazepina, anticoncepcionais, diclofenaco, diazepam e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), sendo este último o agente mais comumente associado na SS induzida por fármaco. Nesse grupo há uma maior predileção pelo sexo feminino e o acometimento do tronco e dorso é mais frequente^{5,6}.

Caso Clínico

A paciente aqui descrita preenche os critérios diagnósticos. O quadro clínico e histopatológico são compatíveis com os critérios maiores, e os achados laboratoriais (neutrofilia, VHS elevado) e excelente resposta terapêutica ao glicocorticóide, com os menores. A paciente não apresentou febre, lembrando que este achado nem sempre está presente.

Na investigação de possível condição associada, recomenda-se anamnese minuciosa, incluindo questionamento sobre o uso de medicamentos, infecção prévia, sintomas que podem estar associados a neoplasias ou manifestações extracutâneas. O exame físico deve ser completo. Avaliação laboratorial deve ser feita com hemograma completo, VHS, teste de gravidez (para mulheres em idade fértil), exame qualitativo de urina e enzimas hepáticas^{16,17}. Outros exames complementares devem ser solicitados conforme suspeita clínica¹⁶. No caso da paciente optamos por realizar exames de imagem para avaliar possibilidade de neoplasia, além de manter o acompanhamento periódico mesmo após resolução das lesões. O seguimento dos pacientes é recomendado porque a SS pode preceder o diagnóstico de malignidade em meses a anos¹⁸.

A patogênese permanece incompletamente conhecida. A associação com infecções, doenças autoimunes, neoplasias e medicações sugere uma reação de hipersensibilidade. As citoquinas parecem ter um papel etiológico importante no desenvolvimento das lesões e dos sintomas da SS. Fator estimulador da colônia de granulócitos, fator estimulador da colônia de macrófagos, interferon-gama, interleucina-1, interleucina-3, interleucina-6, interleucina-8 são potenciais candidatas. A falta de regulação das citocinas é uma das teorias patogênicas da SS. Um desequilíbrio da secreção de citocinas pelas células T *helper* tem sido implicado, que poderia levar à ativação de neutrófilos e liberação de metabólitos tóxicos^{6,11,15}.

A resolução do SS dependerá do tratamento da patologia subjacente, se identificada, ou da descontinuação do medicamento que o desencadeou. Se idiopático, a remissão das lesões cutâneas poderá ocorrer, sem tratamento, em algumas semanas ou meses, sem cicatriz^{5,11}.

A corticoterapia sistêmica é considerada o tratamento padrão-ouro para a SS: prednisona ou prednisolona na dose inicial de 0,5-1,5mg/kg/dia, com redução gradual em duas a quatro semanas. A resposta é excelente, com rápida remissão tanto dos sintomas cutâneos como dos extracutâneos. Outras opções, consideradas como de primeira linha por alguns autores são o iodeto de potássio em comprimidos (900mg/dia)

e a colchicina (1.5mg/dia). Terapias sistêmicas de segunda linha incluem a indometacina (50-150mg/dia), clofazimina (100-200mg/dia), dapsona (100-200mg/dia) e ciclosporina (2-4mg/Kg dia). As lesões localizadas podem ser manejadas com corticóides tópicos de alta potência ou intralesionais^{5,11-13}. No caso relatado, a suspensão precoce do corticóide sistêmico levou à recidiva das lesões, que posteriormente apresentaram melhora com a reintrodução da medicação e introdução da colchicina.

A doença pode apresentar recorrências tanto nos pacientes tratados como nos que tiveram remissão espontânea. Em pacientes com SS associada a doenças malignas, as recidivas são mais comuns e podem ser um sinal inicial de recorrência da enfermidade de base^{5,9,11}.

É importante que os médicos em geral e os dermatologistas em particular saibam diagnosticar, investigar e tratar os pacientes com SS.

BIBLIOGRAFIA

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol.* 1964; 76:349-56.
2. Franco M, Giusti C, Malieni D, et al. Síndrome de Sweet associada a neoplasias. *An Bras Dermatol.* 2006; 81(5):473-82.
3. Elsner P, Hartmann AA, Lechner W. Sweet's syndrome associated with yersinia enterocolitica infection. *Dermatologica* 1986; 173(2):85-9.
4. Ribeiro LHS, Sampaio RF. Síndrome de Sweet. *Rev Bras Med.* 2010; 67(7):257-62.
5. Wojcik ASL, Nishimori FS, Santamaría JR. Síndrome de Sweet: estudo de 23 casos. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(2):265-71.
6. Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. *Dermatologia.* 5ª. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
7. Ramos IC, Wiering CT, Tebcherani AJ, et al. Síndrome de Sweet em cicatriz cirúrgica. *An Bras Dermatol.* 2006; 81(3):324-6.
8. Diamantino FER, Raimundo PM, Fidalgo AI. Síndrome de Sweet e policondrite recidivante reveladores de síndrome mielodisplásica. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(4):173-7.
9. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol.* 2003; 42(10):761-78.
10. Coelho S, Gonçalves M, Cortesão E, et al. Síndrome

Caso Clínico

- de Sweet associada a doença mieloproliferativa. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2007; 35(4):185-8.
11. Bonamigo RR, Razera F, Olm GS. Dermatoses neutrofílicas - Parte I. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(1):11-27.
 12. Buck T, Gonzáles LM, Lambert WC, Schwartz RA. Sweet's syndrome with hematologic disorders: a review and reappraisal. *Int J Dermatol.* 2008; 47(8):775-82.
 13. Vaz JLP, Rosa MM, Lima CR, et al. Síndrome de Sweet – Relato de caso. *Cad Bras Med.* 2007; XX(1,2,3,4):19-22.
 14. Leitão J, Reis C, Malcata A, et al. Síndrome de Sweet – Afecção cutânea benigna ou sistêmica grave? *Med Int.* 1996; 3(1):24-8.
 15. Saavedra AP, Kovacs SC, Moschella SL. Neutrophilic dermatoses. *Clin Dermatol.* 2006; 24(6):470-81.
 16. Lebowitz MG, Heymann WR, Jones JB, et al. Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies. In: Chachkin SL, Gelfand JM, James WD, editors. Sweet's syndrome. 3rd Ed. Amsterdam: Elsevier; 2010. p. 727-9.
 17. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. In: Cohen PR, Honigsmann H, Kurzrock R, editors. Acute Febrile Neutrophilic Dermatoses. 7th Ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 289-95.
 18. Burns T, Breathnach S, Cox N. Rook's Textbook of Dermatology. In: Cox N, Jorizzo J, Bourke J, Savage C, editors. Vasculitis, Neutrophilic Dermatoses and Related Disorders. 8th Ed. Oxford: Wiley-Blackwell. 2010. p. 50-74.