

Síndrome de Sweet e Infecção pelo VIH: O que Podemos Interpretar?

Pedro Paulo Coutinho¹, Amanda Araújo de Moura¹, Bruno de Castro e Souza², Bruno Viane Real Antonio³, Raquel Rodrigues Ferreira Rocha de Alencar³, Fábio Francesconi do Valle⁴

¹Médico residente em dermatologia, Fundação de Medicina Tropical-Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, Amazonas, Brasil.

²Médico residente em dermatologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo.

³Estudante de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, Amazonas, Brasil.

⁴Médico dermatologista, especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), chefe do serviço de residência médica em dermatologia da Fundação de Medicina Tropical-Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, Amazonas, Brasil.

RESUMO – A síndrome de Sweet é uma dermatose neutrofílica cuja etiopatogenia ainda não é totalmente conhecida. A análise histopatológica das lesões cutâneas evidencia infiltrado com predominância de neutrófilos maduros que são distribuídos de forma difusa na derme papilar. O diagnóstico é realizado através de critérios clínicos, laboratoriais e histopatológicos. A relação entre síndrome de Sweet e infecção VIH está escassamente relatada na literatura, sendo geralmente relacionada ao uso de abacavir, infecções oportunistas e vacinação. Uma das possíveis explicações descritas para a associação entre o VIH e a síndrome de Sweet consiste na síndrome de Sweet como manifestação clínica da síndrome da reconstituição imune, a qual afeta 10% a 45% de indivíduos infectados pelo VIH após o início da terapêutica anti-retroviral. O presente relato descreve o caso de uma paciente, VIH positivo há 4 anos, que manteve terapêutica anti-retroviral irregular e após regularizar o uso dos antirretrovirais, evoluiu com síndrome de Sweet.

PALAVRAS-CHAVE – Infecções por VIH; Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune; Síndrome de Sweet; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade.

Sweet Syndrome and HIV Infection: What We Can Interpret?

ABSTRACT – Sweet's syndrome is a neutrophilic dermatosis whose etiopathogenesis is not yet fully known. Histopathology of cutaneous lesions shows an infiltrate with mature neutrophils diffusely distributed in the papillary dermis. The diagnosis is made through clinical, laboratory and histopathological criteria. Association of Sweet syndrome and HIV infection is scarcely related in the literature, having been reported with the use of abacavir, opportunistic infections and vaccination. The explicit evidence for the association is considering Sweet's syndrome as a manifestation of immune reconstitution syndrome, which occurs in 10% to 45% of HIV-infected individuals at the start of antiretroviral therapy. The present report describes the case of a patient HIV-positive for 4 years, who maintained antiretroviral therapy irregularity and, after regularizing the use of antiretrovirals, developed Sweet syndrome.

KEYWORDS – Antiretroviral Therapy, Highly Active; HIV Infections; Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; Sweet Syndrome.

Correspondência: Pedro Paulo Coutinho

Av. Pedro Teixeira, 25

Manaus, Brasil, Dom Pedro

Manaus- AM, Brasil, 69040-000

E-mail: drpedrocoutinho@gmail.com

DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.76.4.931>

Recebido/Received

31 Maio/May 2018

Aceite/Accepted

22 Setembro/September 2018

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sweet (SS) é uma dermatose neutrofílica que pode cursar com febre, neutrofilia, e pápulas, placas e nódulos eritematosos e dolorosos recorrentes,¹ cujo estudo histopatológico evidencia infiltrado dérmico com predominância de neutrófilos maduros, podendo haver fenômeno de cariorrexis (fragmentação nuclear) concomitante.¹⁻³ Um estudo brasileiro que analisou as características clínico-epidemiológicas de 23 indivíduos com SS entre 1993 a 2009 afirma que a faixa etária variou de 2 a 75 anos com predominância do sexo feminino e que as infecções de vias aéreas foram os fatores desencadeantes mais comuns,⁴ em concordância com outros estudos.

São descritas três formas clínicas da doença: clássica ou idiopática, associada a malignidade e induzida por drogas.⁵ Também foram encontrados na literatura estudos associando a SS com infecções do trato gastrointestinal e pelo VIH,⁵⁻¹² sendo uma das possíveis explicações tratar-se de uma das manifestações da síndrome de reconstituição imune (SRI), sete como no caso que apresentamos.

A literatura aponta algumas possíveis explicações para a associação entre SS e VIH. Supõe-se que as alterações imunológicas causadas pelo VIH podem criar um cenário favorável para o desenvolvimento da SS, cujos principais desencadeantes seriam infecções, medicamentos (anti-inflamatórios não-esteroides, furosemda e terapia antirretroviral combinada com abacavir)¹³ e a vacina da gripe.^{5,6,14} Numa publicação prévia descreveram-se dois casos de SS 2 semanas após início da terapia antirretroviral (TARV). Nestes, a SS foi interpretada como manifestação da síndrome da reconstituição imune (SRI), uma vez que em ambos se deu a remissão do quadro sem a troca da TARV, não havia sintomas de outras infecções agudas prévias e não foi evidenciada patologia maligna no início e seguimento dos quadros.⁷ Interpreta-se a SRI como uma condição clínica caracterizada por excesso de resposta inflamatória a um antígeno preexistente após a recuperação do sistema imunológico da imunodeficiência causada pelo VIH,^{7,15,16} mecanismo que também pode estar subjacente à SS.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de doente do sexo feminino, 42 anos, casada, doméstica, natural e procedente de Manaus, Amazonas no Brasil, e diagnosticada com infecção VIH há 4 anos (carga viral 37 952 cópias e 42 células CD4+/uL há três meses). Verificava-se o cumprimento inconstante da terapia antirretroviral de início, porém há três meses fazia tratamento regular com zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), atazanavir (ATV) e ritonavir (RTV).

Procurou atendimento na nossa instituição, devido ao início abrupto de pápulas e placas eritematosas, tendencialmente coalescentes, bem demarcadas, dolorosas, e não pruriginosas, localizadas de forma simétrica na face, tórax e região proximal dos membros superiores (Fig. 1). Algumas lesões, mais infiltradas devido ao intenso edema associado, exibiam também superfície pseudovesicular



Figura 1 - Pápulas e placas eritematosas na face, tórax e região proximal dos membros superiores.

(Fig.s 2 e 3). Referia fotofobia, febre (39°C), artralgia, mialgia, anorexia e adinamia. No restante exame objetivo verificava-se uma erosão no lábio inferior e linfadenopatia axilar e cervical lateral, ambas medindo aproximadamente 1,5 x 1,0 cm, consistência elástica, móveis e não



Figura 2 - Pormenor das lesões do dorso, algumas das quais exibem superfície pseudovesicular.

Caso Clínico



Figura 3 - Pormenor das lesões no membro superior esquerdo.

aderentes aos planos profundos. Nos antecedentes patológicos recentes, não relatava infecção das vias aéreas superiores, nem outras doenças relevantes. A paciente foi internada na enfermaria dermatológica para investigação.

Foram solicitados exames laboratoriais que evidenciaram leucocitose ($10.060/\text{mm}^3$) com 79,1% de neutrófilos e velocidade de hemossedimentação elevada (110 mm/hora). Os resultados dos demais exames laboratoriais, incluindo sorologias para hepatites virais, citomegalovírus, herpes simples e vírus Epstein Barr foram negativos. Não houve crescimento bacteriano na amostra de hemocultura coletada na admissão hospitalar. Exames de imagem, incluindo radiografia de tórax e tomografia computadorizadas de alta resolução de tórax e abdomen, não evidenciaram neoplasias ou processo infeccioso associado ao quadro.

Realizou-se biópsia cutânea tipo *punch* de 5 mm de lesão papulosa da região interescapulovertebral direita para análise histológica e que foi compatível com o diagnóstico clínico de SS. (Figs 4 e 5).

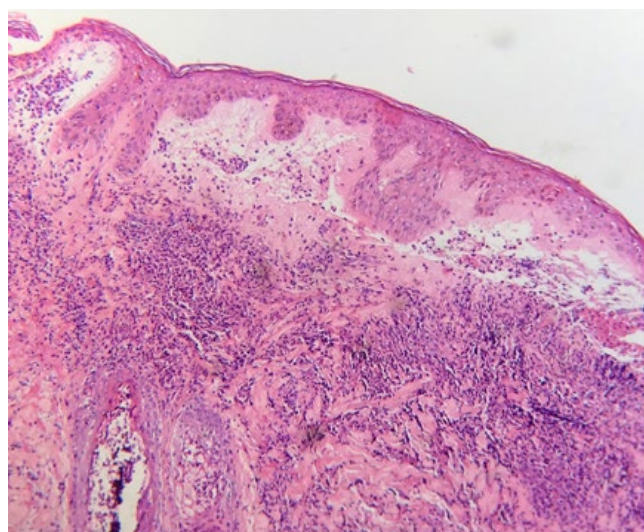


Figura 4 - Epiderme normal com edema em derme papilar e denso infiltrado neutrofilico subjacente (H&E, x20).

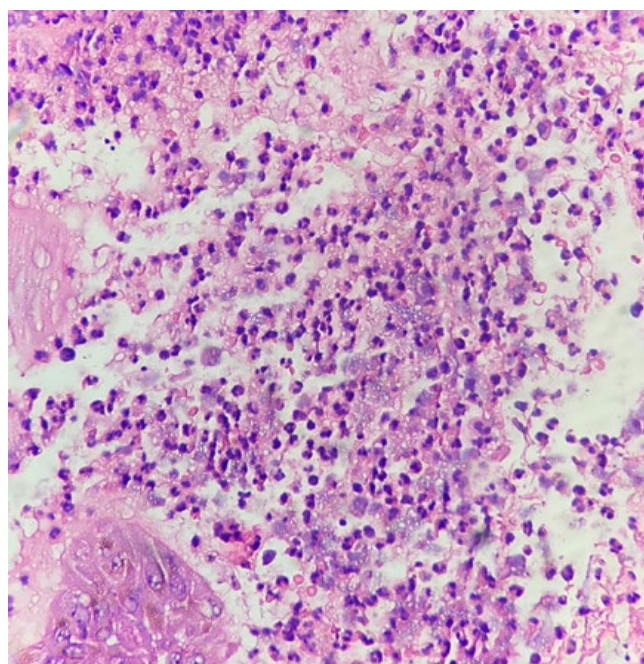


Figura 5 - Denso infiltrado neutrofilico dérmico, com alguma leucocitoclasia e sem vasculite (H&E, x40).

Iniciou prednisona oral, na dose de 1 mg/kg/dia, mantendo a terapia antirretroviral já em curso. A paciente evoluiu com rápida melhora do quadro clínico e laboratorial e teve alta hospitalar após 14 dias, com orientação de acompanhamento ambulatorial em conjunto com o setor de infectologia. No retorno após 30 dias, houve completa resolução do quadro cutâneo, sendo decidida redução gradual da corticoterapia e vigilância

Caso Clínico

clínico-laboratorial. Novos exames evidenciaram valores de carga viral: 316 cópias e CD4+: 184 células/uL. A paciente segue em consultas trimestrais de rotina, utilizando no momento 10 mg de prednisona, com proposta de retirada do corticóide em breve e acompanhamento semestral em diante.

DISCUSSÃO

Em 1964, Robert Douglas Sweet descreveu oito pacientes com febre, leucocitose com neutrofilia e placas eritematosas e edemaciadas. O exame histopatológico mostrou um denso infiltrado neutrofilico dérmico.¹⁻³ Posteriormente, com a descrição de novos relatos semelhantes, designou-se essa nova entidade de síndrome de Sweet (SS).

Actualmente, a SS inclui-se no complexo e heterogêneo grupo das dermatoses neutrofilicas, que agrupa condições tão complexas como o pioderma gangrenoso e a doença de Sneddon-Wilkinson. Assim como nestas doenças, a explicação fisiopatológica da SS ainda tem lacunas mal compreendidas. As maiores evidências apontam para uma reação de hipersensibilidade, em associação com neoplasias, infecções (mais comum), doenças autoimunes e fármacos. Postula-se, então, que ocorra uma libertação de citocinas inflamatórias, GM-CSF, interferão-gama e TNF alfa com consequente ativação e recrutamento de polimorfonucleares.¹⁴ O papel da interleucina 1 é aventado e fortalecido com descrições de tratamento com uso de antagonistas desta interleucina.¹⁴

Numa série de casos publicados no Brasil, Wojcik *et al* (2011) mostraram que a maioria dos casos acontece no sexo feminino.⁴ Em relação às características clínicas, há uma erupção súbita de pápulas, placas e nódulos eritematoedematosos, bem delimitados, não pruriginosos, porém dolorosos. Frequentemente as lesões cutâneas são parcialmente elevadas, de forma irregular, e simultaneamente apresentam superfície brilhante e translúcida (e daí o aspecto pseudovesiculoso), o que corresponde histopatologicamente ao intenso edema da derme papilar. É clássico o predomínio na face, pescoço, tronco e membros superiores, como no caso relatado, embora qualquer superfície cutânea possa ser acometida.

As mucosas geralmente não são afetadas. No entanto, como no caso clínico descrito, uma miríade de lesões oftalmológicas têm sido descritas tais como, conjuntivite, blefarite, esclerite e uveíte.⁵⁻¹² A febre está frequentemente presente (80% dos casos), tipicamente precedendo o quadro cutâneo, porém pode ocorrer simultaneamente. Laboratorialmente, há elevação da proteína C-reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS), além de uma marcada leucocitose com predomínio de neutrófilos.

Em 1986 Su e Liu propuseram critérios diagnósticos para SS18 modificados em 1994 von den Driesch modificou-os (Tabela 1),¹⁹ critérios que se encontram preenchidos na íntegra no presente caso.

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da síndrome de Sweet, sendo necessários todos os major e 2 minor.

Critérios Major	
1	Início abrupto de nódulos e placas eritematosos dolorosos
2	Histopatologia com infiltrado neutrofilico denso
Critérios Minor	
1	Temperatura > 38°C
2	Associação com malignidade visceral ou hematológica doença inflamatória ou gravidez ou ser precedido por infecção do trato respiratório superior ou trato gastrointestinal
3	Excelente resposta ao tratamento com corticoide ou iodeto de potássio
4	Alterações laboratoriais (3 de 4): VSH > 20 mm/hr; PCR aumentada; leucócitos > 8000; neutrófilos > 70%

A relação entre SS e a infecção pelo VIH é escassamente relatada na literatura, sendo geralmente implicados o uso de abacavir, as infecções oportunistas ou vacinação.^{5,6,14} Sabe-se que a infecção pelo VIH provoca uma desregulação no sistema imunológico do hospedeiro²⁰ o que, conjuntamente ao excesso de fármacos utilizadas pelos pacientes infectados favoreceria o aparecimento da SS.

Haddow LJ *et al* descreveram dois casos e sugeriram que a SS nestes pacientes com infecção pelo VIH representou manifestação da síndrome de reconstituição imunológica (SRI) já que o início dos sintomas acompanhou uma melhoria da resposta imunológica. Em ambos os casos, manteve-se a TARV em curso em simultâneo com o tratamento com corticosteróides e com regressão completa do quadro cutâneo.⁶

A SRI resulta de um restabelecimento imunológico para antígenos específicos. Shelburne *et al* (2006) discutiram que não apenas doenças infecciosas ou neoplásicas podem ser deflagradas pela SRI, mas também doenças inflamatórias e autoimunes como a doença de Graves, a púrpura trombocitopénica idiopática e hepatite autoimune.²¹ O período entre o início da TARV e o desenvolvimento das patologias autoimunes é bastante amplo variando de 14 à 53 meses.²² Haveria um aumento de produção de linfócitos CD4 com substituição na produção de citocinas de um perfil Th2 para Th1, com maior produção de interleucina 2 e interferão-gama, tal qual na SS. Os critérios diagnósticos de SRI propostos são: paciente infectado pelo VIH; TARV efetiva com queda da carga viral ou aumento de CD4; sintomas clínicos consistentes com processo inflamatório; curso clínico não consistente com curso esperado de doença infecciosa ou de efeito tóxico de drogas.²⁰

A paciente apresentada neste caso preenche satisfatoriamente o conceito de SRI, estando no intervalo de tempo descrito na literatura, melhorou o estado imunológico com aumento das células CD4+ e diminuição da carga viral e o SS resolveu com a corticoterapia, com manutenção da TARV.

O presente artigo vem acrescentar um melhor entendimento da associação entre SS e infecção pelo VIH, mais especificamente com a SRI. Embora nesses casos a distinção entre SS desencadeada pela TARV ou pela SRI seja difícil, alertamos para essa possibilidade, visando à descontinuação desnecessária da TARV.

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

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

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Direito a privacidade e consentimento escrito: Os autores declaram que pediram consentimento ao representante legal para usar as imagens no artigo.

Proteção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Consentimento do doente: Obtido.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Privacy policy and informed consent: The authors declare that the legal representative of the patient gave written informed consent for the use of patient's photos in this article.

Protection of persons and animals: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Patient consent: Obtained.

REFERÊNCIAS

1. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3:117-31.
2. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol*. 2003; 42:761-78.
3. Cabanillas M, Rodriguez-Blanco I, Sanchez-Aguilar D, Toribio J. Síndrome de Sweet: primera manifestación de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana?. *Actas Dermosifiliogr*. 2008; 99:83-4.
4. Wojcik AS, Nishimori FS, Santamaría JR. Síndrome de Sweet: estudo de 23 casos. *An Brasil Dermatol*. 2011; 86:265-71.
5. Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:34.
6. Corral M, Arana E, Recarte M, Fritschy M. Síndrome de Sweet en paciente VIH positivo. *Arch Argent Dermatol*. 2014; 64:66-71.
7. Haddow LJ, Lehloeny R, Mosam A, Malaka S, Moosa MY. Sweet syndrome: adverse drug reaction or novel manifestation of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome? *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:e23-5. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.052.
8. Rajendran A, Zacharia GS, Zacharia SA, George KC. Sweet's syndrome in human immune deficiency virus-infected patient. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2014; 35:149-51. doi: 10.4103/0253-7184.142413.
9. Rochaël MC, Pantaleão L, Vilar EAG, Zacaron LH, Spada EQ, Xavier MHSB, et al. Síndrome de Sweet: estudo de 73 casos, com ênfase nos achados histopatológicos. *An Brasil Dermatol*. 2011; 86:702-7.
10. Shen K, Xiang B, Liu T. Sweet syndrome secondary to myelodysplastic syndrome mimicking necrotizing fasciitis. *Ann Hematol*. 2017; 96:1415-6. doi: 10.1007/s00277-017-3031-9.
11. Marcoval J, Martin-Callizo C, Valenti-Medina F, Bonfill-Orti M, Martínez-Molina L. Sweet syndrome: long-term follow-up of 138 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2016; 41:741-6. doi: 10.1111/ced.12899.
12. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC. Sweet's syndrome from an Indian perspective: a report of four cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2006; 45:702-8.
13. Del Giudice P, Vandenbos F, Perrin C, Bernard E, Marq L, Dellamonica P. Sweet's syndrome following abacavir therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:474-5.
14. Duke WH, Pantanowitz L. Editorial comment: Sweet syndrome--a diagnosis seeking a cause. *AIDS Read*. 2008; 18:136-8.
15. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *T J Antimicrob Chemother*. 2006; 57:167-70.
16. Nadal SR, Manzione CR. Síndrome inflamatória da reconstituição imunológica. *Rev Brasil Coloproctol*. 2009; 29:125-8.
17. Bouzidi H, Gallouj S, Amraoui N, Mernissi FZ, Harmouch T. Syndrome de Sweet: étude clinique et natomopathologique sur 5 ans. *Pan Afr Med J*. 2015; 20:362. doi:10.11604/pamj.2015.20.362.4274.
18. Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis*. 1986; 37:167-74.
19. von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31:535-56; quiz 557-60.
20. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune

Caso Clínico

- reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS*. 2015 12; 7:49-64. doi: 10.2147/HIV.S42328.
21. Shelbourne SA, Montes M, Hamil RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: More answers, more questions. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57:167-70.
 22. Okazaki M, Nakamura M, Imai A, Asagiri T, Takeuchi S. Sequential occurrence of Graves' disease and immune thrombocytopenic purpura as manifestations of immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected patient. *Int J STD AIDS*. 2018; 29:834-6. doi: 10.1177/0956462417752824.