

# Síndrome de Sweet e Doença Inflamatória Intestinal – uma associação pouco frequente

## *Sweet's Syndrome and Inflammatory Bowel Disease – uncommon association*

Patricia Gonçalves, José Simão Miranda, J. A. Mascarenhas Araújo

### Resumo

O Síndrome de Sweet (SSw) é uma dermatose neutrofilica caracterizada pela presença de febre, neutrofilia e lesões cutâneas cuja histologia revela um infiltrado inflamatório difuso neutrofilico da derme. A fisiopatologia deste Síndrome ainda não foi totalmente esclarecida. Pode ser idiopático ou associar-se a diversas patologias (infecciosas, neoplásicas, inflamatórias) pelo que deve ser primariamente considerado como manifestação sistémica de uma doença subjacente. A associação entre a síndrome de Sweet e a doença inflamatória intestinal não é muito frequente, e o primeiro não parece reflectir a actividade da última, partilhando, sim, um mesmo mecanismo fisiopatológico.

Palavras chave: síndrome de Sweet, doença de Crohn, dermatose neutrofilica, doença de Gomm-Button.

Palavra chave: Tuberculose costal, abscessos frios, VIH, endemidade.

### Abstract

*Sweet's Syndrome (SSw) is a neutrophilic dermatosis characterized by fever, neutrophilia and skin lesions with a diffuse, neutrophilic and inflammatory infiltrate. Sweet's pathogenesis hasn't been entirely defined. It can be idiopathic or associated to other diseases (infectious, neoplastic, inflammatory) that's why this Syndrome should be primarily considered as a sign of underlying disease. The association between Sweet's Syndrome and Inflammatory Bowel Disease is not common and the first doesn't seem to reflect the activity of the last, but to share the same pathologic mechanism.*

*Key words: Sweet's syndrome, Crohn's disease, neutrophilic dermatosis, Gomm-Button disease.*

### INTRODUÇÃO

A Dermatose Neutrofilica Febril Aguda foi descrita pela primeira vez em 1964 pelo dermatologista britânico Robert Douglas Sweet.<sup>1</sup>

Durante 15 anos, Sweet identificou oito mulheres, com idades compreendidas entre os 32 e os 55 anos, que apresentavam um quadro clínico caracterizado por febre, leucocitose neutrofilica do sangue periférico e lesões cutâneas máculo-papulares, violáceas, que aumentavam gradualmente em número e tamanho, acabando por coalescer, por vezes dolorosas, histologicamente definidas pela presença de infiltrado neutrofilico dérmico e com boa resposta à corticoterapia. Em homenagem às duas primeiras doentes descritas, o Síndrome de Sweet (SSw) ficou também conhecido por Doença de Gomm-Button.<sup>2</sup>

A patogénese do SSw permanece pouco clara, julgando-se multifactorial e associada a um mecanismo imunológico ainda não completamente esclarecido. Citocinas, auto-anticorpos circulantes ou imunocomplexos parecem desempenhar um papel importante.<sup>1</sup>

Desde a sua primeira descrição, vários outros casos de SSw foram relatados na literatura, relacionados com os mais diversos factores causais, existindo, também, registos de casos idiopáticos. Fármacos como o Trimetoprim-sulfametoxazol, o Factor Estimulador das Colónias de Granulócitos ou mesmo a Furosemida, foram associados ao desenvolvimento de SSw. Neoplasias sólidas (tumores da mama, génito-urinários ou gastrointestinais) e hematológicas, bem como doenças reumatológicas (lúpus eritematoso, síndrome de Sjögren, doença de Behçet...), infecções (principalmente respiratórias) e mesmo a doença inflamatória intestinal, (DII), foram relacionadas ao desenvolvimento do SSw.<sup>1,3,4,5,6</sup>

Dada a gravidade das patologias que lhe poderão estar associadas, o SSw deve ser, primariamente,

Serviço de Medicina I do Hospital Fernando Fonseca

Recebido para publicação a 26.12.08

Aceite para publicação a 30.06.09



Lesões papulares iniciais.

FIG. 1



Lesões pseudovesiculares.

FIG. 2

considerado como manifestação sistémica de uma doença subjacente.<sup>7</sup>

A associação entre o Síndrome de Sweet e a DII é pouco frequente, tendo sido descrita pela primeira vez em 1988 por Kemmett et al.<sup>8</sup> Desde então foram descritos mais casos semelhantes, a maior parte em doentes do sexo feminino, mas também, em indivíduos do sexo masculino.<sup>5,7,9,10</sup>

### CASO CLÍNICO

Sexo feminino, 36 anos de idade, caucasóide, administrativa, natural e residente na área de Lisboa, que recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital Fernando Fonseca por um quadro de artralguas e lesões cutâneas com cerca de 3 semanas de evolução.

Previamente saudável, referia o aparecimento de lesões cutâneas eritematosas nos membros superiores, não dolorosas, não pruriginosas e inicialmente não confluentes, bem como uma lesão dolorosa da mucosa jugal. Cerca de 4 dias após o aparecimento das primeiras lesões cutâneas, associaram-se artralguas de agravamento progressivo, com envolvimento aditivo e simétrico das grandes articulações, com ritmo mecânico, sem edema nem rubor e queixas de dor abdominal tipo cólica, que aliviava com a defecação, sem diarreia nem perdas de sangue, muco ou pus.

Nas semanas seguintes, as lesões cutâneas aumentaram em número e as queixas álgicas tornaram-se mais intensas. Surgiram, então, nas faces anteriores de ambos os membros inferiores, lesões nodulares eritematosas e dolorosas. Associou-se uma sensação de

congestão e dor ocular tipo picada, bilateralmente, sem fotofobia nem alteração da acuidade visual. A doente nunca teve febre e negava outra sintomatologia.

O exame objectivo revelou uma doente com bom estado geral, corada e hidratada, apirética e hemodinamicamente estável. A pele era seca, com múltiplas lesões papulares e pseudovesiculares eritematosas, de tamanho variável (entre 1 e 3cm), em diversas fases de evolução, algumas confluentes em placa, localizadas preferencialmente na face dorsal dos membros superiores, assimétricas e, em menor número, no tronco e nos membros inferiores (*Fig. 1 a 3*). Na face anterior dos membros inferiores, observavam-se, ainda, lesões nodulares violáceas, dolorosas. Não havia envolvimento facial nem palmo-plantar. Observava-se olho vermelho, bilateralmente. Na mucosa jugal, era observável uma lesão arredondada, com cerca de 1 centímetro de diâmetro, bem delimitada, com fundo limpo, nacarado e que a doente referia como dolorosa. O restante exame objectivo era normal.

Analicamente, à data do internamento, a Hemoglobina era de 12.7 g/dL, com Volume Globular Médio de 87.3 fL, 11.100 Leucócitos/L (7.400 Neutrófilos/L), 311.000 Plaquetas/L e PCR 13.6 mg/dL.

Durante o internamento, as lesões cutâneas continuaram a aumentar em número, com atingimento palmar, tornando-se descamativas e confluentes (*Fig. 4*). A doente desenvolveu, também, um quadro de diarreia aquosa, não sanguinolenta, associada a dor abdominal difusa e a fissuras anais múltiplas.

A endoscopia digestiva alta mostrou uma esofagite



Lesões coalescentes.

FIG. 3



Lesões coalescentes e descamativas.

FIG. 4

grave, ulcerada, e uma gastrite crónica, que se revelou positiva para *Helicobacter pylori*. A colonoscopia revelou úlceras dispersas circundadas por mucosa normal em todo o cólon, que, no descendente e sigmóide eram escavadas, com fundo nacarado e no transversal, ascendente e cego apresentavam aspecto aftóide. As biópsias realizadas mostraram alterações compatíveis com Doença de Crohn em fase activa. Foi detectada positividade para os Anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Todos os outros auto-anticorpos se revelaram negativos, incluindo ANAs, dsDNA, Factor reumatóide, SM e ANCA.

A biópsia cutânea revelou infiltrado inflamatório difuso na derme, denso, perivascular em banda, constituído essencialmente por neutrófilos, sem vasculite, compatível com Síndrome de Sweet.

O diagnóstico final foi, então, o de doença de Crohn com síndrome de Sweet como manifestação inicial.

O tratamento incluiu: Prednisolona 60mg/dia, Messalazina 500mg 6/6h, Metronidazol 500mg 8/8h, para o tratamento da doença de Crohn (o tratamento da síndrome de Sweet é sobreponível na corticoterapia) e Omeprazol 40mg/dia, Claritromicina 500mg 12/12h e Amoxicilina 1g 8/8h para a erradicação do *Helicobacter pylori*. Como adjuvantes foram administradas fluidoterapia e analgesia.

A doente teve alta no 23º dia de internamento. A sua evolução tem sido, até agora, favorável, com remissão das lesões cutâneas, das artralguas, da diarreia e das fissuras anais. Iniciou o desmame da corticote-

rapia cerca de um mês após a alta, sem exacerbação dos sintomas. É seguida regularmente na consulta de Medicina Interna.

## DISCUSSÃO

A marcha diagnóstica desta doente revelou-se um verdadeiro desafio ao raciocínio clínico pelo facto das lesões cutâneas terem surgido antes das manifestações gastrointestinais da Doença de Crohn (DC).

A biópsia cutânea foi essencial para o diagnóstico de Síndrome de Sweet, já que as suas manifestações clínicas se podem confundir com as de outras patologias, tais como Eritema multiforme, Eritema nodoso (que acompanha frequentemente o SSw), *Eritema elevatum diutinum*, Doença de Behçet e mesmo com a DC cutânea. As características histológicas do SSw passam pela presença de infiltrado inflamatório neutrofilico difuso na derme, com pronunciado edema na faixa subepidérmica, sem vasculite.<sup>10,11</sup>

O Síndrome de Sweet, não reflectindo a actividade da doença inflamatória intestinal, parece com ela partilhar o mesmo mecanismo fisiopatológico, ainda mal esclarecido.<sup>7</sup>

Na maior parte dos casos descritos de DC associada ao SSw, apenas o cólon e/ou região perianal eram afectados pela DC, o que está de acordo com o facto de os indivíduos cuja DC afecte predominantemente o cólon e/ou região perianal, terem maior risco de desenvolver manifestações extra-intestinais da DII. No caso por nós descrito, também existia envolvi-

mento esofágico e da mucosa oral. A gastrite crónica decorreria da infecção por *H. pylori*, não se podendo excluir o envolvimento gástrico pela DC, que pode afectar todo o tubo digestivo.<sup>12</sup>

O diagnóstico do Síndrome de Sweet, de acordo com Su e Liu,<sup>9</sup> é feito pela presença de dois critérios major e pelo menos dois critérios minor. Os critérios major são: (a) Aparecimento súbito de placas ou nódulos violáceos, eritematosos ou dolorosos e (b) Infiltrado neutrofilico dérmico denso sem evidência de vasculite leucocitoclástica primária. Os critérios minor incluem: (a) Febre >38°C (b) Boa resposta a corticóides sistémicos, iodeto de potássio ou colchicina (c) Alterações laboratoriais (3 de 4): VS>20 mm/h, PCR positiva, Leucocitose > 8000/mL, Neutrofilia >70% (d) Associação com neoplasia hematológica ou visceral, doença inflamatória ou gravidez ou antecedida por infecção respiratória alta.<sup>9</sup>

No caso do SSw associado à ingestão de fármacos, as alíneas (c) e (d) do parágrafo anterior não se aplicam, sendo imprescindível uma relação temporal coerente com o início e paragem do tratamento com o fármaco suspeito.<sup>1,3</sup>

O tratamento recomendado para o SSw é a corticoterapia (Prednisona ou Metilprednisolona), que rapidamente induz a remissão das lesões cutâneas. Outros medicamentos de primeira linha são a colchicina e o iodeto de potássio. Agentes de segunda linha incluem indometacina, ciclosporina e dapsone.<sup>1,7</sup>

A resolução do SSw 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. A recidiva das lesões cutâneas num doente com neoplasia conhecida e previamente controlada, poderá significar uma recidiva tumoral.<sup>1,3,7</sup>

O seguimento desta doente deverá passar, primeiro que tudo, pela educação para a doença de forma a otimizar a adesão à terapêutica. Foi alertada para o facto da Doença de Crohn ser crónica e recidivante, e da possibilidade de surgirem eventuais complicações tais como fistulas, abscessos ou défices nutricionais. As consultas devem ser, inicialmente, mais frequentes para poder avaliar a eficácia da medicação e fazer a descalção da corticoterapia (período sensível pela possibilidade de exacerbação dos sintomas), tornando-se, gradualmente, menos frequentes. Dado o maior risco de desenvolver Carcinoma Colo-rectal,

deve ser realizada colonoscopia nos doentes com DC de longa duração (>8 anos).

## CONCLUSÃO

A associação entre a Doença de Crohn e o Síndrome de Sweet é pouco frequente. Este facto, associado à apresentação inicial da doente apenas com manifestações extra-intestinais, tornou o diagnóstico de DC mais complexo.

A biópsia cutânea é essencial ao diagnóstico do SSw, e constitui, em conjunto com as lesões cutâneas características, os critérios *major* descritos por Su e Liu. Dos critérios *minor*, a doente apresenta as alterações laboratoriais, boa resposta a corticoterapia e, finalmente, associação a doença inflamatória, neste caso, a Doença de Crohn.

Dada a gravidade das patologias que lhe poderão estar associadas, o síndrome de Sweet deve ser considerado como manifestação sistémica de uma doença subjacente. A confirmação histológica deste Síndrome não deve, por esse motivo, ser assumida como o fim da marcha diagnóstica. ■

## Agradecimentos

*Os autores desejam agradecer às Exmas. Sras. Dras. Margarida Dias e Raquel Vieira, dermatologistas do Hospital Curry Cabral, pela sua pronta colaboração neste caso.*

## Bibliografia

1. Cohen, PR; Sweet's Syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis; Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2:34
2. Sweet, RD; An acute febrile neutrophilic dermatosis; Br J Dermatol 1964; 76:349-356.
3. Özdemir D, Korkmaz U, Sahin I et al.; Ofloxacin induced Sweet's Syndrome in a patient with Crohn's Disease. J Infect 2006; 52:e155-e157.
4. Oiso N, Watanabe K, Kawada A; Granulocyte colony-stimulating factor-induced Sweet syndrome in a healthy donor. Br J Haematol 2006; 135:148-152.
5. Mustafa N, Lavizzo M; Sweet's syndrome in a patient with Crohn's disease: a case report; Journal of Medical Case Reports 2008; 2:221-224.
6. Losada JP; Síndrome de Sweet; Semin fund Esp Reumatol 2008;9:174-183.
7. Rappaport, Shaked M, Landau M et al.; Sweet's syndrome in Association with Crohn's Disease – Report of a case and Review of the Literature; Dis Colon Rectum, 2001;44(10):1526-1529.
8. Kemmett D, Gawkrödger DJ, Wilson G et al. Sweet's syndrome in Crohn's disease; BMJ. 1988; 297(6662): 1513-1514.
9. Su WP, Liu HN; Diagnostic Criteria for Sweet's Syndrome; Cutis; 1986;37:167-172
10. Ayres Pereira A, Silva R, Carmona H; Dermatose Aguda Febril Neutrofílica (Síndrome de Sweet): Forma pustulosa; Rev Port D Infecc 2000;23(1/2):40-43.
11. Nischal KC, Khopkar U; An approach to the diagnosis of neutrophilic dermatosis – A histopathological perspective; Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007; 73:222-230.
12. Kasper D, Fauci A, Longo D et al.; Harrison's Principles of Internal Medicine; 17th Edition; McGraw-Hill 2008; 1886-1899.