

Síndrome de Sweet – a propósito de um caso clínico

Sweet's syndrome – a case report

Pedro Figueiredo, Alda Garcia, Alice Rodrigues, Maria do Carmo Perloiro, Luis Dutschmann

Resumo

A associação da síndrome de Sweet e doença de Crohn é conhecida, embora rara, sendo considerada uma manifestação extra-intestinal da doença.

É descrito um caso desta dermatose neutrofílica num homem de 65 anos com antecedentes de espondilite anquilosante e doença de Crohn, sob terapêutica imunossupressora, que inicia subitamente febre, artralguas e exantema papular eritemato-violáceo disseminado. Analiticamente apresentava elevação marcada dos parâmetros inflamatórios. A investigação não revelou causa infecciosa. A biopsia de pele a duas lesões mostrou edema sub-epidérmico e infiltrado neutrofílico perivascular sem sinais de vasculite. Com a manutenção da terapêutica imunossupressora e a associação de ibuprofeno ocorreu regressão gradual das queixas e do exantema ao fim de uma semana. A conjugação clínico-laboratorial e histológica remeteu-nos para o diagnóstico desta síndrome, tendo sido pesquisadas, sem sucesso, manifestações extra-cutâneas da mesma.

Palavras chave: dermatose neutrofílica, síndrome de Sweet, espondilite anquilosante, doença de Crohn.

Abstract

Although rare, the association of Sweet's syndrome and Crohn's disease is established and considered an extra-intestinal manifestation of the disease.

The authors describe a case of this neutrophilic dermatosis on a 65-year-old male with a background of ankylosing spondylitis and Crohn's disease, under immunosuppressive therapy, who suddenly developed fever, arthralgias and widespread reddish-purple papular rash. Laboratory data revealed high inflammatory markers. No infectious cause was found. The biopsy of two skin lesions showed subepidermal edema and perivascular neutrophilic infiltrate with no signs of vasculitis. Both the symptoms and the rash gradually subsided about one week later, after initiation of ibuprofen alongside the continuation of immunosuppressive therapy. Clinical, laboratory and histological findings suggested the diagnosis of Sweet's syndrome and extracutaneous manifestations were not found.

Key words: neutrophilic dermatosis, Sweet's syndrome, ankylosing spondylitis, Crohn's disease.

INTRODUÇÃO

O termo dermatose neutrofílica febril aguda foi proposto inicialmente por Robert Douglas Sweet em 1964, descrevendo os casos clínicos de 8 mulheres com lesões cutâneas apresentando infiltrados polimorfonucleares em associação a leucocitose e neutrofilia no sangue periférico, sendo conhecido desde então por síndrome de Sweet (SS). Em 1983, foi pela primeira vez relatado um caso de sobreposição clínica e histopatológica de SS e o já conhecido pioderma gangrenoso (PG) sugerindo pela primeira vez a existência de um espectro patológico contínuo. Estas dermatoses partilham ainda o facto de se associarem a doenças sistémicas, o que contribuiu para que fossem conside-

radas como variantes clínicas de uma mesma doença, a dermatose neutrofílica (DN). Utilizando os mesmos critérios (infiltração cutânea neutrofílica, existência de formas de sobreposição/transição e associação a doenças sistémicas) têm vindo a ser incluídas outras entidades neste grupo, como por exemplo o eritema *elevatum diutinum*, a dermatose pustulosa subcorneal e a hidradenite écrina neutrofílica.¹

As DN acompanham-se frequentemente de sintomas sistémicos não específicos e de infiltrados polimorfonucleares em órgãos viscerais, admitindo-se que sejam a face visível de um processo inflamatório asséptico reactivo que atinge outros sistemas de órgãos, o que motivou a proposta do conceito de doença neutrofílica em 1991.^{2,3}

A SS é a entidade mais frequente dentro deste grupo e pode apresentar-se em vários contextos clínicos:

- SS clássica ou idiopática – afecta predominantemente mulheres, entre os 30 e 50 anos de idade, podendo ser precedida de infecções, mais frequentemente do

Serviço de Medicina 2 do Hospital Fernando da Fonseca E.P.E.
Recebido para publicação a 15.07.09
Aceite para publicação a 19.05.10

tracto respiratório superior (foi descrito o isolamento de *Streptococcus*) mas também gastrointestinal (foi descrito o isolamento de *Yersinia* e *Salmonella*);

- SS associada a neoplasia – manifestação paraneoplásica de neoplasia hematológica ou sólida, a mais frequentemente relatada é a leucemia mielóide aguda;
- SS associada a fármacos – o mais frequentemente relatado é o factor de crescimento de colónias de granulócitos e macrófagos, GM-CSF, mas também co-trimoxazol, carbamazepina, hidralazina, levonorgestrel/etinilestradiol, entre outros;
- SS associada a doenças inflamatórias sistémicas – predominando a doença inflamatória intestinal (DII);
- SS associada à gravidez.^{4,5}

Habitualmente, o quadro clínico caracteriza-se por início súbito de febre e mau-estar geral, podendo acompanhar-se de mialgias, artralguas e cefaleias. O exantema é eritemato-violáceo, papular ou nodular podendo coalescer para formar placas, distribuindo-se assimetricamente sobretudo na face, região cervical e membros. As lesões podem ser dolorosas mas não são pruriginosas.^{1,4,5} Devido ao extenso edema sub-epidérmico, as lesões podem ter um aspecto falsamente vesiculoso, pseudo-vesículas. No SS associado à neoplasia, estão descritas formas clínicas atípicas (vesículas, bolhas e ulceração) mimetizando ou em sobreposição ao PG. Existem também variantes clínicas como a dermatose pustulosa (pápulas eritematosas com pequenas pústulas no topo ou pústulas de base eritematosa), anteriormente denominada de dermatose neutrofilica do dorso das mãos ou de vasculite pustulosa do dorso das mãos.⁶ Na ausência de tratamento, o exantema pode durar semanas a meses, desaparecendo sem formar cicatriz.¹

Os achados laboratoriais mais consistentes são a leucocitose com neutrofilia e elevação da VS.^{4,5} Outros achados incluem a elevação de proteínas de fase aguda.

O padrão histopatológico clássico descreve um infiltrado denso de polimorfonucleares maduros na derme superficial com edema sub-epidérmico e fragmentos nucleares leucocitoclásticos. A epiderme geralmente é poupada e os sinais de vasculite leucocitoclástica estão geralmente ausentes. Ocasionalmente, estão também presentes linfócitos, eosinófilos e histiócitos no infiltrado. O espectro histopatológico tem vindo a expandir-se para incluir a leucemia cútis, vasculite e variabilidade na composição e localização do infiltrado inflamatório (como por exemplo, SS

QUADRO I

Critérios diagnósticos de SS*

Critérios Major
Surgimento súbito de placas ou nódulos eritematosos dolorosos
Denso infiltrado neutrofilico na derme, sem vasculite leucocitoclástica
Critérios Minor
Associação com doença inflamatória, doença hematológica, tumores malignos sólidos, vacinação, gravidez ou precedida por infecção gastrointestinal ou respiratória superior inespecíficas
Febre (T>38°C)
Análises laboratoriais com VS>20 mm; PCR aumentada, leucocitose(>8000/μL), >70% de neutrófilos (é necessário preencher 3 destes 4 critérios)
Excelente resposta ao tratamento com corticóides sistémicos ou iodeto de potássio
*É necessária a presença de 2 critérios major e 2 minor.

subcutâneo ou pústulas subcorneais).⁶

A etiologia do SS permanece desconhecida, sendo provavelmente multifactorial. Dados epidemiológicos, clínicos e histopatológicos apoiam a hipótese de uma reacção de hipersensibilidade a um agente viral, bacteriano ou tumoral. Por outro lado, as citocinas parecem ter um papel etiológico, tendo sido detectados níveis elevados em alguns casos.^{5,6}

Um aspecto característico do SS é a sua pronta e excelente resposta à corticoterapia sistémica, sendo considerada a pedra angular da terapêutica. No entanto, será de esperar a recorrência em até 30% dos casos.⁴

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 65 anos, raça caucasiana, com antecedentes de espondilite anquilosante HLA B27+ diagnosticada em 1981, doença de Crohn (DC) diagnosticada em 2001 e uveíte à esquerda diagnosticada em Novembro de 2008. Encontrava-se medicado com salazopirina (750 mg/dia), não existindo manifestações gastrointestinais recentes. Estava também medicado com azatioprina (150 mg/dia) e encontrava-se em fase de desmame de prednisolona (25 mg/dia), que iniciara devido à uveíte, tendo melhorado.

O doente inicia, a 9 de Março, quadro clínico caracterizado por febre (39°C), artralguas das gran-



Imagem do exantema na frente.

FIG. 1



Imagem do exantema no Joelho esquerdo – lesão biopsada.

FIG. 3



Imagem do exantema na coxa esquerda – lesão biopsada.

FIG. 2

des articulações predominantemente nos membros inferiores, exantema disseminado indolor e não pruriginoso, astenia e dispneia para médios esforços. Sem outras queixas, nomeadamente gastrointestinais ou oftalmológicas.

O doente é internado a 11 de Março para investigação. Ao exame objectivo, destaca-se exantema papular eritemato-violáceo na região frontal, face anterior do tórax, e membros, discretamente doloroso à palpação, sem envolvimento palmo-plantar ou das mucosas (Fig. 1-3), e ferveores crepitantes bibasais à auscultação pulmonar.

As análises revelaram leucocitose (16.500/ μ L) com neutrofilia (94%), VS-52 mm/h e PCR-US-41,5 mg/dL. A radiografia do tórax mostrou uma hipotransparência bilateral com padrão intersticial.

As serologias virais (HIV1 e 2, EBV, CMV) e bacterianas (*Yersinia*, *Chlamydia trachomatis* e *pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), bem como a determinação da TASO, VDRL, ANA, ECA e hemoculturas foram negativas. Os níveis de ALT, AST, creatinina e ureia encontravam-se dentro dos valores de referência.

A TC de tórax mostrou aspectos de enfisema sobretudo nos lobos superiores, densificação em vidro despolido e espessamentos dos septos interlobulares secundários sugerindo envolvimento do interstício pulmonar, pequeno derrame pleural bilateral e adenopatias mediastínicas. O estudo prosseguiu com broncofibroscopia que não revelou lesão macroscópica; o lavado bronco-alveolar (LBA) mostrou constituição celular habitual com predomínio de macrófagos e ausência de células neoplásicas. O estudo imunofenotípico dos linfócitos no LBA foi normal. A pesquisa de micobactérias foi negativa. Foi admitida a hipótese de possível envolvimento intersticial pulmonar crónico em associação à espondilite anquilosante.

A avaliação oftalmológica mostrou vitrite à esquerda, em regressão face a avaliações anteriores.

A biopsia de pele a duas lesões na coxa e Joelho esquerdos (Fig. 2 e 3), mostrou edema sub-epidérmico e infiltrado neutrofílico perivascular sem sinais de vasculite.

Durante o internamento o doente manteve-se apirético, tendo sido mantida a medicação e dosagem de ambulatório, à excepção de tratamento tópico da vitrite e da introdução de Ibuprofeno 1200 mg/dia. O quadro clínico e as alterações laboratoriais reverteram ao fim de aproximadamente uma semana, não tendo ocorrido formação de cicatriz nas lesões cutâneas.

O doente teve alta a 26 de Março, melhorado e retomando a medicação de ambulatório.

Perante os resultados da biopsia de pele e dado o contexto clínico e achados macroscópicos, foi colocada a hipótese de síndrome de Sweet, em consenso com a Anatomia Patológica e Dermatologia.

DISCUSSÃO

Neste doente o quadro clínico, as características do exantema, os achados laboratoriais e a biopsia da lesão cutânea são compatíveis com o diagnóstico de SS, cumprindo os critérios diagnósticos propostos por Von Den Driesch.⁷

Cerca de 15% dos casos de SS associam-se a distúrbios inflamatórios sistémicos, mais frequentemente à DII.⁸ Por sua vez e segundo um estudo português, a DII tende a apresentar manifestações extra-intestinais do foro cutâneo, em incidências que atingem os 10%, na altura do diagnóstico, e 20%, ao longo do curso da doença. As apresentações cutâneas mais comuns são o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso.⁹ Embora tenha sido descrito em poucos casos de DC, o SS é uma manifestação cutânea estabelecida e a sua incidência é maior no sexo feminino, nos casos de envolvimento do cólon e em doentes com outras manifestações extra-intestinais. O SS surge mais frequentemente em fases de doença activa, embora tenha sido descrito noutros estadios, podendo até preceder os sintomas intestinais¹⁰. Perante a ausência de queixas gastrointestinais neste doente, optou-se por não se realizar estudo endoscópico, não tendo sido, por isso, documentada a actividade da DC.

A SS está associada a neoplasias em 21% dos casos, pelo que é recomendada uma abordagem diagnóstica estruturada para pesquisa de neoplasia não diagnosticada, bem como acompanhamento a longo prazo, dado que o SS precedeu a ocorrência de neoplasia em intervalos de tempo que chegaram a 11 anos.⁶ No doente que relatamos não se verificaram indícios sugestivos de neoplasia na anamnese, na apresentação clínica e nos estudos laboratoriais e imagiológicos realizados. Contudo, não foi realizado um estudo

dirigido conforme as recomendações, nomeadamente pesquisa de patologia tiroideia, prostática, testicular; doseamento de marcadores tumorais (CEA) e sigmoidoscopia (embora o doente fosse acompanhado em Gastreterologia). Segundo as mesmas recomendações, o doente será vigiado periodicamente em consultas de Medicina e Gastreterologia.

Mais frequentemente que noutras dermatoses neutrofílicas, o SS pode acompanhar-se de manifestações sistémicas – doença neutrofílica – podendo atingir qualquer órgão. Foi descrito o envolvimento extracutâneo no olho, pulmão, coração, aorta, osso, articulação, músculo, fígado, pâncreas, baço, tubo digestivo, gânglios linfáticos e sistema nervoso central.^{4,11} Para além de queixas específicas de órgão, podem surgir alterações laboratoriais concomitantes e respectiva tradução imagiológica. Em termos histológicos verifica-se a presença de infiltrado neutrofílico ou abscessos assépticos nos órgãos afectados.^{3,11} Estas manifestações podem ocorrer na ausência ou preceder o envolvimento cutâneo, são de difícil diagnóstico e provavelmente subdiagnosticadas, revestindo-se de importância dado que a sua compreensão no contexto de DN pode evitar investigações invasivas desnecessárias.¹¹ No decurso da nossa investigação clínica não foi possível comprovar um envolvimento sistémico da dermatose. O lavado alveolar não mostrou predomínio de neutrófilos. A observação oftalmológica não mostrou recrudescimento da uveíte ou envolvimento ocular de novo. Optou-se por não se fazer o estudo de possível envolvimento articular. O doente não apresentava outras queixas ou alterações clínico-laboratoriais compatíveis com manifestações extra-cutâneas.

A corticoterapia sistémica é considerada a pedra angular da terapêutica no SS. Para além do tratamento (cirúrgico ou farmacológico) de uma causa desencadeante, existem outras opções terapêuticas nas quais se incluem: solução de Lugol, colchicina, indometacina e dapsona. Existem relatos de resposta aos anti-inflamatórios não esteróides, embora também existam relatos de surgimento de SS de novo durante a toma destes fármacos.¹² O doente encontrava-se em fase de desmame de corticoterapia o que, por um lado, poderá ter possibilitado o desenvolvimento da dermatose e, por outro lado, poderá ter originado um quadro clínico e exantema menos exuberantes e de mais curta duração. Por outro lado, a administração de ibuprofeno a par da manutenção da dose de pre-

dnisolona e azatioprina pode ter contribuído para a rápida resolução do quadro. ■

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer o contributo da Dra. Sofia Loureiro dos Santos (Anatomia Patológica), Dra. Paula Rosa (Pneumologia) e Dr. Rui Oliveira Soares (Dermatologia).

Bibliografia

1. Wallach D. Les dermatoses neutrophiliques. *Rev Med Interne* 2005; 26:41-53.
2. Vignon-Pennamen MD, Wallach D. The cutaneous manifestations of neutrophilic disease. *Dermatologica* 1991;183:255-264.
3. Leitão J et al. Síndrome de Sweet, afecção cutânea benigna ou sistémica grave? *Revista Portuguesa de Medicina Interna* 2006; 3 (1): 24-28.
4. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. *Clin Dermatol* 2000;18:265-282.
5. Cohen Philip R. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:34. doi: 10.1186/1750-1172-2-34.
6. Cohen Philip R et al. “Chapter 31. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome)” (Chapter). Wolff K et al: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7e: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2952280>
7. Von Den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994;31:535-556.
8. Timani S, Mutasim D. Skin manifestation of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol* 2008; 26: 265-273.
9. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 29-34.
10. Travis I et al. Sweet's syndrome: an unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. The South West Gastroenterology Group. *European journal of gastroenterology and hepatology. Eur J Gastroenterol Hepatology* 1986; 9(7):715-720.
11. Vignon-Pennamen MD. The extracutaneous involvement in the neutrophilic dermatoses. *Clin Dermatol* 2000;18:339-347.
12. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's Syndrome - A Review of Current Treatment Options. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3 (2): 117-131.