

Síndrome de Sweet

Casuística de 10 anos do Hospital Distrital de Santarém(1987-1997)

Sweet's syndrome

A clinico-pathologic review of 10 years in the Hospital Distrital de Santarém(1987-1997)

Sunita Dessai*, Cristina Santos**, Maria de São José Marques***

Resumo

A importância crescente que o síndrome de Sweet tem despertado nos últimos anos relaciona-se com o facto desta entidade nosológica, com acentuado componente dermatológico, contribuir para o diagnóstico precoce de outras patologias, nomeadamente as do foro hemato-oncológico. Pretendeu-se com esta revisão destacar a importância das manifestações clínicas, especialmente as de evolução e carácter atípico, cuja identificação é tanto mais necessária, quanto se sabe que a patologia maligna lhe está associada em cerca de 15 a 20% dos casos.

Palavras chaves: dermatose aguda febril neutrofílica, síndrome de Sweet.

Abstract

In the last years, the Sweet's syndrome has become a well-defined multi-systemic entity, described by many authors. The early recognition of this syndrome is very important to improve our diagnostic and therapeutic abilities, particularly in the field of oncology. Emphasis is given to the identification of the syndrome, which can alert the physician to the possibility, of underlying neoplastic disease or acute leukaemia. The authors review the pathogenesis, clinical and histopathological features, as well as the course, prognosis and therapy of the Sweet's syndrome.

* Interna do Internato Complementar de Dermatologia

** Assistente Graduada de Medicina Interna

*** Assistente Graduada de Dermatologia

Hospital Distrital de Santarém

Recebido para publicação a 01.07.98

In approximately fifteen percent of all reported cases internal malignancy was found.

Key words: acute febrile neutrophilic dermatosis, Sweet's syndrome.

Introdução

O Síndrome de Sweet (SS), anteriormente designada por Dermatose Neutrofílica Aguda Febril, foi descrito em 1964 por Robert Douglas Sweet. Esta entidade, definida com base em critérios clínicos e laboratoriais, caracteriza-se actualmente por febre, início abrupto de placas e nódulos eritematosos e dolorosos, neutrofilia e por infiltrado dérmico de polimorfonucleares¹

Depois da descrição inicial por Sweet este síndrome foi reformulado por Su e Liu em 1986, que propuseram dois critérios *major* e dois critérios *minor*, a fim de uniformizar o diagnóstico do SS (Quadro 1)². Para além do SS clássico, têm sido descritas síndromas atípicas que, não constituindo variante em si mesmos, são assim designadas por não apresentarem os aspectos habituais desta dermatose³. Podem não existir febre e/ou neutrofilia e o predomínio de

Quadro 1

Critério major

Início súbito de nódulos ou placas, dolorosos, eritematosos ou violáceos.

Infiltrado dérmico neutrofílico sem vasculite leucocitoclásica.

Critério minor

Precedido por febre ou infecção.

Acompanhado por febre, artralguas, conjuntivite ou neoplasia subjacente.

Leucocitose.

Critérios de diagnóstico de SS (Su e Liu, 1996)

vesículas e bolhas pode substituir o habitual quadro cutâneo de nódulos eritematosos^{4,5}, sendo o envolvimento das mucosas, nestes casos, mais frequente⁶⁻⁹. O SS atípico está muitas vezes associado a doença hemato-oncológica, nomeadamente leucemia mielóide aguda e/ou tumor sólido, daí a importância do seu reconhecimento clínico^{8,10-12}.

A etiopatogenia mantém-se controversa. A associação com diferentes patologias, o número de casos precedidos de infecção respiratória, bem como a reprodução das lesões histológicas idênticas ao SS, após exposição aos antígenos do *Streptococcus viridans* e/ou *Cândida sp*, suportam a hipótese de que o SS se trata de uma reacção de hipersensibilidade a antígenos endógenos ou exógenos¹³.

Estudos recentes salientam a particular importância do papel das citoquinas (Interleucina-1) na génese destas lesões, dado o maciço recrutamento de polimorfonucleares na derme¹⁴⁻¹⁶. Este mesmo fenómeno é sugerido pela ocor-

rência desta síndrome durante a terapêutica com factores de crescimento de neutrófilos utilizados em muitos casos de neoplasia hemato-oncológica¹⁷.

As lesões integrantes deste síndrome caracterizam-se por nódulos e placas eritemato-violáceas e dolorosas, de localização assimétrica, mais frequentemente nos membros superiores, pescoço e face^{4,18}. Predomina nos indivíduos do sexo feminino e na faixa etária dos 30 - 60 anos^{4,11,19}; no entanto, nos casos em que o SS se associa a hemopatia ou tumor sólido, a distribuição pelos sexos é igual¹². Síndrome gripal, amigdalite, infecção respiratória alta ou vacinação podem preceder em cerca de uma a três semanas a eclosão do quadro dermatológico.

A velocidade de sedimentação (VS) está moderadamente elevada. Geralmente é descrita leucocitose com neutrofilia, acompanhando o período evolutivo das lesões cutâneas; contudo pode não estar presente nos casos de SS atípico. Em regra, não há anemia, embora estejam descritos casos de alterações de duas ou três linhas celulares da

vados no Hospital Distrital de Santarém entre 1987 e 1997, com o diagnóstico de SS. De acordo com os critérios de Su e Liu foram seleccionados apenas 15 doentes, tal como está referido no (Quadro 2).

Registámos os dados anamnésticos, a idade, o sexo, a distribuição e caracterização das lesões, os sintomas e sinais associados, a duração do quadro e a sua evolução. Quanto aos aspectos laboratoriais destacámos a contagem leucocitária, a VS e/ou proteína C reactiva (PCR). Revisaram-se os exames histopatológicos de todos os doentes. Registaram-se a eficácia da terapêutica e as recidivas ocorridas.

Resultados

Dos 15 doentes seleccionados, 10 eram do sexo feminino e 5 do sexo masculino. A distribuição etária variou entre os 35 e 80 anos e a média das idades foi de 56 anos. O tempo de evolução do quadro variou entre uma semana a dois meses. O seu início foi precedido por infecção res-

Quadro 2

Doentes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Major Erupção P-N eritematosos dolorosos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Infil. neutrofilica na derme	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Minor Precedido febre/infecção	+		+				+				+				+
Febre/artralgia conjuntivite d. maligna		+	+	+	+		+		+			+		+	+
Leucocitose		+	+		+	+	+	+				+	+	+	
Boa resposta ao corticóide	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

medula óssea, com anemia leucopenia ou pancitopenia, principalmente no SS neoplásico.

Verificaram-se em algumas situações alterações na função hepática¹¹ e/ou renal e noutras proteinúria significativa, sugerindo envolvimento glomerular²⁰. Não há anomalias na electroforese das proteínas. A pesquisa de agentes infecciosos (viral, bacteriano, fúngico) nos exames culturais é negativa.

As alterações no exame histológico são sobretudo da derme papilar com edema acentuado e da derme média constituída por infiltrado neutrofilico denso, frequentemente perivascular, com extensão à derme profunda. Habitualmente, não há evidência de vasculite e a imunofluorescência directa não revela depósitos de imunoglobulinas e/ou complemento na junção dermo - epidérmica.

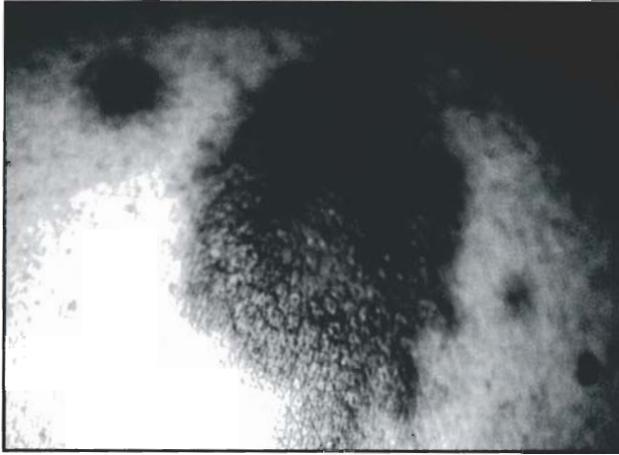
Material e métodos

Foram revistos 20 processos clínicos de doentes obser-

piratória 1 a 2 semanas em 50% dos casos. Nenhum agente infeccioso foi por nós isolado, dado que os doentes não evidenciavam nessa altura qualquer sintomatologia respiratória. No que se refere aos doentes que se encontravam medicados com antibióticos, estes foram variados, predominando, no entanto, os do grupo das aminopenicilinas. Não podemos concluir acerca da importância desta terapêutica no desencadeamento ou evolução do SS. Todos os doentes satisfaziam os critérios clínico-patológicos fundamentais para o diagnóstico de SS, apresentando dois critérios major: lesões cutâneas típicas e infiltrado neutrofilico da derme e dois a três critérios minor, sendo o parâmetro mais constante a boa resposta aos corticosteróides (Quadro 2). Um doente do sexo masculino tinha envolvimento da mucosa oral sob a forma de erosões, lesões cutâneas típicas e vesicobolhosas. Este quadro estava associado a um siringoma maligno da coxa esquerda.

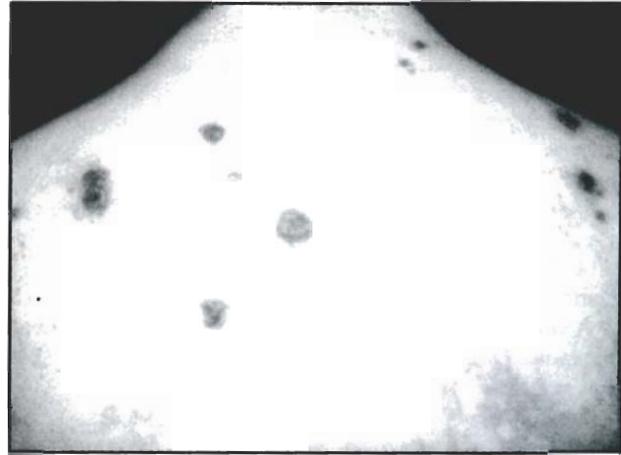
Nenhum doente tinha alterações viscerais. Também em

Fig. 1



Placa eritematosa e túmida.

Fig. 2



Pápulas e nódulos eritematosos no dorso, com tendência a coalescerem em placas.

nenhum deles se verificaram citopenias que fizessem suspeitar de doença hematológica associada.

Em todos os exames histológicos existiam infiltrados neutrofilicos na derme sem evidência de vasculite.

A terapêutica consistiu em prednisolona sistêmica na dose média de 45mg/dia, tendo-se verificado regressão das lesões em 11 casos e recidiva em 4, com posterior resolução após reinstituição da terapêutica. Não foram encontradas doenças hematológicas, tendo sido diagnosticado um tumor sólido. Quanto às restantes doenças associadas ao SS referimos um caso de doença auto-imune (hipotireoidismo, vitiligo e anemia perniciosa) e outro de lesão pré-maligna uterina (hiperplasia adenomatosa do endométrio).

Discussão

Após análise dos 15 casos seleccionados podemos concluir que o SS predominou no sexo feminino. A média das idades foi de 56 anos, não diferindo do que é relatado na literatura.

As lesões predominantes foram pápulas, placas e nódulos dolorosos.(Fig 1). A localização foi a habitual; no entanto, em cerca de metade dos casos, verificou-se o envolvimento dos membros inferiores (8 casos) e do tronco (7 casos). (Fig 2) Em contrapartida, o envolvimento da face, habitualmente mais frequente, foi comparativamente inferior neste grupo (3 em 15).

A febre e a conjuntivite dominaram o quadro das manifestações gerais extracutâneas, respectivamente 10 e 6 casos, não diferindo do descrito na literatura, quer em relação à febre, com prevalência entre 48% e os 100%⁴, quer em relação ao envolvimento ocular com taxas variáveis que podem chegar aos 75%^{4,11}, sendo as alterações mais frequentes a conjuntivite ou a episclerite. No que se refere às artralguas, descritas na literatura em 1/3 dos casos¹⁹, no nosso estudo foi encontrada apenas em 3 casos. Em nenhum doente houve envolvimento visceral. Merece destaque o achado de um caso de neoplasia sólida rara: siringoma maligno da coxa. Este doente tinha lesões cutâ-

neas vesicobolhosas, e envolvimento da mucosa oral. Estas manifestações encontram-se mais frequentemente associadas a neoplasias⁶⁻⁹; no entanto, salienta-se que o referido doente desenvolveu infecção das vias aéreas superiores que precedeu o SS, tendo boa resposta ao tratamento, pelo que não nos é possível afirmar a associação das duas entidades. Eventualmente o siringoma maligno será um achado fortuito neste contexto do SS.

Em 7 casos existiu infecção das vias aéreas superiores a preceder o quadro. Em média os doentes tinham já duas semanas de evolução da sintomatologia à data da admissão. Em 2 casos os sintomas já estavam presentes dois meses antes do internamento. Esta demora na resolução das lesões é comum na história natural da doença, sem intervenção terapêutica.

Quanto aos dados laboratoriais todos os doentes apresentavam neutrofilia, com excepção de 2 casos. A VS e/ou PCR estavam elevadas nos casos em que foram determinadas (10 em 15).

A histologia foi concordante com o diagnóstico clínico nos 15 doentes (Fig 3, 4). Os restantes casos em que não foi possível afirmar o diagnóstico de SS, deveu-se à ausência de confirmação histológica ou à presença de entidades dermatológicas diferentes desta síndrome. Neste caso os diagnósticos foram de eritema fixo e eritema multiforme.

Conclusão

Embora a expressão cutânea seja determinante, as manifestações sistêmicas têm vindo a ser relatadas com frequência crescente. A presença de febre, leucocitose, artralguas, envolvimento ocular e de outros órgãos, bem como a associação com outras patologias, nomeadamente neoplásicas, impõe o seu rápido diagnóstico e tratamento.

Sendo o diagnóstico precoce em Oncologia o garante de melhor prognóstico, é crucial que o clínico, perante um caso de SS, prossiga a vigilância do doente durante período de tempo não inferior a três anos.

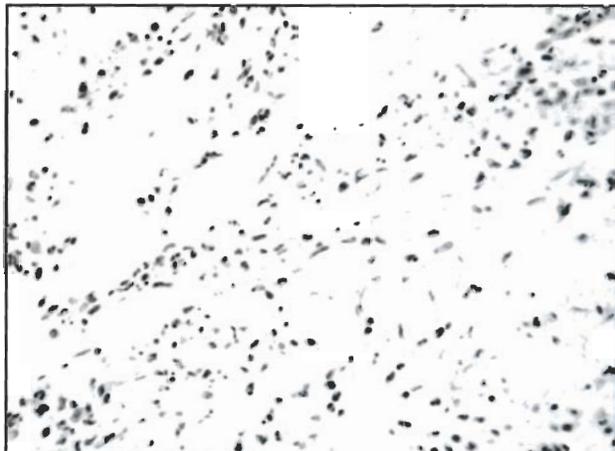
Fig. 3



Biópsia cutânea: denso infiltrado intersticial e edema acentuado da derme papilar.

Não podendo os autores deste trabalho retirar conclusões abrangentes devido à exiguidade da amostra, foi no entanto possível destacar alguns achados que nos parecem importantes nesta revisão. Tendo em conta que as neoplasias hematológicas são mais frequentes e, entre os tumores sólidos, são mais comuns os do trato genitourinário e gastrointestinal, não deixa de ser interessante constatar

Fig. 4



Infiltrado composto predominantemente por neutrófilos, com leucocitoclasia e sem vasculite.

na nossa casuística o achado de uma neoplasia rara (siringoma maligno). Por outro lado o diagnóstico de SS permitiu também pôr em evidência um caso de doença autoimune e uma afecção pré-neoplásica, impedindo desta forma a evolução, que nesta última seria inexorável para neoplasia maligna.

Bibliografia

- Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964; 74: 349 - 356.
- Su WPD, Liu HH. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis* 1986; 37: 167 - 174.
- Schiff BL. Sweet's syndrome: report of two atypical cases. *Postgrad Med J* 1982; 71: 55 - 60.
- Machado A, Freitas JD, Batista AP. Dermatose aguda neutrofilica. *Jornal Do Médico* 1985; CXVII (2116): 393 - 400.
- Dover JS, Imber MJ. Case records of the Massachusetts General Hospital: A 47-year-old man with rash, fever and headaches. *N Engl J Med* 1990; 323 (4): 254 - 263.
- Driban NE, Alvarez MA. Oral Manifestations of Sweet's syndrome. *Dermatologica* 1984; 169: 102 - 103.
- Lindskov R. Acute febrile neutrophilic dermatosis with genital involvement. *Acta Derm venereol* 1984; 64: 559 - 561.
- Cohen PR, Talpaz N, Kurzrock R. Malignancy associated with Sweet's syndrome: Review of the world literature. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1887 - 1897.
- Bamelis M, Boyden B, Sente F, et al. Sweet's syndrome and acute myelogenous leukemia in a patient who presented with a sudden massive swelling of the tongue. *Dermatology* 1995; 190 (4): 335 - 337.
- Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and malignancy. *Am J Med* 1987; 82: 1220 - 1226.
- Kemmet D, Hunter JAA. Sweet's syndrome: a clinico - pathologic review of twenty-nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 503 - 507.
- Clemmensen OJ, Menné T, Brandrup F, et al. Acute febrile neutrophilic dermatosis: A Marker of Malignancy? *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 52 - 58.
- Hoenigsmann H, Wolff K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). In Wolff K, Winkelmann RK, (eds); consulting editor, Rook A: *Major Problems in Dermatology*. Lloyd - Luke, London 1980: 307.
- Going JJ. Is the pathogenesis of Sweet's syndrome mediated by interleukin 1? *Br J Dermatol* 1987; 116: 282 - 283.
- Von den Driesch P. Sweet's syndrome: pathogenesis and associated conditions. *J Am Acad Dermatol* 1990; 32: 247 - 249.
- Loraas A, Waage A, Lamvik J. Cytokine response pattern in Sweet's syndrome associated with myelodysplasia. *Br J Haematol* 1994; 87 (3): 669.
- Fukutoku M, Shimizu S, Ogawa Y, et al. Sweet's syndrome during therapy with granulocyte colony - stimulating factor in a patient with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1994; 86 (3): 645 - 648.
- Hoenigsmann H, Wolff K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). In Fitzpatrick TB, Eisen RZ, Wolff K, et al., (eds): *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill, Inc., New York 1993; 1152 - 1156.
- Moreland LB, Brick JE, Kovach E, et al. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome): A review of the literature with emphasis on musculoskeletal manifestations. *Sem Art Rheum* 1988; 17 (3): 143 - 155.
- Cooper PH, Innes DJ, Geer KE. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) and myeloproliferative disorders. *Cancer* 1983; 51: 1518 - 1526.

Agradecimentos:

Os autores agradecem ao Dr. J. C. Almeida Gonçalves a revisão crítica do artigo