

## Caso de uma associação rara: Sweet e Crohn

### Case of a rare association: Sweet and Crohn

Mafalda Santos, Teresa Rodrigues, Ermelindo Tavares, João Aranha

#### Resumo

Mulher de 64 anos que recorreu ao Serviço de Urgência com quadro de febre, cefaleias e lesões cutâneas localizadas aos antebraços, mãos e pés. Não tinha história recente de odinofagia, tosse, rinorreia, alterações da visão ou artralguas. Apresentava erupção cutânea constituída por pápulas e placas, eritematosas, infiltradas, dolorosas, localizadas aos antebraços e pés; muitas com áreas necróticas centrais. A avaliação analítica revelou a anemia ligeira, leucocitose com neutrofilia e elevação da PCR. Foi admitida com a hipótese de diagnóstico de Síndrome de Sweet para investigação etiológica. A biopsia cutânea mostrou uma infiltração densa por leucócitos polimorfonucleados (neutrófilos), confirmando o diagnóstico. Realizou outros exames complementares de diagnóstico. A bopsia do cólon foi sugestiva de Doença de Crohn. Verificou-se rápida melhoria sintomática e regressão das lesões cutâneas após iniciar prednisolona.

A síndrome de Sweet, ou a dermatose neutrofilica febril aguda, é uma entidade rara. A etiologia é desconhecida mas resulta provavelmente duma reacção de hipersensibilidade, que conduz à produção de citocinas com subsequente activação e infiltração pelos neutrófilos. A Doença de Crohn é uma de diversas doenças sistémicas que se podem associar à Síndrome de Sweet; no entanto é uma associação rara. Os autores relatam um caso dessa associação, salientando ainda a idade tardia do diagnóstico da Doença de Crohn.

Palavras chave: Sweet, dermatose neutrofilica, Doença de Crohn, biopsia cutânea, colonoscopia, corticoterapia

#### Abstract

Woman of 64 years who went to the emergency room with fever, skin lesions located in the upper limbs and feet, and headache. She had no recent history of sore throat, cough, runny nose, abnormal vision or arthralgia. Showed erythematous and edematous papules, with a halo of erythema and edema less pronounced, involving the forearms and feet, and many with central ulcers. The screening revealed mild anemia, leukocytosis with neutrophilia and elevated CRP. She was admitted with a diagnosis of Sweet's syndrome to investigate the etiology. A skin biopsy showed a dense infiltrate of polymorphonuclear leukocytes (neutrophils), confirming the diagnosis. Further laboratory tests were carried out including myelography. After colonoscopy with biopsy, was diagnosed with Crohn's disease. Treatment with prednisolone led to a rapid improvement of symptoms and regression of skin lesions.

The Sweet's syndrome, or acute febrile neutrophilic dermatosis, is a rare entity. The etiology is unknown but probably results from a hypersensitivity reaction, leading to cytokine production with subsequent activation and infiltration by neutrophils. Crohn's disease is one of several systemic diseases that can be the basis of Sweet's syndrome, although associations are rare. The authors report another case of this rare association and originality of the case is still at the age of diagnosis of Crohn's disease.

Key words: Sweet, neutrophilic dermatosis, Chron's disease, skin biopsy, colonoscopy, corticosteroids

#### INTRODUÇÃO

A síndrome de Sweet foi descrita pela primeira vez em 1964 pelo Dr. Robert Douglas Sweet, de Plymouth, Inglaterra.<sup>1-4</sup> Também é conhecida por dermatose neutrofilica febril aguda. É uma entidade que, histologicamente se caracteriza pela presença de neutrófilos na derme e hipoderme, com edema das papilas dérmicas. É a forma de dermatose neutrofilica mais comum.<sup>5</sup>

Os autores relatam o caso de uma associação Sweet-Crohn, residindo a originalidade do caso na raridade dessa associação e na idade tardia do diagnóstico da Doença Inflamatória Intestinal (DII).

Serve ainda o presente caso para lembrar a importância de uma história clínica e um exame objectivo criteriosos e cuidados no serviço de urgência para uma boa suspeição clínica e orientação diagnóstica e terapêutica adequadas.

Os autores salientam ainda a importância de uma equipa multidisciplinar para se chegar ao diagnóstico definitivo e iniciar a terapêutica adequada.

#### CASO CLÍNICO

Mulher com 64 anos que recorreu ao Serviço de Ur-

Serviço de Medicina 1 e Serviço de Dermatologia do Hospital de Santarém, E.P.E.

Recebido para publicação a 29.12.11

Aceite para publicação a 05.08.13



Lesões cutâneas da doente no Serviço de Urgência

FIG. 1

gência (SU) por quadro com cerca de 3-4 dias de evolução de febre (38-39°C), associada a cefaleias e lesões cutâneas localizadas nos membros superiores e pés. As lesões eram pápulas e placas eritematosas, infiltradas, bem delimitadas, com halo violáceo, envolvendo os antebraços, mãos e pés; muitas delas com bolhas centrais (Figura 1). Salienta-se ainda a palidez mucocutânea sendo o restante exame objectivo sem alterações.

Não tinha história recente de odinofagia, tosse, rinorreia, alterações da visão, artralgias ou vacinação. Sem antecedentes médicos ou cirúrgicos relevantes e sem hábitos tabágicos, alcoólicos ou medicamentosos.

A avaliação analítica no SU revelou anemia ligeira (hemoglobina 10,2mg/dL, hematócrito 32,7%, normocítica e normocrômica), leucocitose com neutrofilia e valores elevados de proteína C-reactiva (32.54 mg/dL). Apresentava função renal e hepática dentro da normalidade.

Foi colocada a hipótese diagnóstica de Síndrome de Sweet e foi internada no serviço de Medicina.

No internamento, a biopsia das lesões cutâneas revelou um infiltrado denso de leucócitos polimorfonucleados (neutrófilos), compatível com Sweet/ dermatose neutrofílica (Figura 2).

Após biopsia cutânea, iniciou corticoterapia com prednisolona (1mg/kg por dia) com rápida melhoria sintomática, regressão parcial das lesões cutâneas e

normalização dos parâmetros analíticos marcadores de inflamação (Figura 3).

Dos exames complementares de diagnóstico realizados para estudo salienta-se: serologia viral negativa, função tiroideia normal e marcadores tumorais negativos. O mielograma revelou anemia de doença crónica e medula óssea com celularidade normal. A ecografia abdominal mostrou esteatose hepática e a tomografia computadorizada abdominal e pélvica revelou cólon esquerdo com parede difusamente espessada. Realizou colonoscopia que foi sugestiva de doença inflamatória intestinal.

Reavaliada em consulta externa, um mês após alta do internamento, já sem corticoterapia, apresentava completa regressão das lesões cutâneas (Figura 4). Nessa data obteve-se o resultado do exame anatomo-patológico da biopsia intestinal, tendo sido feito o diagnóstico definitivo de Doença de Crohn. Actualmente encontra-se sob terapêutica com salazopirina e mantém seguimento na consulta externa de Gastroenterologia.

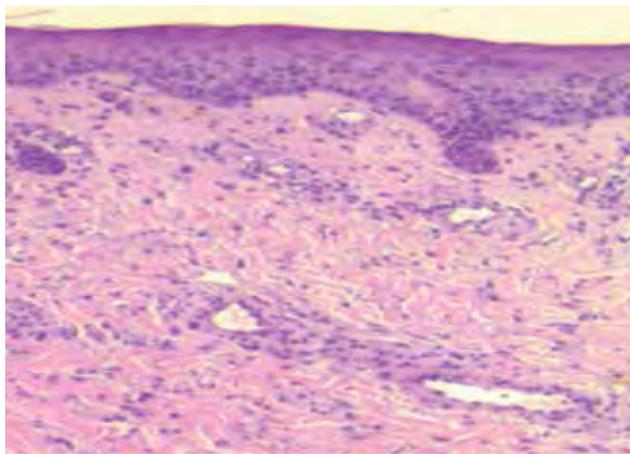
## DISCUSSÃO

A doença de Sweet poderá definir-se como uma reacção de hipersensibilidade, que conduz à produção de citocinas com subsequente activação e infiltração da hipoderme pelos neutrófilos, que pode seguir-se a:<sup>1-4</sup>

- Infecção do tracto respiratório superior (a etiologia mais comum);
- Vacinação;
- Doença Inflamatória do Intestino (colite ulcerosa ou doença de Crohn);<sup>6,8-10</sup> esta associação pode encontrar-se em cerca de 16% dos doentes com Sweet.<sup>2</sup>
- Artrite reumatóide;
- Doenças linfoproliferativas incluindo leucemia (mais frequentemente a leucemia mielóide aguda<sup>3,4</sup>);
- Neoplasia, usualmente neoplasia do colon, ginecológica ou mama;<sup>4</sup> de notar que as neoplasias hematológicas já referidas são as mais frequentemente associadas ao Sweet;
- Gravidez;
- Iatrogenia por fármacos, incluindo factor estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF), anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), cotrimoxazol e outros.

Na maioria dos casos (mais de 50%), a causa subjacente permanece desconhecida – síndrome de Sweet idiopática.<sup>2, 10</sup>

A Síndrome de Sweet afecta sobretudo o sexo feminino na faixa etária compreendida entre os 30 e os 60 anos de idade e em cerca de 10 a 20% casos surge associado a



Edema ligeiro da papila dérmica, ectasias vasculares e infiltrado predominantemente polimorfonuclear peri-vascular, da derme superficial e reticular

FIG. 2

malignidade,<sup>2,3</sup> afectando nesses casos tantas mulheres como homens.

Usualmente caracteriza-se pelo aparecimento de pápulas, placas e nódulos eritematosos, dolorosos, sólidos e com edema associado, habitualmente na face, pescoço, tronco superior e membros superiores (Fig. 5).<sup>1-4,6</sup> Quando surgem nos membros inferiores, pode confundir-se com lesões de Eritema Nodoso.<sup>1</sup>

Às lesões pode associar-se febre, em 40 a 80% dos doentes, e laboratorialmente os doentes podem apresentar leucocitose com neutrofilia e elevação dos valores da velocidade de sedimentação (em cerca de 90% dos casos<sup>2</sup>) e/ou proteína C-reactiva. Por vezes ocorre também elevação do auto-anticorpo p-ANCA (anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos).<sup>1,2</sup>

A biopsia das lesões cutâneas revela habitualmente numerosas células inflamatórias (neutrófilos) associadas a destruição de neutrófilos (leucocitoclasia) e edema das células endoteliais.<sup>1-4,6</sup>

A localização extracutânea embora mais rara pode ocorrer, envolvendo as articulações, músculos, olhos, rins e/ou pulmões.

A Síndrome de Sweet caracteriza-se geralmente por episódio único. No entanto, em 1/3 dos doentes pode haver recorrência, o que é sugestivo de neoplasia como causa subjacente, geralmente hematológica.

Os critérios de diagnóstico<sup>2, 4</sup> da Síndrome de Sweet resumam-se no quadro que se segue:

A nossa doente apresentava à admissão no SU um critério major (critério 1) e 2 critérios minor

(critério 3 e 6). Após admissão no internamento, reforçam o diagnóstico o critério major 2 e o critério minor da resposta à corticoterapia (critério 5).

As lesões cutâneas habitualmente resolvem sem

## QUADRO 1

### Avaliação analítica inicial

| Critérios   | Clássico/ Associado a Malignidade  | Induzido por drogas   |
|-------------|--|---|
| 1           | Início abrupto de nódulos/ placas eritematosas e dolorosas.  |   |
| 2           | Evidência histopatológica de denso infiltrado de neutrófilos sem evidência de vasculite leucocitoclásica.                                |   |
| 3           | Febre > 38° C  |   |
| 4           | Associação: neoplasia subjacente, doença inflamatória, gravidez, infecção respiratória alta ou gastrointestinal precedente ou vacinação. | Relação temporal entre ingestão de fármacos e apresentação clínica. |
| 5           | Excelente resposta ao tratamento com corticoterapia.   | Resolução após suspensão do fármaco ou corticoterapia.              |
| 6           | Alterações laboratoriais à apresentação (3 ou 4): VS > 20 mm/h, Proteína C reactiva (+), Leucócitos > 8000, neutrófilos > 70%.           |   |
| Diagnóstico | Ambos critério major (1 e 2), e 2 ou 4 critérios minor (3 a 6).  | Todos os 5 critérios.   |

deixar lesão cicatricial. Os doentes em geral respondem de forma abrupta à terapêutica com corticoesteróides em altas doses inicialmente (1mg/kg/dia) seguidas de “desmame” progressivo durante 2-3 semanas. Outros fármacos podem ser utilizados quando os esteróides são ineficazes ou estão contra-indicados, nomeadamente: dapsona; colchicina; AINEs; e imunomoduladores.<sup>1-4,6</sup>

A Doença de Crohn, descrita pela primeira vez em 1932 por Crohn, Ginzberg e Oppenheimer,<sup>7</sup> é um processo inflamatório transmural, crónico e idiopático do tubo digestivo, que muitas vezes leva a fibrose e sintomas obstrutivos e que pode afectar qualquer parte do aparelho gastrointestinal, da boca ao ânus. A par das complicações locais, uma varie-



Lesões cutâneas da doente ao 7º dia de internamento, três dias após início da corticoterapia

FIG. 3

dade de manifestações extraintestinais podem estar associadas à doença de Crohn, podendo mesmo ser a primeira manifestação da doença,<sup>7</sup> uma vez que se trata de uma doença sistémica.<sup>8</sup> Estas manifestações ocorrem em mais de 50% dos doentes<sup>9,7</sup> sendo os locais de envolvimento extraintestinal mais comuns: a pele, as articulações, a boca, os olhos, o fígado e as vias biliares.<sup>7,8</sup>



Lesões cutâneas da doente um mês após alta do internamento, já sem corticoterapia

FIG. 4



Lesões cutâneas na Síndrome de Sweet - <http://www.derm-netz.org/reactions/sweets.html>, 12/24/2007 08:26 PM



FIG. 5

A incidência da Doença de Crohn na Europa varia entre 0.7 e 9.8 casos por 100 000 pessoas<sup>7</sup>, com um aumento da incidência e prevalência da expressão distal (cólon) da doença nos últimos 50 anos. Existe um discreto risco aumentado para o sexo feminino e a doença apresenta uma distribuição bimodal relativamente à idade de início, um pico entre os 15 e os 30 anos e outro entre os 60 e os 80 anos.<sup>7</sup> No entanto, a maioria dos casos surge antes dos 30 anos com ileíte, sendo a apresentação distal da doença mais comum nos indivíduos mais velhos.

As manifestações cutâneas (por exemplo o eritema nodoso, o pioderma gangrenoso e a síndrome de Sweet<sup>7,8,9</sup>) são provavelmente mais comuns na colite do que na enterite.<sup>7</sup> Entre as manifestações cutâneas, o eritema nodoso é a mais frequente.

Salientar que na nossa doente o diagnóstico de Crohn foi realizado por biópsia do cólon e aos 64 anos após manifestação cutânea (síndrome de Sweet).

### CONCLUSÃO

A Síndrome de Sweet ou a dermatose neutrofilica febril aguda é uma doença cutânea bem caracterizada do ponto de vista clínico e histológico e com prognóstico favorável pela boa resposta à corti-

coterapia, que se associa frequentemente a doenças sistêmicas. Entre estas, surge mais frequentemente à doença inflamatória do intestino (nomeadamente a doença de Crohn e a colite ulcerosa); embora seja uma manifestação extraintestinal rara, é necessário estar alerta pois um diagnóstico precoce da doença inflamatória intestinal pode ser favorável ao prognóstico diminuindo a morbidade associada. ■

## Bibliografia

1. Sweet disease (acute neutrophilic dermatosis, Sweet syndrome). *DermNet NZ*. 12/24/2007 08:26PM (<http://www.dermnetnz.org/reactions/sweets.html>)
2. Yoon-Soo Cindy Bae-Harboe, Sharon A Salter, and Alexa F Boer Kimball. Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis. Updated: May 20, 2010. (<http://emedicine.medscape.com/article/1122152>)
3. David Farhi, MD; Daniel Wallach, MD. The Neutrophilic Dermatoses. *Dermatology Nursing*. Published: 10/13/2008. (<http://www.medscape.com/viewarticle/580644>)
4. Edwin K Joe MD. Sweet syndrome. *Dermatology Online Journal*. 2003. 9(4): 28
5. Masmoudi A; Chaaben H; Hamdouni K; Boudaya S; Bouassida S; Turki H; Zahaf A. Sweet syndrome: retrospective study of 54 cases. *Presse Med*. 2007; 36(3 Pt 1): 419-24
6. Mark A Peppercorn, MD. Skin and eye manifestations of inflammatory bowel disease. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. George Y Wu, Marcy L Coash, e Senthil Nachimuthu. Crohn Disease. Updated: Mar 17, 2010 (<http://emedicine.medscape.com/article/172940>)
8. Mark A Peppercorn, MD. Clinical manifestations, diagnosis and natural history of Crohn's disease in adults. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
9. González Perales JL; Tamarit Ortí R; Ballester Fayos J; Jiménez Martínez A; Antón Conejero MD; Rodríguez Gil FJ; Moreno Osset E; González Martínez MA. A case of Sweet's syndrome associated with Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 1997; 20(3): 134-7
10. Rogler G ; Schölmerich J. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Med Klin (Munich)*. 2004; 99(3):123-30.