

Dermatose neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet):
uma causa a ser considerada no diagnóstico diferencial dos distúrbios
inflamatórios cutâneos associados a processos febris

*Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome):
a cause to be considered in the differential diagnosis of inflammatory skin disorders
associated with febrile processes*

Ana Carolina Conde ALMEIDA¹
Gláucia Silva SIMIONI²
Mariana Colombini ZANIBONI³
Lúcia Helena Favaro de ARRUDA^{3,4}

RESUMO

A dermatose neutrofílica febril aguda, também denominada síndrome de Sweet, é uma doença inflamatória rara, caracterizada por febre, mialgia, artralgia, neutrofilia, placas eritematosas bem demarcadas e dolorosas. O exame histológico demonstra um denso exsudato dérmico de neutrófilos, muitas vezes com intensa

¹ Médica. Campinas, SP, Brasil.

² Residente, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Serviço de Dermatologia. Campinas, SP, Brasil.

³ Médicas, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Serviço de Dermatologia. Campinas, SP, Brasil.

⁴ Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida, Faculdade de Medicina. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Jardim Ipaussurama, 13060-904, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: L.H.F ARRUDA. E-mail: <dermato@hmcp.puc-campinas.edu.br>.

leucocitoclasia e edema de derme papilar. A doença está localizada freqüentemente em áreas fotoexpostas. Foi descrita pela primeira vez por Robert Sweet, em 1964 e, desde então, vários casos foram relatados. Frequentemente está associada a neoplasias, principalmente à leucemia, e pode ser desencadeada por medicamentos, infecções e até gestação. Apesar destas associações descritas, sua fisiopatologia ainda não está bem definida. A vasculite é secundária a toxinas liberadas por neutrófilos, e as citocinas são importantes no desencadeamento da dermatose. Este trabalho relata o caso de uma mulher de 37 anos de idade, com quadro de Síndrome de Sweet, que se iniciou por surgimento de febre, cefaléia, alterações gastrointestinais e uso de medicamentos sintomáticos para o quadro descrito.

Termos de indexação: Febre. Neutrófilos. Síndrome de Sweet.

ABSTRACT

Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome) is a rare inflammatory disease that is characterized by fever, myalgias, arthralgias, neutrophilia, and painful well-demarcated erythematous plaques. The histological examination shows a dense dermal infiltrate of neutrophils, often with intense leukocytoclasia and papillary dermal edema. It frequently affects areas exposed to light. It was originally described by Robert Sweet in 1964. Since then, hundreds of patients have been reported. It may occur in the absence of other diseases but is often associated with malignant conditions, including leukemia, and may be precipitated by drugs, infections and also pregnancy. Although these described associations, its physiopathology is not well defined. Vasculitis occurs secondary to noxious products released from neutrophils. As for the etiopathogenesis, cytokines are important in precipitating this dermatosis. Systemic glucocorticoids are used in the treatment; however, prolonged use may be necessary to suppress the recurrences. This paper reports a 37-year-old female presenting Sweet's Syndrome who presented with sudden onset of fever, headache, gastrointestinal tract symptoms and use of symptomatic medicine for the described case.

Indexing terms: Fever. Neutrophils. Sweet's syndrome

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sweet (SS) é uma doença dermatológica rara, descrita pela primeira vez em 1964, por Robert Sweet, que se caracteriza por nódulos ou placas eritematosas brilhantes, edematosas e dolorosas de aparecimento em surtos, com aproximadamente duas semanas de evolução¹⁻³. A febre pode preceder as alterações dermatológicas em vários dias ou semanas, ou apresentar-se concomitantemente². Outros sintomas incluem artralgia, cefaléia e mialgia. A doença pode se associar a processos infecciosos, linfoproliferativos e

tumores malignos e, por isso, pode ser considerada uma reação de hipersensibilidade a esses agentes infecciosos ou mesmo aos antígenos tumorais. Observa-se também a associação com outras doenças sistêmicas, como retocolite ulcerativa e gamopatias monoclonais benignas⁴. Na Síndrome de Sweet, a vasculite não é imunomediada, ou seja, não é um processo primário, mas sim, secundária às citocinas liberadas pelos neutrófilos⁵. Estas, direta ou indiretamente, provavelmente estejam envolvidas no desenvolvimento das lesões da síndrome e dos sintomas das doenças associadas; entretanto, a patogênese definitiva desta síndrome ainda não está totalmente estabelecida².

A doença pode ser caracterizada por quatro subgrupos diferentes. O primeiro, denominado idiopático ou clássico, engloba a maioria dos casos. Caracteriza-se por surtos recorrentes¹, por muitos meses ou anos, cujo desencadeante pode ser uma infecção das vias aéreas ou infecções intestinais por *Yersinia*³. Apesar desta correlação, não há demonstração definitiva da participação de microorganismos na gênese do processo⁴. Além destes, a gravidez predispõe ao aparecimento da doença. O segundo subgrupo, denominado parainflamatório, associa-se à vacinação, às colagenoses e também às infecções. Neste subgrupo, as recorrências são raras. O terceiro subgrupo, também denominado paraneoplásico, ocorre em aproximadamente 30% dos casos, e está associado às neoplasias hematológicas ou sólidas. Destas, a leucemia mielogênica aguda é responsável pela metade dos casos. As lesões cutâneas são mais disseminadas e tendem à vesiculação. O quarto subgrupo é induzido por drogas como carbamazepina, hidralazina, sulfas e minociclina. O ácido retinóico ou a isotretinoína, utilizados via oral no tratamento da leucemia promielocítica aguda, também podem desencadear a doença³. O exame histopatológico demonstra, em derme média e superior, infiltração maciça de polimorfonucleares e acometimento da parede vascular⁴.

RELATO DE CASO

Paciente de 37 anos, feminina, branca, contadora, divorciada, natural e procedente de Campinas (SP), queixava-se de febre vespertina de 38,5°C há 10 dias e tosse seca há sete dias. Após uma semana deste quadro, passou a apresentar vômitos com restos alimentares, inapetência, "sensação de empachamento", cefaléia holocraniana e aparecimento de lesões dolorosas nos membros superiores, inferiores e dorso. Como antecedentes referia o uso de diclofenaco potássico para febre, dipirona para cefaléias e anticoncepcional injetável há 14 anos. Ao exame dermatológico, apresentava nódulos eritematosos nos membros

superiores (Figura 1) e placas eritemato-edematosas circulares, com centro levemente róseo no tronco.

Os exames complementares na admissão demonstravam hemograma com 10 500 leucócitos (8 400 neutrófilos); VHS de 107mm; ASLO de 108,2. Após sete dias, apresentou 18 300 leucócitos (11 800 neutrófilos) e VHS de 88mm. O exame histopatológico de fragmento de lesão cutânea demonstrou dermatite aguda exsudativa intensa, com infiltrado inflamatório perivascular denso constituído predominantemente por neutrófilos, muitos com leucocitoclasia (fragmentação do núcleo), constituindo aspecto de "poeira nuclear", apresentando também linfócitos, histiócitos e poucos eosinófilos. Não foi observado dano vascular (Figuras 2 e 3).

De acordo com o quadro clínico, o resultado do anátomo-patológico e os exames laboratoriais, foi feito o diagnóstico de Dermatite Neutrófilica Aguda Febril, e a paciente foi medicada com prednisona, 40mg/dia, em esquema de regressão, por um mês. Houve remissão completa das lesões.



Figura 1. Nódulos eritematosos nos membros superiores

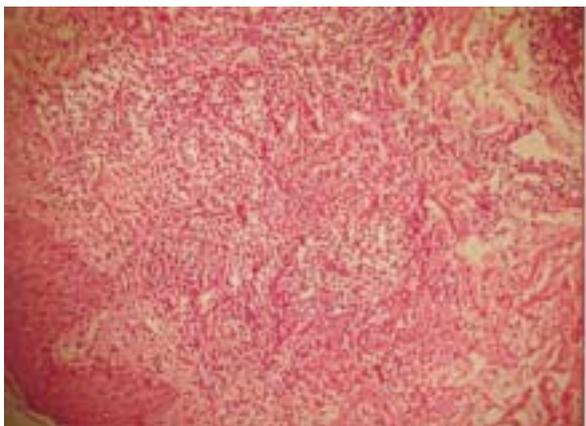


Figura 2. Dermatite aguda exsudativa intensa.

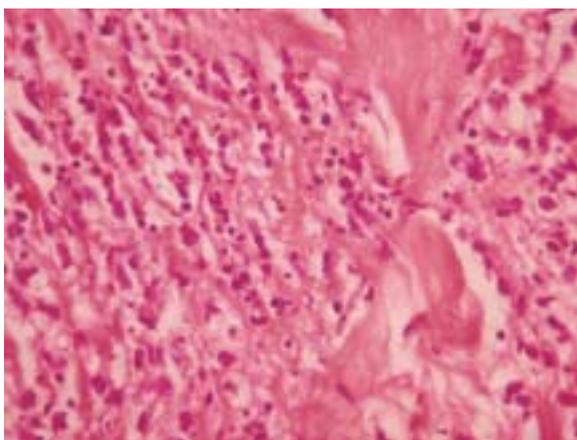


Figura 3. Vasculite leucocitoclásica.

DISCUSSÃO

Os achados clínicos e laboratoriais deste caso são concordantes com os apresentados pela literatura: idade de início da doença, sexo feminino, lesões cutâneas eritemato-papulo-edematosas, exsudato neutrofilico na histopatologia, além da presença de leucocitose periférica e boa resposta ao tratamento com corticosteróide oral. A Síndrome de Sweet é uma enfermidade que ocorre predominantemente em mulheres entre 30 e 60 anos de idade⁵. O curso da doença é persistentemente febril e, em geral, não existem alterações sistêmicas. Precedendo o quadro cutâneo, habitualmente, há história de infecção das vias respiratórias.

As lesões cutâneas são caracterizadas por nódulos e placas eritematosas brilhantes, edematosas e dolorosas⁴, que ocorrem predominantemente em áreas fotoexpostas⁶. Durante a evolução, a superfície das placas pode apresentar vesículas e pústulas estéreis, e as lesões localizam-se assimetricamente em extremidades, face e pescoço⁴. Além das manifestações cutâneas, outros sinais também podem ocorrer, como cefaléia, vômitos, dor abdominal e prostração⁷. Nos casos associados à fotossensibilidade, é necessária a realização de fototestes⁶. As manifestações extra-cutâneas da Síndrome de Sweet podem ocorrer na mucosa dos olhos, em 17% a 72% dos casos, com conjuntivite, episclerite, hemorragia subconjuntival, irite, glaucoma inflamatório e esclerite.

O aumento dos neutrófilos no líquido cérebro-espinhal sugere que o sistema nervoso (central e periférico) pode estar subclínicamente envolvido nesta doença⁸. O envolvimento geralmente aparece como meningite, encefalite, distúrbio motor, sintomas de haste cerebral e psiquiátricos. Embora a Síndrome de Sweet com manifestações neurológicas seja rara, deve-se ficar atento a estas alterações⁹. Também o acometimento da boca, ossos, rins, intestinos, fígado, coração, brônquios, pulmões, músculos, articulações e baço já foram descritos^{2,10}.

Quando associada a condições malignas, a leucemia mielóide é a associação mais freqüente, mas a leucemia linfóide, linfoma de células T e B, policitemia e, raramente, tumores sólidos também foram relatados^{11,12}. A associação com malignidade é mais freqüente nos pacientes masculinos. Devido a essa associação com doenças malignas, pacientes com alterações laboratoriais persistentes, especialmente anemia, trombocitose e trombocitopenia requerem observação constante e avaliação diagnóstica completa¹⁰.

Outra associação relatada é com a vacinação com BCG¹³. Quanto aos exames de laboratório, os achados mais freqüentes são leucocitose neutrofilica polimorfonuclear e aumento da hemossedimentação⁴. Linfopenia, anemia e aumento de alfa 2 globulina e proteína C reativa podem ser

observados. Em vários casos, foi relatada a presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos¹⁰. Os achados histopatológicos são dependentes da fase do processo cutâneo. Variam desde infiltrado inflamatório com distribuição em faixa na derme papilar, até infiltrado perivascular rico em neutrófilos, muitas vezes com intensa leucocitoclasia^{4,11}. Notam-se também células mononucleares, como linfócitos e histiócitos, principalmente nas fases tardias, além de ocasionais eosinófilos, sendo a densidade do infiltrado variável. Por vezes, há extravasamento moderado de eritrócitos e edema da derme papilar, com alterações epiteliais secundárias, como paraqueratose e espongiose⁴, resultando, em alguns casos, na formação de vesículas sub-epidérmicas e extensão do exsudato até o tecido subcutâneo. É importante perceber que a composição e distribuição do infiltrado não são específicas para excluir, pela histologia, um processo infeccioso¹¹.

O diagnóstico da Síndrome de Sweet é baseado nos achados clínicos, na histologia e nos exames de laboratório, segundo os critérios diagnósticos adaptados de Honigsmann et al. Os critérios maiores são: 1) início abrupto de placas ou nódulos eritematosos dolorosos; e 2) exsudato neutrofilico denso na biópsia. Os critérios menores são: 1) febre com temperatura maior que 38°C; 2) associação com uma malignidade hematológica de base, doença inflamatória, gravidez, ou precedida por uma infecção do trato respiratório superior ou gastrointestinal; 3) excelente resposta ao tratamento com corticosteróides sistêmicos; e 4) valores laboratoriais anormais. São necessários três dentre os quatro seguintes critérios: VHS maior que 20mm/h; proteína C reativa positiva; contagem de leucócitos maior que 10 mil; presença de mais de 70% de neutrófilos. O diagnóstico é feito com os dois critérios maiores, mais os quatro critérios menores¹⁴, tal como se procedeu no caso relatado. O diagnóstico diferencial é feito com eritema polimorfo, eritema nodoso, bromoderma e eritema *elevatum diutinum*.

O tratamento é realizado com prednisona por via sistêmica, na dose inicial de 60mg/kg/dia para adulto⁴, com retirada lenta e gradual, para se evitar

recorrências. Outras terapêuticas sistêmicas indicadas são iodeto de potássio³; colchicina (1,5mg/dia) por sete dias, com redução gradual a 0,5mg/dia por mais três semanas⁴; dapsona; e anti-inflamatórios não-esteróides³. Tratamentos alternativos com doxiciclina, indometacina, ciclosporina, ciclofosfamida, clorambucil e clofazimina também foram descritos¹¹.

CONCLUSÃO

A Síndrome de Sweet é uma doença cutânea recidivante rara, que se caracteriza por pápulas inflamatórias que evoluem para placas dolorosas e estão associadas a quadro de febre, artralgia e leucitose periférica. Apesar de rara, esta doença deve sempre ser considerada no diagnóstico diferencial dos distúrbios inflamatórios cutâneos associados a processos febris.

REFERÊNCIAS

1. Parsapour K, Reep MD, Gohar K, Shah V, Church A, Shwayder TA. Familial Sweet's syndrome in 2 brothers, both seen in the first 2 weeks of life. *J Am Acad Dermatol.* 2003, 49(1):132-8.
2. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol.* 2003; 42(10):761-78.
3. Azulay RD, Azulay DR. Dermatoses neutrofilicas. In: *Dermatologia.* 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.115-6.
4. Sampaio SAP, Rivitti EA. Afecções dos vasos. In: *Dermatologia.* 2a. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001. p.393-4.
5. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Suurmond D. Distúrbios inflamatórios variados. In: *Dermatologia: atlas e texto.* Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2001. p.150-1.
6. Belhadjali H, Marguery MC, Lamant L, Giordano-Labadie F, Bazex J. Photosensitivity in sweet's syndrome: two cases that were photoinduced and photoaggravated. *Br J Dermatol.* 2003; 149(3):675-8.
7. Cucé LC, Festa Neto C. Síndromes dermatológicas. In: *Manual de dermatologia* 2a. ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p.566.

8. Kato T, Kunikata N, Taira H, Kobayashi N, Tanji K, Endo M. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) with nodular episcleritis and polyneuropathy. *Int J Dermatol.* 2002; 41(2):107-9.
9. Nobeyama Y, Kamide R. Sweet's syndrome with neurologic manifestation: case report and literature review. *Int J Dermatol.* 2003; 42(6):438-43.
10. Cohen PR. Sweet's syndrome: a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. The Department of Dermatology, University of Texas-Houston Medical School, Houston, Texas, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2:34. doi:10.1186/1750-1172-2-34. The electronic version of this article is the complete one and can be found online at: <http://www.OJRD.com/content/2/1/34>
11. Joe EK. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Dermatology Online Journal* [serial online] 2003; 9(4):28 [cited 2005 Oct 2]. Available from: <http://dermatology.cdlib.org/94/NYU/Apr2002/7.html>
12. Fitzpatrick JE, Aeling JL. Manifestações cutâneas de doenças malignas internas. In: Segredos em dermatologia: respostas necessárias ao dia-a-dia: em rounds, na clínica, em exames orais e escritos. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000. p.277-8.
13. Elder D, Elenitsas R, Johnson Jr. B, Ioffreda M, Miller JJ, Miller III OF. Infiltrados perivasculares difusos e granulomatosos da derme reticular. In: Histopatologia da pele de lever: manual e atlas. Barueri: Manole; 2001. p.198.
14. Malone JC, Slone SP, Wills-Frank LA, Fearneyhough PK, Lear SC, Goldsmith LJ, et al. Vascular inflammation (*vasculitis*) in sweet syndrome. *Arch Dermatol.* 2002; 138(3):345-9.

Recebido em: 27/6/2006

Versão final reapresentada em: 13/6/2007

Aprovado em: 28/6/2007