

ALEXANDRE BORTOLI MACHADO

SÍNDROME DE SWEET

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão no Curso de Graduação em
Medicina.**

FLORIANÓPOLIS

1998

ALEXANDRE BORTOLI MACHADO

SÍNDROME DE SWEET

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão no Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado do Curso de Medicina: Edson José Cardoso

Orientador: Jorge José de Souza Filho

FLORIANÓPOLIS

1998

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo apoio e incentivo constantes

Ao Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário, em especial os Residentes, pela disposiçãoem ensinar

Ao meu Orientador, por possibilitar minha iniciação Dermatológica

Ao Serviço de Patologia do Hospital Universitário, pelas fotografias de Microscopia Óptica

À minha dupla de internato médico, pelo apoio nas Enfermarias

À todos aqueles que de alguma forma participaram em minha Graduação.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	8
3. RELATO DE CASO	9
4. DISCUSSÃO	16
4.1. HISTÓRICO	16
4.2. EPIDEMIOLOGIA	16
4.3. ETIOPATOGENIA	17
4.4. QUADRO CLÍNICO	21
4.5. EXAMES COMPLEMENTARES	26
4.6. HISTOPATOLOGIA E IMUNO-HISTOQUÍMICA	27
4.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CLÍNICO	29
4.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HISTOPATOLÓGICO	31
4.9. DIAGNÓSTICO	32
4.10. TRATAMENTO	32
4.11. SÍNDROME DE SWEET E NEOPLASIAS	33
4.12. SÍNDROME DE SWEET E GRAVIDEZ	34
5. CONCLUSÕES	36
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
RESUMO	43
SUMMARY	44

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sweet ou dermatose neutrofílica febril aguda, é uma doença incomum, descrita inicialmente por Robert Douglas Sweet em 1964. Em sua descrição original, caracterizava-se por quatro manifestações: 1. Aparecimento súbito de placas eritematosas dolorosas, geralmente em face, região cervical e membros, 2. Febre, 3. Leucocitose com neutrofilia, 4. Infiltrado neutrofílico intenso em derme sem a presença de vasculite.

A Síndrome de Sweet encontra-se atualmente classificada dentro do grupo das dermatoses neutrofílicas, um grupo de doenças com histopatologia, etiopatogenia e tratamento semelhantes.

Atualmente há preferência pelo uso do epônimo, tendo em vista a inconstância da febre e leucocitose nos casos posteriormente diagnosticados, bem como, a presença de outros sinais e sintomas, como artralguas, artrite, conjuntivite e aftas orais. Esta Síndrome tem sido descrita na literatura em associação com doenças infecciosas, sobretudo infecções de vias aéreas superiores, neoplasias, principalmente hematológicas, doenças auto-imunes, uso de determinadas drogas, gravidez, trauma, venopunção e luz.

A Síndrome de Sweet geralmente ocorre em mulheres com idade entre 30 e 60 anos, havendo entretanto relatos de ocorrência em homens e crianças. Há predomínio no Japão, onde encontram-se aproximadamente 50% dos casos descritos na literatura.

Com o objetivo de facilitar o diagnóstico, bem como evitar erros no mesmo, Liu e Su, propuseram em 1986, a instituição de critérios diagnósticos para a doença.

A questão da Síndrome de Sweet ser uma doença isolada, com características próprias, uma variante de dermatoses afins ou um fenômeno reacional a diversos estímulos, ainda é uma questão controversa, e necessita de maiores esclarecimentos.

2. OBJETIVOS

1. Relatar um caso de Síndrome de Sweet, diagnosticado e tratado pelo Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário - Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC);
2. Realizar revisão da literatura à respeito do assunto, quanto ao histórico, epidemiologia, etiopatogenia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

3. RELATO DE CASO

AZA, 45 anos, feminina, natural e procedente de Florianópolis, procurou o Serviço de Dermatologia do HU - UFSC em 07/98, devido máculas cutâneas eritematosas dolorosas e artralgia intensa. A paciente refere que aproximadamente 3 semanas após um episódio de sinusite aguda, tratada com sulfametoxazol e trimetoprim, iniciou com máculas cutâneas eritematosas em membros e dorso, de aparecimento súbito, dolorosas, acompanhadas de febre de 39°C e artralgia intensa em punhos, tornozelos e joelhos.

Ao exame dermatológico, observavam-se em região anterior da coxa (Figura 1) e posterior da perna (Figura 2) direita, braço esquerdo e dorso, placas infiltradas eritematosas, arredondadas, bem delimitadas, com pseudo-vesiculações na periferia, e diâmetro variando entre 1 e 9 cm. Algumas lesões apresentavam redução central da tonalidade (Figura 1), resultando em morfologia anular. Em dorso apresentava lesão única de dimensão menor. As lesões eram dolorosas à palpação superficial.

Com os exames complementares e histopatológico, abaixo relacionados (Tabela I), confirmou-se o diagnóstico de Síndrome de Sweet.

Tabela I. Exames Complementares da paciente relatada

Hemograma		Resultados	
Hemoglobina (g/dl)		11,9	
Leucócitos (nº/mm ³)		15.600	
Neutrófilos (nº/mm ³)		67%	
Bastões (nº/mm ³)		22%	
Linfócitos (nº/mm ³)		9%	
Monócitos (nº/mm ³)		2%	
Eosinófilos (nº/mm ³)		0%	
Plaquetas (no/mm ³)		545.000	
Exames	Resultados	Exames	Resultados
ASLO (UTodd)	360	C3	N
VHS (mm/h)	95	C4	N
FAN	NR	CH50	N
FR	NR	C-ANCA	NR
Proteínas séricas	N	P-ANCA	NR

ASLO (anticorpo anti-estreptolisina); VHS (velocidade de hemossedimentação); FAN (fator anti-nuclear); FR (fator reumatóide); Proteínas séricas (totais e frações); C-ANCA e P-ANCA (anticorpos anti-citoplasma e anti-perinucleos de neutrófilos); NR (não reagente); N (normal)



Figura 1. Placa eritematosa, infiltrada, bem delimitada, com pseudo-vesiculações em periferia da lesão, localizada em coxa direita. Lesões menores podem ser observadas. Pode-se notar também o local da biópsia (seta).



Figura 2. Lesões confluentes em região posterior da perna direita. Pode-se notar o predomínio de pseudo-vesiculações em toda extensão da lesão.

Exame histopatológico: "Cortes de pele com ortoceratose discreta exibindo acantose moderada e irregular com alongamento, alargamento e fusão dos processos epidermicos e exocitose neutrofílica discreta e focal. Na derme superficial notam-se importante edema, principalmente nas papilas dérmicas, capilares proliferados, de paredes espessadas, endotélio tumefeito e permeação neutrofílica da parede ocasional. Há importante exsudato neutrofílico com leucocitoclasia e mononucleares perivascularares, ocasionalmente intersticiais. Identifica-se discreto infiltrado mononuclear perifolicular" (Figuras 3, 4 e 5).

Conclusão: Dermatose Neutrofílica Febril Aguda (Síndrome de Sweet)

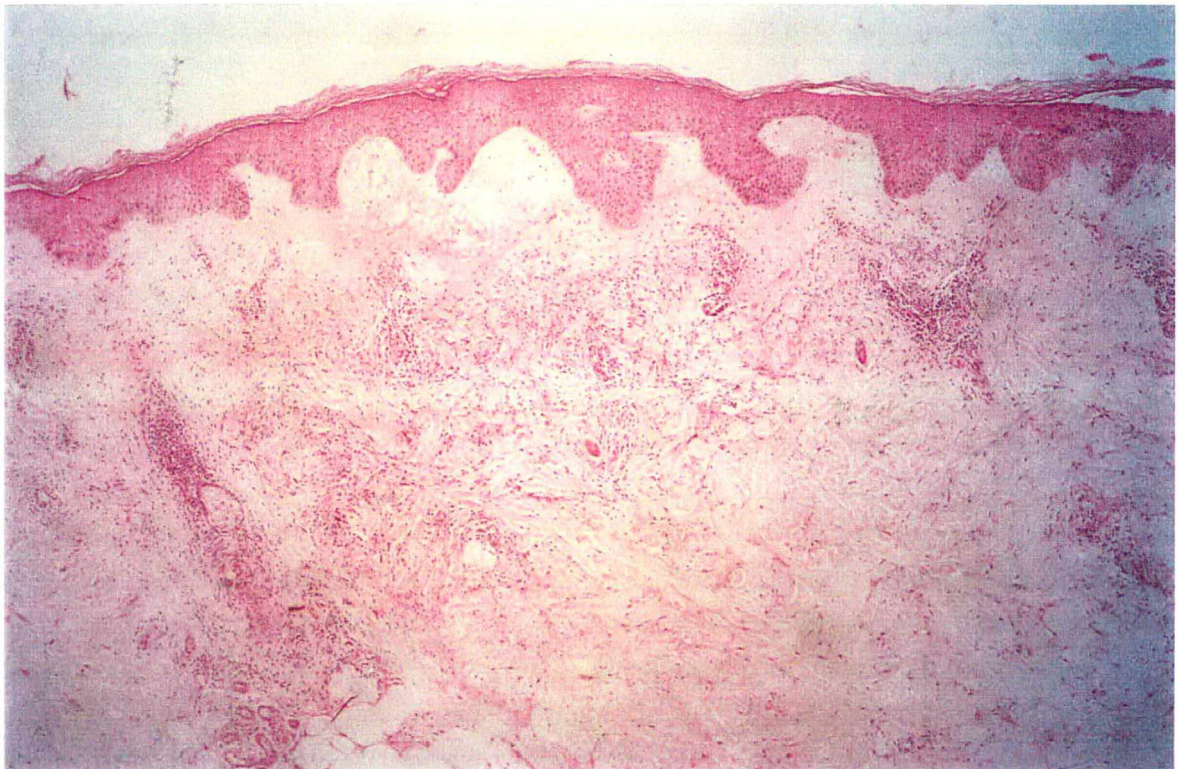


Figura 3. Fotografia panorâmica de Microscopia Óptica demonstrando infiltrado celular em derme reticular (HE 40x).

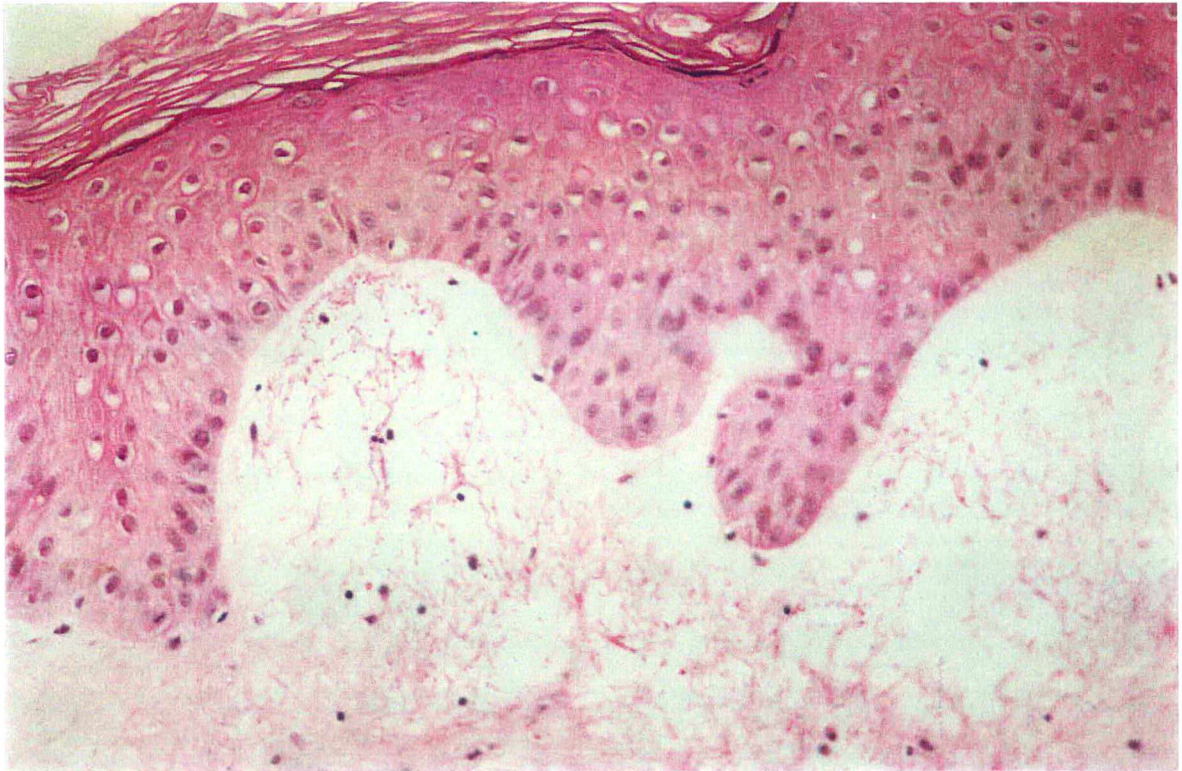


Figura 4. Detalhe da fotografia anterior demonstrando discreta acantose e espongiose em epiderme. Observa-se também edema intenso em derme papilar. A Membrana Basal encontra-se inalterada.

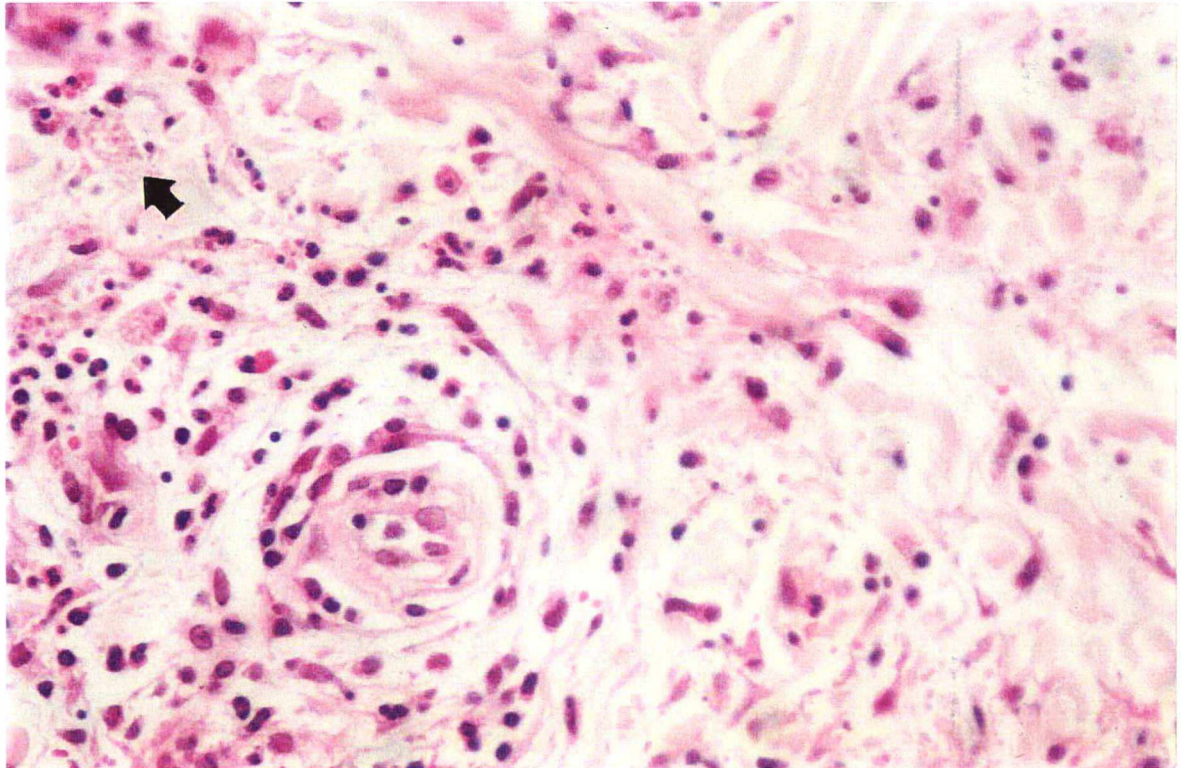


Figura 5. Fotografia demonstrando predomínio perivascular de Polimorfonucleares , bem como escassos Mononucleares. Pode-se observar discreta leucocitoclasia (seta).

Instituiu-se o tratamento com prednisona, 40 mg/d por 2 semanas, reduzindo-se gradativamente a dose nas 2 semanas seguintes.

Observou-se melhora clinica da paciente 48 hs após instituição do tratamento, com redução das lesões (Figuras 6 e 7) e dores associadas, bem como redução da artralgia e febre. Constatou-se também melhora laboratorial, com redução da leucocitose (Tabela II).

Tabela II. Hemograma da paciente após 48 hs de tratamento

Hemograma	Resultados
Hemoglobina (g/dl)	12,7
Leucócitos (n ^o /mm ³)	9.600
Neutrófilos (n ^o /mm ³)	54%
Bastões (n ^o /mm ³)	2%
Linfócito (n ^o /mm ³)	29%
Monócitos (n ^o /mm ³)	5%
Eosinófilos (n ^o /mm ³)	10%
Plaquetas (no/mm ³)	338.000

A paciente evoluiu com hiperpigmentação residual das lesões em perna direita. Não apresentou recidiva das lesões. Permanece assintomática, em controle clinico e laboratorial com o Serviço de Dermatologia do HU-UFSC.



Figura 6. Observa-se regressão das lesões visualizadas na Figura 1, com redução do edema e pseudo-vesiculações



Figura 7. Percebe-se a involução central da lesão visualizada na Figura 2, resultando aspecto anular, e regressão das pseudo-vesiculações.

4. DISCUSSÃO

4.1. HISTÓRICO

A Síndrome de Sweet foi inicialmente descrita por Robert Douglas Sweet¹, em 1964, em 8 pacientes diagnosticadas pelo autor entre 1949 e 1964. Em sua descrição original todos as pacientes apresentavam o aparecimento súbito de placas cutâneas eritematosas dolorosas, em face e membros, febre, leucocitose com neutrofilia ao hemograma, e intenso infiltrado inflamatório dérmico, predominantemente por neutrófilos maduros ao exame histopatológico. Devido as características clínicas, laboratoriais e histopatológicas dos casos, denominou-se de Dermatose Neutrófila Febril Aguda esta nova entidade nosológica, ou também Síndrome de Sweet, em homenagem ao primeiro descritor da doença.

4.2. EPIDEMIOLOGIA

A Síndrome de Sweet apresenta predomínio em mulheres de meia-idade, entre 30 e 60 anos². Entretanto já foram descritos casos de ocorrência em crianças com 3 meses³ de idade e idosos de 85 anos.⁴

Há aproximadamente 400 casos descritos na literatura, sendo que quase 50% dos casos foram descritos em pacientes japoneses.⁵⁻⁷

A incidência anual não é bem conhecida, mas é relatada como sendo de 2,7 casos/10⁶ habitantes na Escócia. A variabilidade da incidência é muito grande entre os países, notando-se um predomínio maior em japoneses.

4.3. ETIOPATOGENIA

A etiologia da Síndrome de Sweet ainda permanece indefinida. Diversos ensaios laboratoriais tem sido realizados com a finalidade de elucidar possíveis agentes etiológicos.

O envolvimento do sistema imunológico tem sido apontado por diversos autores. Reações de Hipersensibilidade (RHS) do tipo I^{2,4,8} parecem fazer parte na patogenia da doença, tendo em vista as manifestações clínicas da doença e a melhora com corticosteróides. O aparecimento de lesões cutâneas semelhantes nos locais de inoculação intradérmica de *Streptococcus viridans* e *Candida albicans* sugerem a possibilidade de uma RHS tipo II^{3,9}. Isto é suportado pelo grande número de pacientes que apresentam infecção previamente à doença, geralmente infecção estreptocócica de vias aéreas superiores e/ou evidências de títulos elevados de anti-estreptolisina O (ASLO). No presente caso relatado pode-se observar tanto a presença de infecção de vias aéreas superiores, como elevação dos títulos de ASLO. As evidências de possível RHS do tipo III são controversas, pois os resultados de imunofluorescência (IMF) são variáveis, alguns demonstrando a presença^{10,13} de Imunoglobulinas e/ou Complemento, e outros ausência¹⁴⁻¹⁸ dos mesmos em fragmentos de lesões biopsiadas.

O aparecimento de lesões em local de trauma ou venopunção tem sido descritos (fenômeno de patergia)^{2,19}, bem como àqueles de ocorrência em áreas fotoexpostas ou desencadeadas pela radiação solar²⁰. Danos à epiderme ou derme parecem atuar diretamente no desencadeamento das lesões.

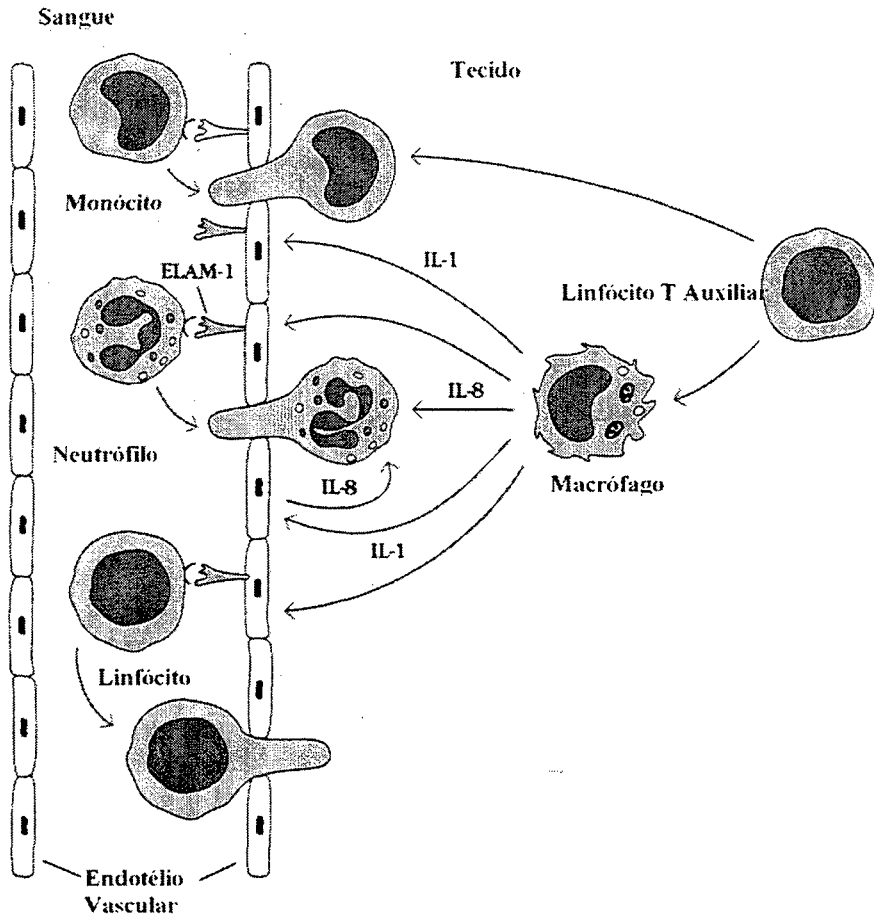
A possibilidade de participação dos neutrófilos na doença, tem sido sugerido por autores que evidenciaram a alteração da função dos mesmos, mas sem haver um consenso definitivo. Alguns ensaios "in vitro" realizados com neutrófilos tem demonstrado aumento^{17,21,22} ou redução¹¹ na quimiotaxia, bem como capacidade de fagocitose normal^{15,17} ou aumentada²².

A predisposição genética à doença tem sido questionada e pode explicar as variações de incidência entre os Países. Há apenas um estudo, realizado no Japão⁶, com identificação dos complexos de histocompatibilidade na população japonesa, demonstrando a presença do HLA-Bw54 ser um fator de risco para o desenvolvimento da doença, dada a elevada prevalência deste na população japonesa (17,9%) em comparação com brancos (0,6%) e negros (0%).

A participação de determinadas citocinas tem sido questionadas, através da associação do quadro clínico, achados laboratoriais e histopatológicos. Atualmente tem-se dado ênfase à participação da Interleucina -1 (IL-1)²²⁻²⁸, como um dos principais mediadores da doença. A IL-1 é secretada por diversas células, dentre elas os queratinócitos, melanócitos, macrófagos e linfócitos, apresenta atividade quimiotática para polimorfonucleares²⁶⁻²⁸, estimula a produção e secreção de fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF) pelos queratinócitos²⁶⁻²⁸, e acúmulo de células fagocitárias com marcador XIIIa²⁵. Logo, a possível neutrofilia e intenso infiltrado de polimorfonucleares nas lesões pode ser devido a ação da IL-1. Sabe-se também da participação da IL-1 nas reações inflamatórias agudas, como agente mediador da febre e como indutor das proteínas de fase aguda²⁹ (Figura 8). A presença de outros

marcadores, como anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (C-ANCA) ³⁰, também podem estar relacionados à patogenia da doença ou ser simplesmente um epifenômeno.

(a) Resposta Aguda Local



(b) Resposta Aguda Sistêmica

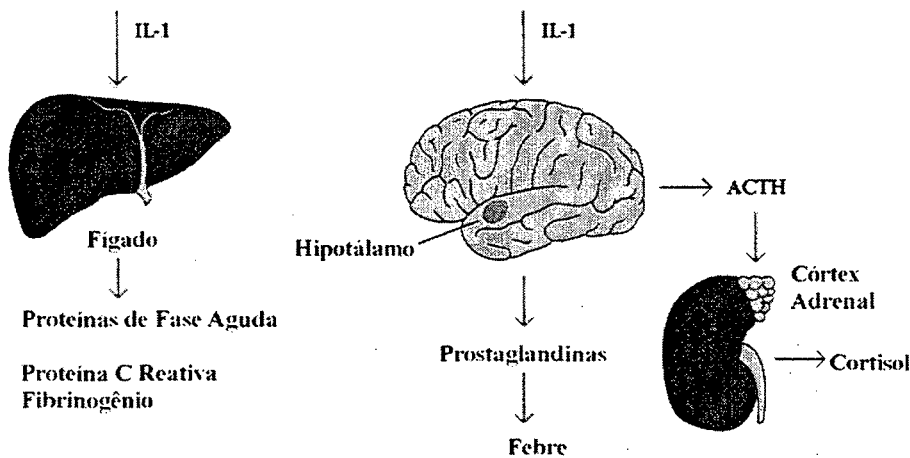


Figura 8. (a) Interação entre células inflamatórias, citocinas e moléculas de adesão. Pode-se observar a ação da Interleucina-1 (IL-1) na indução de moléculas de adesão (ELAM-1) para o neutrófilo, permitindo e facilitando a adesão e diapedese através das células endoteliais. (b) Resposta inflamatória sistêmica aguda demonstrando a participação da IL-1 na produção hepática de proteínas de fase aguda, alteração do centro vasomotor hipotalâmico induzindo febre, e estímulo para a síntese de cortisol pela adrenal.

(Modificado a partir de Kuby J. Immunology. 2nd ed. New York: W.H. Freeman and Company; 1991. p.314.)

4.4 QUADRO CLÍNICO

As lesões cutâneas caracterizam-se pelo aparecimento súbito de placas eritematosas, dolorosas, bem delimitadas, assimétricas, geralmente múltiplas, que podem ou não coalescer, apresentando em sua superfície, muitas vezes, pseudo-vesiculações. As placas geralmente assumem formato oval ou arredondado, variando entre 0,5 à 12 cm de diâmetro. Lesões menores, acneiformes, entretanto, podem ocorrer. Topograficamente há predomínio das lesões em face, região cervical e membros. Geralmente as lesões envolvem sem alterações cicatriciais, entretanto casos associados à hiperpigmentação residual e formação de milium tem sido descritos³¹.

Pode-se observar na paciente descrita, a presença de lesões características, inclusive com pseudo-vesiculações, topografia e tamanho usuais. A maioria das lesões envolveram sem alterações residuais, exceto hiperpigmentação observada em perna direita.

As alterações extra-cutâneas são diversas e variáveis (tabela III)³².

Tabela III. Manifestações extra-cutâneas da Síndrome de Sweet³²

Músculo-esqueléticas
Mialgias
Artralgias
Artrite
Renal
Proteinúria
Hematúria
Insuficiência renal
Glomerulonefrite
Ocular
Conjuntivite
Episclerite
Uveíte
Pulmonar
Infiltrado intersticial à radiografia
Alterações inflamatórias à biópsia
Hepáticas
Elevações enzimáticas
Alterações inflamatórias à biópsia

As manifestações músculo-esqueléticas são as mais comuns³³, sendo caracterizadas por artralguas, artrites e mialgias. A artrite apresenta-se de modo semelhante a Febre Reumática³³, geralmente oligoarticular, predominando em grandes articulações, principalmente joelhos, evolução migratória e assimétrica, e por último envolvendo geralmente sem deixar sequelas. Em nossa paciente pode-se observar evolução semelhante, com artralgia intensa, demonstrada pela incapacidade funcional das articulações acometidas, iniciando em punhos e evoluindo para joelho e tornozelo direitos (caráter migratório). A involução foi súbita, com melhora total 48 hs após o tratamento, não sendo observado sequelas articulares. O comprometimento renal não é incomum, e ocorre principalmente como proteinúria, sem manifestações clínicas³⁴. Casos de hematúria³⁵, glomerulonefrite³⁶ e insuficiência renal³⁷ tem sido descritos infreqüentemente. Manifestações oculares³⁸ geralmente ocorrem com hiperemia conjuntival bulbar ou peri-limbal, caracterizando a conjuntivite ou episclerite. Alterações hepáticas e pulmonares são diagnosticadas geralmente somente por exames complementares^{34,39}. A elevação dos títulos de enzimas hepáticas ou alterações inflamatórias à biópsia³⁴ ocorrem no primeiro caso, e a presença de infiltrado difuso intersticial à radiografia de tórax tem sido descrito no segundo³⁹. Outras alterações menos frequentes tem sido descritas, tais como, ulcerações oro-genitais⁴⁰ e meningite asséptica. Alterações renais, oculares, pulmonares e hepáticas não foram observadas em nossa paciente.

Inicialmente todos os casos descritos por Sweet¹ apresentavam placas eritematosas dolorosas, febre, leucocitose periférica e infiltrado neutrofilico intenso à biópsia. Entretanto, nos casos posteriormente diagnosticados, observou-se que determinadas manifestações descritas inicialmente, sobretudo febre e leucocitose periférica, nem sempre estavam presentes, e que outras alterações, principalmente as músculo-esqueléticas, eram mais freqüentemente presentes no momento do diagnóstico.

Com o objetivo de uniformizar o diagnóstico dos casos de Síndrome de Sweet, evitando falsos-positivos e falsos-negativos, Su e Liu⁴¹, propuseram a instituição de critérios diagnósticos:

Critérios Maiores:

1. Início súbito de placas ou nódulos, eritematosos ou violáceos, dolorosos;
2. Predomínio de infiltrado neutrofílico na derme, sem a presença de vasculite leucocitoclásica;

Critérios Menores:

1. Febre ou infecção prévia;
2. Concomitância de febre, artralgia, conjuntivite ou neoplasia;
3. Leucocitose;
4. Melhora do quadro com esteróides sistêmicos, mas não antibióticos.

O diagnóstico definitivo pode ser estabelecido com a presença de ambos os critérios maiores, e pelo menos de dois critérios menores.

A Síndrome de Sweet geralmente ocorre sem alterações prévias, isto é, aparentemente sem nenhum fator desencadeante. Todavia, diversas associações (Tabela IV) tem sido relatadas. Destacam-se pela maior frequência, as doenças infecciosas, sobretudo de vias aéreas superiores, bem como as neoplasias, principalmente hematológicas.

Tabela IV. Condições associadas à Síndrome de Sweet⁵²

Neoplasias	Leucemias Linfomas Síndrome mielodisplásica Câncer de mama Câncer de próstata Câncer gonadal Câncer endometrial Câncer retal
Doenças inflamatórias sistêmicas	Doença de Chron Retocolite ulcerativa <i>Bowel bypass syndrome</i> Artrite reumatóide Lupus eritematoso sistêmico Síndrome de Sjogren Síndrome de Behçet Síndrome de Dressler Pioderma gangrenoso Tireoidite subaguda Cirrose
Doenças infecciosas	Staphylococcus Streptococcus Tuberculose Histoplasmose Meningite Hepatite SIDA
Outros	Drogas Vacinações Gestação Luz UVA/UVB Nefrolitíase

4.5. EXAMES COMPLEMENTARES

Determinados exames^{31,43,51,52} (tabela V) são importantes não somente para o diagnóstico, mas também na exclusão de outras doenças clinicamente semelhantes.

Tabela V. Exames complementares e resultados na Síndrome de Sweet^{31,43,51,52}

EXAMES	RESULTADOS
Provas inflamatórias	
VHS	↑↑
Provas hepáticas	
TGO, TGP	↑↑ ou N
FA, GGT	↑↑ ou N
TAP, TTPA	N
Proteínas séricas	N
Provas renais	
Uréia, Creatinina	↑↑ ou N
Proteinúria	+ ou -
Hematúria	+ ou -
Cilindros hemáticos	+ ou -
Anticorpos	
ASLO	↑↑ ou N
FAN	NR ou R
FR	NR ou R
anti-DNAn	NR ou R
anti-SM	NR ou R
C-ANCA	NR ou R
P-ANCA	NR ou R
Complemento	
C3, C4, CH50	N

ASLO (anticorpo anti-estreptolisina); VHS (velocidade de hemossedimentação); FAN (fator anti-nuclear); FR (fator reumatóide); Proteínas séricas (totais e frações); C-ANCA e P-ANCA (anticorpos anti-citoplasma e anti-perinucleos de neutrófilos); FA (fosfatase alcalina); NR (não reagente); N (normal); ↑↑ (elevado); + (presente); - (ausente); TAP (tempo de ativação de Protrombina); TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada); TGO e TGG (transaminases oxalo e glutâmico acética)

A velocidade de hemossedimentação é o exame mais sensível^{32,42}, estando geralmente elevada. Todavia é inespecífica. As provas renais e

hepáticas geralmente são normais^{31,34}. Proteinúria³⁴ e elevação das enzimas hepáticas^{31,34} são as alterações mais comuns, respectivamente. Títulos elevados de ASLO³¹ ocorrem sobretudo nos casos de infecção de vias aéreas superiores. A presença de auto-anticorpos é variável, ocorrendo principalmente quando em associação com colagenoses^{2,5,18}. Presença de C-ANCA³⁰ parece ser o mais comum. Os níveis de complemento geralmente são normais^{31,42}.

Como pode-se observar os exames complementares da paciente relatada, a maioria encontra-se inalterada, exceto a Velocidade de Hemossedimentação e Títulos de Anticorpos Anti-estreptolisina, ambos elevados.

A radiografia de tórax apresenta em alguns casos, infiltrado intersticial difuso³⁹. Tal infiltrado apresenta semelhança histopatológica ao da pele³⁹.

4.6. HISTOPATOLOGIA E IMUNO-HISTOQUÍMICA

À Microscopia Óptica (MO) a epiderme apresenta-se geralmente inalterada^{36,43}. Entretanto em alguns casos pode-se observar a presença de acantose, espongirose e vesículas^{36,37,43}. A Membrana Basal apresenta-se íntegra^{36,43}. As maiores alterações ocorrem na derme. Observa-se um infiltrado intenso de neutrófilos maduros, perivascular, com leucocitoclasia e edema intenso em derme papilar e reticular³⁶. Os capilares apresentam-se dilatados, e algumas vezes observa-se a formação de vesículas subepidérmicas devido o edema intenso na derme. Linfócitos e histiócitos^{36,43,44} estão sempre presentes, mas em pequena quantidade. Eosinófilos são observados em alguns casos. O infiltrado inflamatório predomina em derme reticular, podendo estender-se à derme profunda, entretanto sem haver paniculite. Não há sinais de vasculite^{36,43}, isto é, nota-se ausência de necrose fibrinóide, depósito de fibrina, e infiltrado inflamatório em parede vascular, bem como ausência de extravasamento de hemácias. Basófilos e mastócitos³⁶ quando presentes, são em pequena quantidade.

Na biópsia da paciente, observam-se alterações típicas da Síndrome de Sweet. A epiderme demonstra-se inalterada, excetuando moderada acantose. A Membrana Basal não apresenta alterações. As principais alterações ocorrem na derme, com infiltrado neutrofílico de localização típica, ausência de vasculite, e presença de poucos mononucleares.

Os estudos imuno-histoquímicos tem demonstrado ausência de imunocomplexos circulantes³⁶, e a presença de imunorreagentes (imunoglobulinas e/ou complemento) em fragmentos teciduais tem sido demonstrada¹⁰⁻¹³ em alguns estudos, mas ausentes¹⁴⁻¹⁸ em outros. A imuno-histoquímica não foi realizada em nosso estudo devido incapacidade técnica

4.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CLÍNICO

Diversas doenças^{32,33} (tabela VI), infecciosas e inflamatórias, eritemas reacionais, vasculites, neoplasias e outras alterações devem ser consideradas no momento do diagnóstico da Síndrome de Sweet, pois o tratamento e o prognóstico do paciente variam de acordo com o diagnóstico realizado.

Tabela VI. Diagnóstico diferencial clínico da Síndrome de Sweet^{32,33}

Doenças inflamatórias/infecciosas
Pioderma gangrenoso
Paniculite
Linfangite
Tromboflebite
Celulite
Erisipela
Sepse
Tuberculose cutânea
Hanseníase
Micoses profundas
Exantemas virais
Doenças sistêmicas
Doença de Behçet
Febre do Mediterrâneo
Lupus eritematoso
Dermatomiosite
Bowel bypass syndrome
Eritemas reativos
Urticária
Eritema nodoso
Eritema multiforme
Vasculites
Eritema elevatum diutinum
Poliarterite nodosa
Vasculites leucocitoclásicas
Neoplasias
Linfoma
Cloroma
Leucemia cutis
Metástases cutâneas
Outros
Farmacodermias
Granuloma facial

Doenças infecciosas devem ser excluídas por corantes adequados e culturas de fragmentos biopsiados. Destaca-se também a importância da exclusão de lesões neoplásicas, sobretudo metastáticas, que geralmente apresentam histologia semelhante à da neoplasia primária. Determinadas doenças, como o pioderma gangrenoso não-ulcerado e a "bowel bypass syndrome" podem apresentar incapacidade clínica e patológica⁴⁵ de distinção.

4.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HISTOPATOLÓGICO

Como componente das dermatoses neutrofilicas, outras doenças caracterizadas por infiltrado neutrofilico³³ (tabela VII) devem ser consideradas e excluídas. Todavia outras alterações presentes à Microscopia Optica e/ou características clinicas, geralmente permitem fácil distinção das demais doenças.

Tabela VII. Diagnóstico diferencial histopatológico da Síndrome de Sweet³³

Eritema elevatum diutinum
Granuloma facial
Bromoderma
Celulite
Vasculite leucitoclásica
Pioderma gangrenoso
Psoríase pustular
Gonocococemia
Síndrome de Behçet
<i>Bowel bypass syndrome</i>
Erisipela
Poliarterite nodosa
Púrpura de Henoch-Scholein
Síndrome da alça cega
Pustulose subcórnea de Snnedon-Wilkinson

4.9. DIAGNÓSTICO

Geralmente o diagnóstico da Síndrome de Sweet não apresenta dificuldades. O aparecimento súbito de placas eritematosas dolorosas deve sempre ser suspeito da doença. A biópsia das lesões são fundamentais. Os exames laboratoriais e demais exames complementares são úteis na exclusão de outras doenças. Pode-se também fundamentar o diagnóstico nos critérios propostos por Su e Liu⁴¹.

O diagnóstico de Síndrome de Sweet em nossa paciente, excetuando a raridade da mesma, não apresentou dificuldades, pois ocorreu em paciente do sexo feminino, com idade dentro da faixa etária descrita, história prévia de infecção de vias aéreas superiores, lesões cutâneas e manifestações extra-cutâneas características. Os exames laboratoriais e a histopatologia também apresentaram alterações típicas, ajudando na confirmação do diagnóstico, e exclusão de doenças semelhantes.

Cabe ressaltar que todos os critérios de Su e Liu⁴¹ estavam presentes, facilitando o diagnóstico.

4.10. TRATAMENTO

O uso de corticosteróides para o tratamento da Síndrome de Sweet é a terapia padrão-ouro até os dias de hoje^{2,14,32,33}. Geralmente empregam-se corticosteróides de administração oral, como a prednisona, em doses variado entre 40 e 60 mg por dia³³. A manutenção da dose inicial deve ocorrer por 2 à 4 semanas, com regressão gradativa da dose^{14,19,32,33}. As principais manifestações da síndrome, isto é, lesões cutâneas, febre, alterações músculo-esqueléticas e leucocitose periférica, apresentam melhora em 48-72 hs após instituição do tratamento^{32,33,38}. Todavia deve-se manter as doses iniciais por algumas semanas, devido a maior recorrência nos pacientes tratados por curto período de tempo.

A instituição de corticoterapia com prednisona para nossa paciente ocorreu como descrito acima, não havendo contra-indicações para a mesma.

Diversas drogas tem sido empregadas no tratamento, como dapsona¹⁷, AAS²², prometazina¹⁸, sulfato ferroso¹⁸, eritromicina⁴⁶, clofazimina⁴, indometacina¹⁷ e colchicina⁴⁷. Todavia os resultados são controversos.

Os antibióticos não apresentam melhora do quadro^{4,22,34,38}.

O uso das drogas conforme a avaliação da migração leucocitária tem sido descrito na literatura, como emprego da colchicina¹⁷ em pacientes com migração leucocitária elevada ou o uso de iodeto de potássio⁴² em pacientes com migração leucocitária diminuída, principalmente nos casos de contra-indicação dos corticosteróides.

4.11. SÍNDROME DE SWEET E NEOPLASIAS

Há diversos casos de Síndrome de Sweet descritos na literatura em associação com neoplasias. A incidência de neoplasias em pacientes com Síndrome de Sweet varia entre 10 e 20%^{4,32,34,48,51} dos casos. A maioria das neoplasias são hematológicas, representando 85% do total^{32,34,48,51}. Destas predomina a leucemia mielóide aguda (LMA)^{32,34,48,51}, com aproximadamente 40% dos casos, seguido de linfomas, S. mielodisplásica, leucemia mielóide crônica e outras menos comuns. As neoplasias sólidas representam 15% do total^{19,32,51}, sendo representadas principalmente pelos tumores genito-urinários (65% dos casos). Dos casos descritos na literatura, 2/3 destes tiveram as neoplasias diagnosticadas previamente ou no momento da investigação dos pacientes com suspeita de Síndrome de Sweet^{32,51}. Tendo em vista este fato, diversos autores classificam a Síndrome de Swet dentro do grupo de Síndromes paraneoplásicas^{49,50}.

As manifestações extra-cutâneas, isto é, pirexia, alterações músculo-esqueléticas, oculares, renais e hepáticas, são semelhantes à da Síndrome de Sweet idiopática^{32,51}. As diferenças ocorrem entre as lesões cutâneas e exames laboratoriais. As lesões cutâneas geralmente são mais extensas e intensas, com formação de bolhas e ulcerações^{32,51}. Ocorrem com maior frequência em tronco e MMII^{32,51}. Apresentam-se mais frequentemente com úlceras orais^{32,34,48}. A recorrência é maior. Em exames laboratoriais nota-se frequentemente a ausência de neutrofilia, bem como a presença de anemia e alterações na contagem plaquetária³². Tal fato pode estar associado à doença de base, uma vez que, a maioria das neoplasias pertecem ao grupo das leucemias. Pode também ser devido à quimioterapia, ou menos provavelmente um epifenômeno. Entretanto os mecanismos pelo qual ocorrem as citopenias e/ou ausência de neutrofilia são ainda especulativos.

O tratamento é semelhante aos casos idiopáticos, e observa-se ótima resposta à terapêutica com corticosteróides sistêmicos, independentemente da neoplasia associada^{32,51}.

4.12. SÍNDROME DE SWEET E GRAVIDEZ

Ao todo quatro casos de Síndrome de Sweet foram descritos em gestantes⁵²⁻⁵⁵. As manifestações cutâneas e extra-cutâneas são semelhantes à forma idiopática. Topograficamente há predomínio das placas em região cervical⁵². O início das lesões ocorrem no 1º ou 2º trimestre⁵². Não há casos relatados no 3º trimestre⁵². A ocorrência foi relatada em primíparas e múltiparas⁵².

O tratamento é semelhante a forma idiopática, sendo relatada a resolução espontânea em 50% dos casos⁵².

O prognóstico para os filhos é bom, não havendo anormalidades associadas aos mesmos⁵².

O diagnóstico diferencial clínico deve-se fazer principalmente entre as dermatoses gestacionais, sobretudo herpes gestacional, impetigo gestacional, placas e pápulas urticariformes pruriginosas da gravidez.

5. CONCLUSÕES

Os pacientes com aparecimento súbito de placas eritematosas, dolorosas, sem fatores desencadeantes, devem ser investigados quanto à possibilidade de Síndrome de Sweet, especialmente na ocorrência de outros sinais e sintomas que aumentem a probabilidade do diagnóstico, como febre e manifestações músculo-esqueléticas. Os critérios estabelecidos por Liu e Su, em 1986, podem auxiliar no diagnóstico da doença. O estudo histopatológico é indispensável para o diagnóstico.

Os corticosteróides sistêmicos são o tratamento de escolha na atualidade.

O prognóstico dos pacientes com Síndrome de Sweet geralmente é bom, havendo remissão dos sinais e sintomas rapidamente após instituição do tratamento com corticoterapia sistêmica, ou espontaneamente em 1 à 3 meses. A recorrência ocorre em até 30% dos casos idiopáticos, principalmente nos tratamentos de curto período de tempo.

Apesar de poucos casos descritos, a Síndrome de Sweet associada à gestação, aparentemente não apresenta diferenças do quadro clínico, e sobretudo da morbi-mortalidade materna.

Deve-se considerar a possibilidade de neoplasias em pacientes com Síndrome de Sweet, sobretudo quando as lesões cutâneas forem extensas e intensas, presença de úlceras orais, topografia das lesões não usuais, episódios recorrentes da doença, citopenias e células imaturas no hemograma.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sweet RD. An acute febrile dermatosis. *Br J Dermatol* 1964; 76:349-356.
2. Greer KE, Cooper PH. Sweet's Syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *Clin Rheum Dis* 1982; 8:427-41.
3. Itami S, Nishioka K: Sweet's Syndrome in infancy. *Br J Dermatol* 1980; 103:449-51.
4. Saxe N, Gordon W. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome): four case reports. *S Afr Med J* 1978; 53:253-56.
5. Misoguchi M, Chikakane K, Goh K et al. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome) in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1987; 116:727-34.
6. Misoguchi M, Kazumes M, Mochizuki M et al. Human leukocyte antigen in Sweet's Syndrome and its relationship to Behçet's disease. *Arch Dermatol* 1988; 124:1064-73.
7. Von Den Dreish P, Gomez RS, Kieswette F et al. Sweet's Syndrome: clinical spectrum and associated conditions. *Cutis* 1989; 44:193-200.
8. Spatz SA. Erythema nodosum in Sweet's Syndrome. *Cutis* 1985; 35:327-30.
9. Petrozzi JW, Warthan TL. Sweet's Syndrome: unique local response to streptococcal antigen. *Cutis* 1976; 17:267-72.

10. Maekawa Y, Kageshite T, Nagata T. A case of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome). *J Dermatol* 1984; 11:560-64.
11. Nunzi E, Crovato F, Dallegri F, Patrone F, Cormane RH. Immunopathological studies on a case of Sweet's Syndrome. *Dermatologica* 1981; 163:393-400
12. Mackie RM. Sweet's Syndrome. *Dermatologica* 1974; 149:69-73.
13. Hoffman C, Braun-Falco D, Petzoldt D. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome). *Dtsch Med Wochenschr* 1976; 101:1113-18.
14. Stores JS, Nesbitt LT Jr, Galen WK, DeLeo VA. Sweet's Syndrome. *Int J Dermatol* 1983; 22:8-12.
15. Trentham DE, Masi AT, Bale GF. Arthritis with an inflammatory dermatosis resembling Sweet's Syndrome. *Am J Med* 1976; 61:424-32.
16. Braerman IM. Skin signs of systemic disease. Philadelphia WB Saunders 1981; 176-96.
17. Aram H. . Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome): response to Dapsone. *Arch Dermatol* 1984; 120:245-47.
18. Prytowsky SD, Fye KH, Goette KD, Daniels TE. . Acute febrile neutrophilic dermatosis associated with Sjogren's Syndrome. *Arch Dermatol* 1978; 114:1234-35.

19. Greer KE, Pruitt JL, Bishop GF. . Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome). *Arch Dermatol* 1975; 111:1463-75.
20. Horio T. Photoaggravation of . acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome). *J Dermatol* 1985; 12:191-94.
21. Oserof AR, Alder L, Mallory M et al. Neutrophil abnormalities in a patient with . Sweet's Syndrome. *J Invest Dermatol* 1981; 76:331.
22. Kaplan SS, Wechsler HL, Basford RE et al. Increased plasma chemoattractant in Sweet's Syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12:1013-21.
23. Von Den Driesch P, Simon M Jr, Schlegel R et al. Impairment of granulocyte functions in Sweet's Syndrome. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1982; 72:109-11.
24. Goin JJ. Is the pathogenesis of Sweet's Syndrome mediated by interleukin-1? *Br J Dermatol* 1987; 116:282-83.
25. Ross RS, Cevio R, Camp RD. Factor XIII and cells in Sweet's Syndrome: the role of interleukin-1. *Br J Dermatol* 1992; 126:201
26. Luger TA, Schwartz T. Evidence for an epidermal cytokine network. *J Invest Dermatol* 1990; 95:1005-45.
27. Van Damme J, Openakker G. Interaction of interferons with skin reactive cytokines: from interleukin-1 to interleukin-8. *J Invest Dermatol* 1990; 95:905-35
28. Camp RDR, Fincham NJ, Ross JS. Leukocyte chemoattractant cytokines of the epidermis. *J Invest Dermatol* 1990; 95:1085-105.

29. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* 1984; 311:1413-18.
30. Van Der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: a tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegner's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1:425-29.
31. Kemmet D, Hunter JAA. Sweet's Syndrome: a clinicopathological review of twenty-nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:503-7.
32. Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R. Malignancy-associated Sweet's Syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol* 1988; 6:1887-97.
33. Moretard LW, Brick JE, Kovachi RE et al. . Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome): a review of the literature with emphasis on musculoskeletal manifestations. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1988; 17(3):143-55.
34. Matta M, Malk J, Tabet E et al. . Sweet's Syndrome: systemic associations. *Cutis* 1973; 12:561-65.
35. Vestey JP, Judge M: Sweet's Syndrome and non-Hodgkins lymphom: the first report of this association. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; 65:564-66.
36. Going JJ, Goin SM, Myskow MW et al. Sweet's Syndrome: Histological and Immunohistochemical study of 15 cases. *J Clin Pathol* 1987; 40:175-9.
37. Behm FG, Kay S, Aportela R: febrile neutrophilic dermatosis associated with acute leukemia. *Am J Clin Pathol* 1981; 76:344-7.

38. Gunawardena DA, Gunawardena KA, Retnayaka RMRS et al. The clinical spectrum of . Sweet's Syndrome: a report of 18 cases. *Br J Dermatol* 1975; 92:363-73.
39. Lazarus AA, McMillan M, Miramadi A. Pulmonary involvement in Sweet's Syndrome. Preleukemic and leukemic phases of acute myelogenous leukemia. *Chest* 1986; 90:922-4.
40. Driban NE, Alvarez MA. Oral manifestations of Sweet's Syndrome. *Deramtologica* 1984; 169:102-3.
41. Su WP, Liu HH. Diagnostic criteria for Sweet's Syndrome. *Cutis* 1986; 37:167-74.
42. Leibovici V, Matzner Y, Lijovetzky G. Sweet's Syndrome. *Int J Dermatol* 1987; 26(3):178-80.
43. Jordan HF. Acute febrile neutrophilic deramntosis: a histopathological study of 37 patients and a review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1989; 2:99-111.
44. Delabie J, De Wolf-Peters C, Moren M et al. Histiocytes in Sweet's Syndrome. *Br J Dermatol* 1991; 124:348-53.
45. Callen JP. . Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome) and the related conditions of "bowell bypass" syndrome and bullous pyoderma gangrenosum. *Dermatol Clin* 1985; 3:153-63.

46. Wittle CH, Beck GA, Champion RH. Recurrent neutrophilic dermatosis of the face: a variant of Sweet's Syndrome. *Br J Dermatol* 1968; 80:806-10.
47. Harms M, Saurat H. Syndrome de Sweet. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110:461-8.
48. Cooper PH, Innes DJ Jr, Greer KE. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome) and myeloproliferative disorders. *Cancer* 1983; 51:1518-26.
49. Cohen PR. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Am Fam Physician* 1994; 50(6):1273-82.
50. McLean DI. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Arch Dermatol* 1986; 122:765-7.
51. Cohen PR, Kurzrock. Sweet's syndrome and malignancy. *Am J Med* 1987; 82:1220-6.
52. Cohen PR. Pregnancy-associated Sweet's syndrome: world literature review. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1993; 48(10):584-7.
53. Noguera X, Blaustein A, Morgas JM. Un caso especial de síndrome de Sweet. *Actas Dermo-Sifilográficas* 1983; 74:352.
54. Saxeno U, Ramesh V, Misra RS. Sweet's syndrome in pregnancy. *Deramtologica* 1988; 20:177.
55. Kemmet D, Gawkrodger DJ, Hunter JAA. Sweet's syndrome in pregnancy. *Dermatologica* 1990; 179:218.

RESUMO

Síndrome de Sweet (Dermatose Neutrófila Febril Aguda)

Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina

Autor: Alexandre Bortoli Machado

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Sweet ou dermatose neutrófila febril aguda, foi inicialmente descrita por Robert D. Sweet em 1964. Desde então cerca de 400 casos tem sido relatados na literatura.

OBJETIVOS: Relatar um caso de Síndrome de Sweet, diagnosticado e tratado pelo Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, e realizar revisão bibliográfica do assunto.

RELATO DE CASO: Paciente do sexo feminino, 45 anos, desenvolveu placas eritematosas dolorosas em membros e dorso, acompanhado de febre de 39° C e artralgias. Apresentava exames complementares normais, exceto leucocitose com desvio à esquerda, velocidade de hemossedimentação e título de anticorpo anti-estreptolisina elevados. O exame histopatológico demonstrou infiltrado neutrófilo perivascular predominando em derme reticular. Diagnosticou-se Síndrome de Sweet, e realizou-se tratamento com prednisona, havendo melhora clínica e laboratorial.

DISCUSSÃO: Casos associados a doenças infecciosas e neoplásicas tem sido descritos frequentemente. Entretanto a maioria dos casos é idiopática. Os exames complementares, com exceção do hemograma e provas inflamatórias, geralmente estão inalterados. A histopatologia demonstra basicamente infiltrado neutrófilo perivascular em derme reticular. O diagnóstico diferencial clínico e histológico é variado. O diagnóstico pode ser auxiliado pelos critérios de Su e Liu. O tratamento é realizado fundamentalmente com esteróides sistêmicos.

CONCLUSÃO: A Síndrome de Sweet tem sido diagnosticada com maior frequência desde sua descrição inicial. Geralmente apresenta um curso autolimitado, respondendo bem ao tratamento com corticosteróides sistêmicos. Entretanto deve-se excluir a presença de outras condições associadas à doença, sobretudo neoplasias.

SUMMARY

Sweet's Syndrome (Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis)

Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina
Autor: Alexandre Bortoli Machado

INTRODUCTION: Sweet's Syndrome or acute neutrophilic dermatosis was initially described by Dr. Robert D. Sweet in 1964. Since then approximately 400 cases have been described in the literature.

OBJECTIVES: Describe a case of Sweet's Syndrome diagnosed and treated at the Hospital Universitário of Universidade Federal de Santa Catarina, and review the literature.

CASE REPORT: A 45-year-old female patient developed erythematous plaques on her lower limbs and back with fever up to 39° C and arthralgia. She showed no laboratory abnormalities, but peripheral blood leukocytosis with left shift, elevated erythrocyte sedimentation rate and antistreptolysin O titer. Histology showed a perivascular neutrophilic infiltrate mainly in the upper dermis. It was diagnosed Sweet's Syndrome. Lesions and laboratory abnormalities improved after oral steroid therapy was instituted.

DISCUSSION: Cases related to infectious diseases and neoplasias have been described. Although most cases are idiopathic. Laboratory findings usually have no abnormalities, with the exception of blood cell counts and inflammatory tests. Histology shows basically a perivascular neutrophilic infiltrate throughout the upper dermis. Histological and clinical differential diagnosis with a diverse group of disorders should be considered. Su and Liu criteria could help establishing the diagnosis. Therapy with systemic steroids is the main treatment.

CONCLUSION: Sweet's Syndrome have been diagnosed with increasing frequency since its initial description. Usually it is a benign disorder, relieving with systemic steroid therapy. However, associated diseases should be excluded, most of all malignancies.

**TCC
UFSC
CM
0383**

N.Cham. TCC UFSC CM 0383

Autor: Machado, Alexandre

Título: Síndrome de Sweet..



972805591

Ac. 253532

Ex.1

Ex.1 UFSC BSGCCSM