

Síndrome de Sweet associada à policitemia vera*

Sweet's syndrome associated with polycythemia vera

Ângela Puccini Moreira¹
Neide Kalil Gaspar³
Enoi Aparecida Guedes Vilar⁵

Flávia Feijó de Souza²
Ada Lobato Quattrino⁴

Resumo: A síndrome de Sweet pode estar associada a malignidades hematológicas, principalmente, à leucemia mieloide aguda, porém existem poucos relatos demonstrando a associação com a policitemia vera. Relata-se o caso de doente do sexo masculino, de 65 anos, portador de policitemia vera, que evoluiu com aparecimento de síndrome de Sweet na sua forma paraneoplásica.

Palavras-chave: Fator estimulador de colônias de granulócitos; Macrófagos; Policitemia vera; Síndrome de Sweet

Abstract: Sweet's syndrome may be associated with hematological malignancies, particularly with acute myelogenous leukemia, but there are few reports of its association with polycythemia vera. We describe the case of a 65-year-old male patient, diagnosed with polycythemia vera, which developed into paraneoplastic Sweet's syndrome.

Keywords: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; Macrophages; Polycythemia vera; Sweet's syndrome

INTRODUÇÃO

A policitemia vera (PV) é desordem clonal de células progenitoras multipotentes da medula óssea, caracterizada por hiperplasia das linhagens de células hematopoiéticas e por aumento da massa eritrocitária, leucocitose e trombocitose. As manifestações clínicas são variadas; sua terapêutica é direcionada para a redução de volume e viscosidade sanguíneos e do número de plaquetas, por meio de flebotomia, administração de fósforo radioativo e outros agentes quimioterápicos. Alguns casos podem evoluir para leucemia mieloide aguda e mielofibrose.¹

Descrita, originalmente, por Robert Douglas Sweet, em 1964,² a síndrome de Sweet (SS) é doença rara, de etiologia desconhecida, com surgimento súbito de placas ou nódulos eritematodolorosos, especialmente, na face, pescoço e extremidades superiores, associados a febre e leucocitose neutrofílica. Predomina em mulheres, entre 30 e 50 anos, sem pre-

dileção racial. Pode ser classificada em cinco grupos: idiopático ou clássico, parainflamatório, paraneoplásico, associado à gestação e secundário a drogas. Corticoides sistêmicos são a terapêutica de escolha e determinam rápida resposta clínica.^{3,5}

A SS pode estar associada a malignidades em 20% dos casos,^{3,6} em especial, a leucemia mieloide aguda. Existem poucos relatos de associação com a policitemia vera. Relata-se o caso de doente do sexo masculino, de 65 anos, portador de PV, que evoluiu com aparecimento de lesões cutâneas compatíveis com SS na sua forma paraneoplásica.

RELATO DO CASO

Homem de 65 anos, branco, deu entrada no serviço de dermatologia relatando, há um ano, episódios recorrentes de lesões papulosas, pequenas e avermelhadas nas mãos, que evoluíam com bolhas

Recebido em 19.05.2008.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 31.07.09.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Pós-graduanda do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

² Pós-graduanda do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

³ Professora titular e chefe do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

⁴ Professora adjunta do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

⁵ Professora adjunta do Serviço de Dermatopatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

dolorosas, sempre acompanhadas de febre de 38°C. A revisão dos sistemas foi normal, sem evidências de linfadenomegalias ou organomegalias. Ao exame, havia lesões bolhosas de conteúdo seropurulento, variando de 0,5cm a 2,0cm, circundadas por eritema, localizadas nas palmas e na falange distal do quarto quirodáctilo esquerdo (Figuras 1 e 2); lesões purpúricas encimadas por pequenas pústulas, medindo cerca de 0cm e localizadas no dorso dos pés (Figura 3). As mucosas estavam poupadas.

Foram levantadas as hipóteses diagnósticas de SS e vasculite. Os exames laboratoriais demonstraram hematócrito de 40,5%, 4.400 leucócitos (com contagem de neutrófilos normal), 14.2000 plaquetas e velocidade de hemossedimentação de 50mm/h. Realizaram-se os seguintes exames: função hepática, eletrólitos, creatinina, ureia, urina, radiografia simples de tórax e ultrassom abdominal, com resultados dentro do limite da normalidade. A biópsia da pele mostrou edema da derme papilar, denso infiltrado de neutrófilos na derme, dissociando fibras colágenas; leucocito-



FIGURA 1: Lesões bolhosas nas palmas e na falange distal do 4º quirodáctilo esquerdo e pápulas enegrecidas nas palmas e nas falanges distais do 1º e 3º quirodáctilos direitos



FIGURA 2: Conteúdo seropurulento da lesão bolhosa

clasia e extravasamento de hemácias estavam presentes, confirmando o diagnóstico da SS (Figura 4). Com o início da administração de prednisona (0,5mg/kg/dia), houve resposta imediata e clareamento completo das lesões em um mês. Não se observaram recidivas durante um ano de acompanhamento.

O diagnóstico da PV havia sido feito há dois anos, durante a investigação de emagrecimento e pleto facial, com hematócrito de 51,2%, hemoglobina de 17,8g/dl, 16.200 leucócitos e 476.000 plaquetas. Desde então, ministrou-se hidroxiureia oral (500mg/dia) e fizeram-se duas flebotomias com o objetivo de manter o hematócrito menor que 45%, com controle do quadro.

DISCUSSÃO

A SS está relacionada a neoplasias em 20% dos casos,^{3,6} sendo que 85% destes estão relacionados a transtornos hematológicos e 15%, a tumores sólidos. Em relação às neoplasias hematológicas, é mais frequentemente observada a leucemia mieloide aguda; quanto aos tumores sólidos, 2/3 correspondem a carcinomas do trato geniturinário.³

A forma paraneoplásica da SS acomete igualmente homens e mulheres com idades entre 60 e 70 anos, diferentemente da forma clássica. As manifestações clínicas podem ser mais graves e atípicas do que nesta, com presença de pústulas, bolhas, úlceras e púrpuras. Além da localização habitual, distribuem-se, também, nos membros inferiores, tronco e dorso. Manifestações extracutâneas e acometimento da mucosa oral podem se desenvolver. As recorrências clínicas são frequentes e concomitantes com as recidivas tumorais. O achado laboratorial de anemia, a contagem anormal de plaquetas e a ausência de leucocitose neutrofílica refletem a história natural da neoplasia hematológica de base ou do tratamento quimioterápico. A presença e recorrência das bolhas hemorrágicas e das lesões purpúricas, bem como as alterações laboratoriais, chamaram a atenção das autoras para associação com doença de base.^{3,6,7}

Apenas sete casos de associação entre a PV e a SS foram relatados na literatura.⁶⁻¹² Em cinco deles, a PV antecedeu o início da SS em 2 a 18 anos e, em dois, as lesões cutâneas ocorreram de forma intermitente, 4 a 13 anos antes do início da desordem hematológica.⁶⁻⁸ A progressão para mielofibrose foi relatada em dois casos^{8,9} e, para leucemia mieloide aguda, em apenas um.¹⁰ Nos demais pacientes, não se observou progressão ou transformação para estágios mais agressivos. No caso descrito, a PV precedeu a SS em dois anos, sem concomitância com a progressão da desordem hematológica. O paciente está sendo acompanhado rigorosamente, uma vez que a recorrência das lesões cutâneas é sinal de mau prognóstico, pela pos-



FIGURA 3: Lesões purpúricas encimadas por pequenas pústulas localizadas no dorso dos pés

sibilidade de decorrer da progressão ou recaída da enfermidade de base.

A fisiopatogenia pela qual a SS está relacionada à PV é desconhecida.^{6,7} Sabe-se que a SS apresenta elevados níveis do fator estimulador da colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). O GM-CSF é responsável por estimular a proliferação das células-tronco de linhagem hematopoiética, bem como promover quimiotaxia dessas células e a diferenciação e sobrevivência da linhagem neutrofílica e macrófagica.¹³ Giasuddin et al.⁴ sugeriram que a patogênese da SS seria, provavelmente, mediada por citocinas Th1 e que existiria uma produção aumentada da interleucina-1 (IL-1), responsável por estimular o macrófago a secretar aquele fator estimulador. Quanto à PV, acredita-se que um clone neoplásico derivado das células-tronco dê origem a progenitores da linhagem eritroide, capaz de se proliferar na presença de quantidades ínfimas de eritropoetina.¹ Oehler et al.¹⁴ demonstraram, *in vitro*, que a interleucina-10 (IL-10) pode inibir, por meio da supressão do GM-CSF, o crescimento de colônias de granulócitos e macrófagos, como também o de células progenitoras eritroides. Geissler et al.¹ sugeriram que a IL-10 pode ser considerada um recurso terapêutico para suprimir a produção excessiva de hemácias na PV, caso o GM-CSF seja considerado responsável pela expansão clonal celular nessa doença. A produção de IL-10 na pele é estimulada pela exposição à radiação ultravioleta. Stoebner et al.¹⁵ mostraram que uma única exposição à radiação ultravioleta em doses suberitematosas é capaz de induzir a produção de IL-10 por células T na pele humana. Seria a exposição à radiação ultravioleta um possível tratamento coadjuvante para a policitemia vera e a síndrome de Sweet?

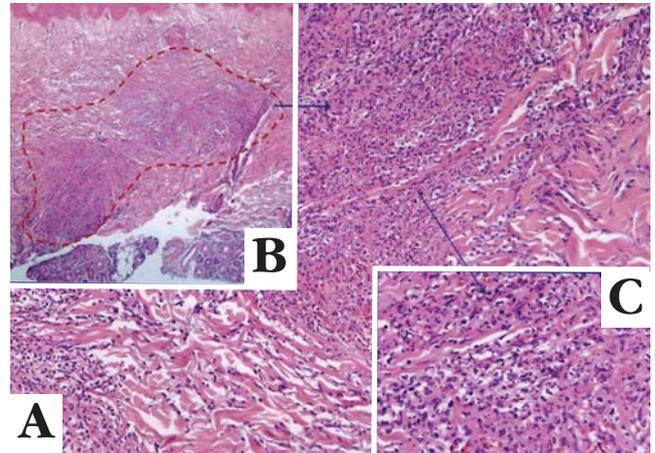


FIGURA 4: A. Síndrome de Sweet (H&E, 40x); B. A derme contém denso infiltrado inflamatório intersticial (H&E, 100x); C: Infiltrado constituído por neutrófilos com leucocitoclasia e extravasamento de hemácias (H&E, 400x)

Mediante os dados expostos, acredita-se que, provavelmente, a associação da SS com a PV represente uma anormalidade nos fatores responsáveis pelo controle da proliferação celular em indivíduos suscetíveis e o principal mecanismo para explicar a associação entre essas duas patologias seria o GM-CSF liberado por células tumorais ou histiócitos infiltrantes ou, ainda, por células epidérmicas estimuladas.

Aspecto interessante é a ocorrência da SS relatada por Awan et al.⁵ em paciente com intensa neutropenia, embora agregados neutrofílicos sejam encontrados na derme desses pacientes. Tais aspectos sugerem que a presença desses infiltrados não seja, obrigatoriamente, de origem medular e que eles possam ocorrer sob duas condições: a primeira, que células multipotentes, residentes no território cutâneo, possam se desenvolver em linhagem neutrofílica; a segunda, mais aceitável, é que, durante a ativação de células cutâneas em uma reação inflamatória, haja produção de GM-CSF, com requisição de células multipotentes medulares que se diferenciam no território cutâneo. Se confirmada essa hipótese, sugere-se que pacientes portadores de SS devam ser tratados, por longo tempo, com corticoides sistêmicos, visando à supressão da requisição de células medulares multipotentes e possibilitando maior estabilidade medular.

Relata-se mais um caso de SS associada à PV, enfatizando-se a importância da investigação rotineira de malignidades, em especial, hematológicas. Nos pacientes com distúrbios mieloproliferativos, a SS pode significar prognóstico desfavorável, necessitando de um acompanhamento rigoroso, em vista da possibilidade de conversão para leucemia mieloide aguda. □

REFERÊNCIAS

1. Geissler K, Öhler L, Födinger M, Kabrna E, Kollars M, Skoupy S et al. Interleukin-10 inhibits erythropoietin-independent growth of erythroid burst in patients with polycythemia vera. *Blood*. 1998;92:1967-72.
2. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol*. 1964;76:349-56.
3. Franco M, Giusti C, Malieni D, Ferrario D, Galimberti G, Parra IH et al. Síndrome de Sweet associada a neoplasias. *An Bras Dermatol*. 2006;81:473-82.
4. Giasuddin AS, El-Orfi AH, Ziu MM, El-Barnawi NY. Sweet's syndrome: is the pathogenesis mediated by helper T cell type 1 cytokines? *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:940-3.
5. Awan F, Hamadani M, Devine S. Paraneoplastic Sweet's syndrome and the pathergy phenomenon. *Ann Hematol*. 2007;86:613-4.
6. Vázquez MG, Sánchez-Aguilar D, Peteiro C, Toribio J. Sweet's syndrome and polycythemia vera. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:382-3.
7. Wong GAE, Guerin DM, Parslew R. Sweet's syndrome and polycythemia rubra vera. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:296-8.
8. Grob JJ, Mege JL, Prax AM, Bonerandi JJ. Disseminated pustular dermatosis in polycythemia vera. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:1212-8.
9. Singh M, Kaur S. Sweet's syndrome and polycythemia vera. *Br Med J*. 1985;291:1542.
10. Horan MP, Remond J, Gehle D, Dabe IB, Fort SL. Postpolycythemic myeloid metaplasia, Sweet's syndrome and acute myeloid leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16:458-62.
11. Furukawa T, Takahashi M, Shimada H, Moriyama Y, Shibata A, Katsumi S. Polycythemia vera with Sweet's syndrome. *Clin Lab Haematol*. 1989;11:67-70.
12. Cox NH, Leggat H. Sweet's syndrome associated with polycythemia rubra vera. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:1171-2.
13. White JM, Mufti GJ, Salisbury JR, du Vivier AW. Cutaneous manifestations of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:206-7.
14. Oehler L, Kollars M, Bohle B, Berer A, Reiter E, Lechner K et al. Interleukin-10 inhibits burst-forming unit-erythroid growth by suppression of endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production from T cells. *Exp Hematol*. 1999;27:217-23.
15. Stoebner PE, Rahmoun M, Ferrand C, Meunier L, Yssel H, Pène J. A single sub-erythematous exposure of solar-stimulated radiation on the elicitation phase of contact hypersensitivity induces IL-10-producing T regulatory cell in human skin. *Exp Dermatol*. 2006;15:615-24.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Ângela Puccini Moreira
Rua Senador Vergueiro, 238 – Ap. 914
Flamengo
22230 001 Rio de Janeiro – RJ – Brasil
Tel.:/Fax: 21 8111 0355
e-mail: angelapuccini@bol.com.br

Como citar este artigo / *How to cite this article*: Moreira AP, Souza FF, Gaspar NK, Quattrino AL, Vilar EAG. Síndrome de Sweet associada à policitemia vera. *An Bras Dermatol*. 2009;84(6):663-6.