

Síndrome de Sweet: estudo de 23 casos^{*}

Sweet's syndrome: a study of 23 cases

Adma Silva de Lima Wojcik¹
Jesus Rodriguez Santamaría³

Fátima Satomi Nishimori²

Resumo: FUNDAMENTOS: A síndrome de Sweet (SS) é uma doença rara, caracterizada por lesões cutâneas eritematovioláceas dolorosas, febre, leucocitose com neutrofilia e derme com infiltrado inflamatório neutrofílico denso à histologia. Apresenta excelente resposta à corticoterapia.

OBJETIVOS: Avaliar os casos de SS em hospital universitário, identificando as características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas e compará-las com os dados da literatura.

MÉTODOS: Realizou-se estudo epidemiológico, retrospectivo, mediante revisão de prontuários. Identificaram-se 23 pacientes que preencheram os critérios diagnósticos para a doença no período de março de 1995 a julho de 2009. Coletaram-se dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes, tais como: localização das lesões, presença de manifestações cutâneas e extracutâneas, condições associadas à SS e alguns dados laboratoriais, como contagem de leucócitos e velocidade de hemossedimentação (VHS).

RESULTADOS: As idades variaram entre 2 e 75 anos. Houve predomínio do sexo feminino. As lesões acometeram, preferencialmente, tronco e membros superiores. Febre foi a manifestação sistêmica mais comum, seguida por artralgias e mialgia, conjuntivite e artrite. Os fatores desencadeantes mais comumente detectados foram infecções de vias aéreas. Neoplasias associadas ocorreram em 30% dos pacientes, principalmente hematológicas.

CONCLUSÕES: Os dados clínicos e epidemiológicos encontrados no presente estudo são, em sua maior parte, similares aos já disponíveis na literatura. Devido à alta prevalência de doenças malignas na SS é importante diagnosticá-la, realizar investigação sistêmica adequada e manter seguimento dos pacientes.

Palavras-chave: Epidemiologia; Neutrófilos; Síndrome de Sweet

Abstract: BACKGROUND: Sweet's syndrome or acute febrile neutrophilic dermatosis is a rare disease characterized by painful violaceous erythematous skin lesions, fever, neutrophilic leukocytosis and dense dermal neutrophilic inflammatory infiltrate. It shows excellent response to corticosteroids.

OBJECTIVES: To assess cases of Sweet's syndrome in a university hospital, identifying its clinical, laboratory and epidemiological characteristics and compare them with the data found on the literature.

METHODS: We conducted a retrospective epidemiological study by examining the medical records of 23 patients who met the diagnostic criteria for the disease from March 1995 to July 2009. We collected clinical and epidemiological data on the patients, such as lesion location, presence of cutaneous and extracutaneous manifestations, conditions associated with SS and some laboratory data, such as leukocyte count and ESR.

RESULTS: The age of the patients in the study ranged from 2 to 75 years. There were more females. The lesions mostly affected the trunk and upper limbs. Fever was the most common systemic manifestation, followed by arthralgia and myalgia, conjunctivitis and arthritis. The triggering factors most commonly identified were infections of the respiratory tract. Associated neoplasia occurred in 30% of the patients, especially hematologic neoplasia.

CONCLUSION: The clinical and epidemiological data found in our study are mostly similar to those found in the literature. Given the high prevalence of malignant diseases in patients with Sweet's syndrome, it is necessary to know how to perform the diagnosis, carry out a full investigation as well as do the patient's follow up.

Keywords: Epidemiology; Neutrophils; Sweet syndrome

Recebido em 16.06.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 10.07.10.

^{*} Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Médica; residente em Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

² Acadêmica do 12º período do curso de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

³ Professor-assistente de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR); chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sweet (SS) é uma dermatose neutrofílica, aguda, febril, descrita, primeiramente, por Robert Douglas Sweet, em 1964.¹ Sweet relatou os casos de oito mulheres atendidas no Hospital Geral de Plymouth de 1949 a 1964, descrevendo as quatro manifestações cardinais da doença: febre, leucocitose com predomínio polimorfonuclear, placas elevadas e dolorosas em extremidades, face e pescoço e, histologicamente, um denso infiltrado dérmico com neutrófilos maduros.¹ Whittle et al. e Crow et al., posteriormente, foram os primeiros a usar o termo “síndrome de Sweet” como título de seus artigos.²

Dependendo da sua associação com outras doenças, a SS pode ser dividida em três grupos: clássica ou idiopática, associada a doenças malignas e induzida por drogas.^{3,4} Sua distribuição é universal e não há predileção racial.^{2,3,4} As mulheres são mais comumente afetadas e, em particular, parecem ser mais acometidas pelas formas idiopática ou induzida por drogas.⁴ A doença pode aparecer em qualquer idade, mas o pico de incidência costuma ser da quarta à sétima décadas de vida.^{2,5} Há poucos relatos de crianças com SS, entre os quais os mais precoces são de crianças com 10-15 dias de vida. As incidências em mulheres em relação aos homens variam de 2,3 a 3,7M:1H na forma clássica.²

Clinicamente, a SS apresenta-se de forma aguda acompanhada por febre, mal-estar geral e cefaleia.^{3,4,6} Na pele, caracteristicamente, surgem múltiplas placas eritematosas e/ou violáceas, bem demarcadas e frequentemente dolorosas. A superfície dessas placas pode adquirir aparência vesicular/transparente devido ao acentuado edema da derme superior (Figuras 1 e 2).^{3,7} Com a evolução da lesão, pode ocorrer um clareamento central, dando à lesão um padrão anular semelhante ao eritema multiforme.^{2,3,6} Os locais mais acometidos são face, pescoço, tórax, dorso e extremidades superiores.^{2,5,7}

Histologicamente, a doença distingue-se pela presença de um denso infiltrado inflamatório dérmico, com predomínio de neutrófilos, associado a edema subepidérmico de intensidade variável e poeira nuclear (Figuras 3 e 4). Apesar de os critérios para definição da doença incluírem a ausência de vasculite leucocitoclástica, há relatos de SS associada a vasculite.⁵

Muitas vezes, a síndrome pode ser precedida por uma infecção (de vias aéreas superiores, mais comum, ou do trato gastrointestinal) ou, ainda, estar associada a doença inflamatória intestinal ou gestação.^{3,4,6,8} Já foi descrita a associação da SS com o fenômeno de patergia, uma hipersensibilidade cutânea mais comum na doença de Behçet e no pioderma gangrenoso.^{2,3}



FIGURA 1: Placas eritematoedematosas bem delimitadas em dorso superior

As manifestações extracutâneas incluem sintomas constitucionais como febre, mal-estar geral, dor difusa, artralgia e mialgia. No entanto, a dermatose neutrofílica pode atingir qualquer órgão, havendo casos descritos de envolvimento oral, intestinal, pulmonar, renal, cardíaco, vascular, hepático, esplênico, pancreático, ósseo, muscular, articular, linfonodal, ocular e até mesmo do sistema nervoso central (SNC).^{2,4,6,9-11}

Em 21% dos pacientes com SS existe associação com doenças malignas, geralmente uma desordem hematológica.¹² A neoplasia mais comumente ligada à SS é a leucemia mieloide aguda (LMA). Há relatos, também, de associação com tumores sólidos.^{2,3} Buck et al. encontraram prevalências semelhantes de SS em pacientes com LMA e síndromes mielodisplásicas.¹² A SS pode preceder a doença de base ou ocorrer concomitantemente e, de acordo com alguns autores, é



FIGURA 2: Detalhe da lesão demonstrando eritema e edema acentuados

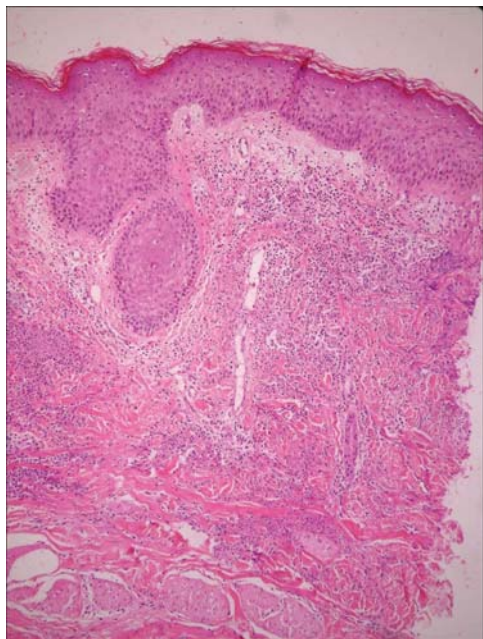


FIGURA 3: Pele apresentando derme com edema superficial e infiltrado inflamatório neutrofilico difuso (HE 100x, zoom 1,5x)

fator de mau prognóstico.^{2,4}

Há relatos de SS como um efeito colateral do uso de drogas, como o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), ácido transretinoico, sulfametoxazol-trimetoprim, radiocontraste, dipirona, minociclina, quinolonas, carbamazepina, anticoncepcionais, diclofenaco, diazepam, entre outros.^{3,4,7,13-15}

Quanto à epidemiologia, Cohen et al. apontaram uma prevalência da forma paraneoplásica em homens e mulheres na proporção de 1:1, diferente do que ocorre na forma clássica; assim, os homens, quando acometidos, correm maior risco de apresentar uma neoplasia associada.^{2,3}

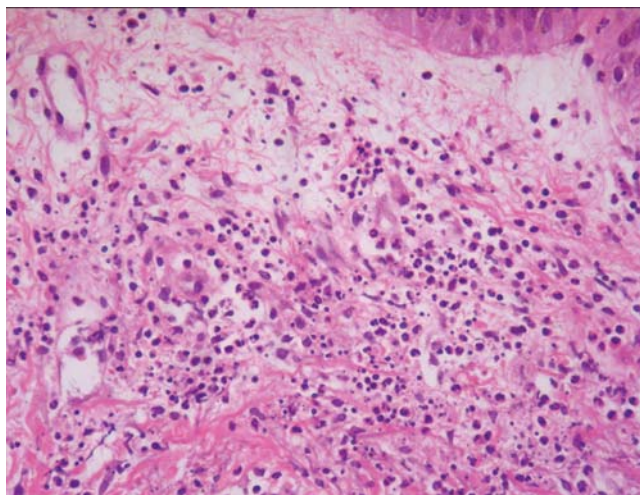


FIGURA 4: Pele apresentando derme com edema superficial e infiltrado inflamatório neutrofilico difuso (HE 400x, zoom 1,5x)

Os critérios diagnósticos para a SS foram propostos por Su e Liu em 1986 e modificados por von den Driesch em 1994.² A doença é definida pela presença dos dois critérios maiores – início abrupto de nódulos ou placas eritematosas e dolorosas associado a evidência histopatológica de denso infiltrado neutrofilico na derme sem vasculite leucocitoclástica – e de pelos menos dois critérios menores dentre os seguintes: febre acima de 38°C; infecção do trato respiratório ou do trato gastrointestinal anterior ao quadro ou associação com vacinação, doença inflamatória, neoplasias ou gestação; presença dos seguintes achados laboratoriais (três dos quatro): velocidade de hemossedimentação (VHS) acima de 20mm; proteína C reativa positiva; contagem de leucócitos acima de 8.000; mais de 70% de neutrófilos no hemograma e excelente resposta ao tratamento com corticoides ou iodeto de potássio.

A corticoterapia sistêmica é considerada o tratamento padrão-ouro para a SS: prednisona ou prednisolona na dose inicial de 0,5-1,5mg/kg/dia, com redução gradual em duas a quatro semanas. A resposta é excelente, com rápida remissão tanto dos sintomas cutâneos como dos extracutâneos. Outras opções, consideradas como primeira linha por alguns autores, são o iodeto de potássio e a colchicina. As lesões localizadas podem ser manejadas com corticoides tópicos de alta potência ou intralesionais.^{2,3,4,7} Nos casos de associação com doenças malignas ou SS induzida por drogas, o tratamento da enfermidade de base e a descontinuação do medicamento, respectivamente, estão relacionados à melhora.^{2,3,7}

Sem tratamento, as lesões da SS costumam persistir por vários meses; algumas, porém, podem ter resolução espontânea. A doença caracteriza-se por recorrências frequentes, que ocorrem tanto nos pacientes tratados como nos que tiveram remissão espontânea.^{2,3,7} Em pacientes com SS associada a doenças malignas, as recidivas são mais comuns e podem ser um sinal inicial de recorrência da enfermidade de base.^{3,7}

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional, retrospectivo, fundamentado em análise de prontuários de 23 pacientes diagnosticados com SS (segundo os critérios de Su e Liu modificados) que foram atendidos no Hospital de Clínicas de Curitiba, no período de março de 1995 a julho de 2009. Dez já haviam sido publicados previamente¹⁶. Procedeu-se à coleta de dados clínicos e epidemiológicos desses pacientes, tais como: localização das lesões, presença de manifes-

tações cutâneas e extracutâneas, condições associadas à SS e alguns dados laboratoriais, como contagem de leucócitos e VHS.

RESULTADOS

Os dados dos pacientes são encontrados na tabela 1. Dos que foram incluídos neste estudo, aproximadamente 74% eram do sexo feminino (17 mulheres e seis homens) (Gráfico 1). As idades variaram entre dois e 75 anos, com média de 44,5 anos. Excluindo-se os casos pediátricos, a média de idade sobe para 48,57 anos. Apenas duas crianças apresentaram a doença no período de seguimento, totalizando 8% da amostra.

Os locais mais acometidos foram, em ordem decrescente: membros superiores (78%), membros inferiores e tronco (52%), face (21,7%) e pescoço (17%) (Gráfico 2).

A manifestação sistêmica mais comum foi a febre (65% dos casos), seguida por artralgias e mialgia (17%), conjuntivite (13%) e artrite (8,6%) (Gráfico 3).

Dos pacientes cujos dados se encontravam disponíveis, 80% apresentavam contagem de leucócitos acima de 8.000 células/mm³ e 66%, acima de 10.000 leucócitos/mm³. Neutrofilia foi observada em 70% deles (mais de 70% de neutrófilos no hemograma). A contagem de leucócitos variou de 42.000 leucócitos/mm³ a menos de 900 leucócitos/mm³. O VHS estava acima de 20mm em 94,7% dos 19 pacientes analisados e seu valor médio foi de 65mm (Gráfico 4).

No estudo das causas associadas (Gráfico 5), 43% dos pacientes apresentaram doenças infecciosas ou inflamatórias relacionadas, mais comumente infecções de vias aéreas (60% dos casos). Dentre as condições inflamatórias encontradas em associação com a doença, nesta amostra, podem-se destacar a retocolite ulcerativa, o eritema nodoso e o lúpus eritematoso sistêmico como os mais comumente relatados. Em seguida vieram as neoplasias (30%), das quais 70% eram de origem hematológica, sendo a leucemia mieloide crônica (LMC) a mais prevalente.

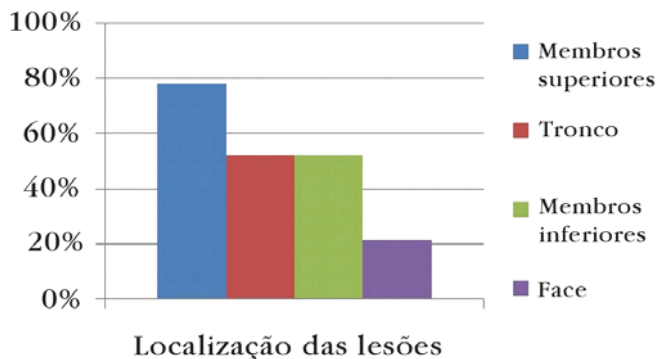


GRÁFICO 2: Locais de distribuição das lesões

DISCUSSÃO

A maior parte dos trabalhos nacionais a respeito da SS são relatos de casos. Há poucos estudos sobre as características clínicas e epidemiológicas da SS no Brasil e sobre estarem elas de acordo (ou não) com os dados da literatura mundial.

Neste estudo, a média de idade dos pacientes acometidos foi condizente com a encontrada na literatura, com acometimento preferencial da quarta à sétima décadas de vida.^{2,5} Apenas dois pacientes estavam na faixa etária pediátrica, o que confirma a raridade da doença em crianças; nesta amostra, o total de crianças correspondeu a 8% dos doentes.

Quanto ao sexo dos pacientes acometidos, assim como na literatura, observou-se uma incidência maior entre as mulheres (que representaram 73,9% do total). O local de aparecimento das lesões também está de acordo com outros estudos, tendo ocorrido, preferencialmente, nos membros superiores. O percentual de pacientes que apresentou lesões no tronco foi maior do que o encontrado em alguns outros trabalhos.³ O acometimento da face e do pescoço foram detectados com menor frequência em relação a outros estudos.

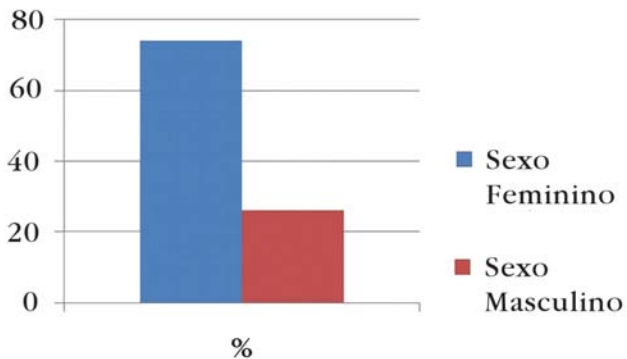


GRÁFICO 1: Porcentagem dos pacientes dos sexos feminino e masculino na amostra

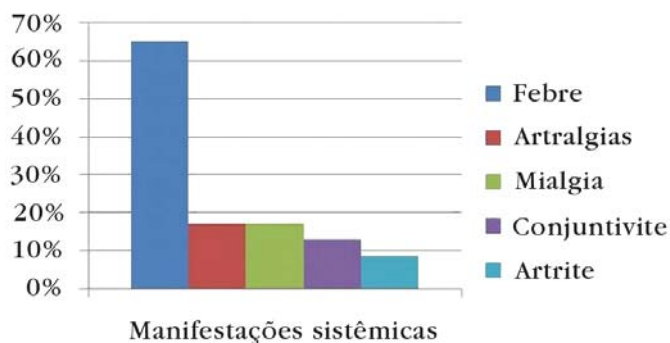


GRÁFICO 3: Manifestações sistêmicas

A febre foi a principal manifestação sistêmica, como relatam outros trabalhos. A mialgia e a artralgia, outros sintomas frequentes, ocorreram em 17% dos casos. Já os sintomas oculares, que podem ocorrer em 30% a 75% dos pacientes com SS,¹¹ apareceram em apenas três deles (13%), tendo dois apresentado conjuntivite e o outro, um borramento visual com edema

palpebral e hiperemia de escleras. Apesar de as estatísticas não corresponderem exatamente às encontradas em diversos estudos, os sintomas apresentados pelos pacientes desta pesquisa estão entre os mais comumente descritos em associação com a doença.

A infecção de vias aéreas, tanto superiores quanto inferiores, foi a condição associada mais preva-

TABELA 1: Dados dos pacientes

Idade (anos)	Sexo	Contagem de leucócitos (X10 ⁹ /L)	VHS (mm/h)	Localização das lesões	Manifestações sistêmicas	Condições associadas
74	M	42	30	Face	Ausentes	LMC
52	M	29,9	121	Face, tronco, MMSS	Febre	Síndrome mieloproliferativa
47	F	14,1	83	Cervical, tronco, MMSS e MMII	Febre, artralgia, mialgia	Nenhuma
30	F	13,4	60	Tronco, MMSS	Febre	RCU
2	F	9,3	52	Tronco, abdome, MMSS e MMII	Febre	Nenhuma
2	M	30,4	44	Tronco, MMII	Febre	LMC
50	F	18,8	41	MMSS	Nenhuma	LMA
47	M	0,9	94	Tronco, MMSS	Febre	Tricoleucemia
45	F	6,8	18	MMSS	Febre	Carcinoma papilífero de tireoide
41	F	9,4	98	Cervical, tronco, MMSS e MMII	Febre, artralgias, mialgia, conjuntivite	Ivas
44	F	27,4	76	MMII, MMSS	Ausentes	Ivas
37	M	13,9	27	MMSS, dorso, cervical, face	Febre, hiperemia de escleras, embaçamento visual, mialgia, edema palpebral	Nenhuma
61	F	12,5	30	MMII, MMSS	Ausentes	Psoríase
47	F	12,6	112	MMSS, MMII	Febre, artralgias, artrite de tornozelos e joelhos	Ivas, eritema nodoso
29	F	10,8	42	MMSS, tronco	Ausentes	Hanseníase, Ivas
61	F	9,9	82	MMSS, MMII, tronco	Febre, artrite de joelhos	Carcinoma de mama ductal invasor
47	F	22,8	56	Tronco, MMSS, MMII	Febre	Nenhuma
75	F	-	-	Face	Ausentes	DM
29	F	15,6	125	MMSS, MMII, face	Hiperemia conjuntival, proteinúria	Ivas
43	F	-	-	Cervical, MMSS, MMII	Febre	Ivas/PNM
52	M	7,6	59	Dorso	Ausentes	DM, HAS, fibrilação atrial
64	F	5,3	-	MMII	Febre, mialgia, artralgias	LES, gastroenterite
45	F	15,3	-	MMSS	Febre	Glomerulonefrite membrano-proliferativa, hepatite C, DM, HAS, sepse de foco pulmonar

Legendas: M – Masculino | F – Feminino | MMSS – Membros superiores | MMII – Membros inferiores | Ivas – Infecção de vias aéreas superiores | LES – Lúpus eritematoso sistêmico | DM – Diabetes mellitus | LMC – Leucemia mieloide crônica | LMA – Leucemia mieloide aguda | RCU – Retocolite ulcerativa

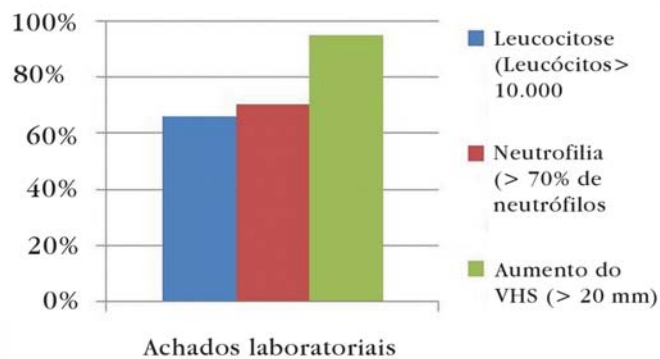


GRÁFICO 4: Achados laboratoriais

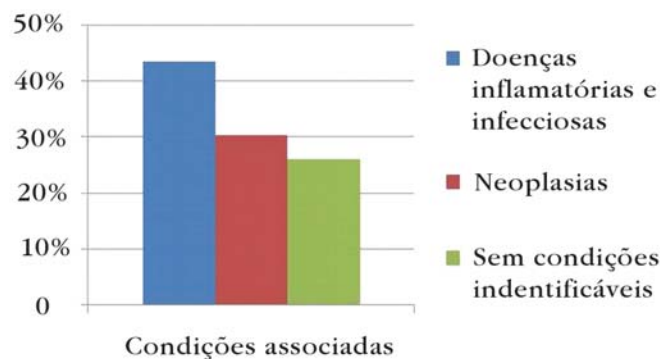


GRÁFICO 5: Doenças associadas

lente aqui, concordando com a literatura. Um paciente tinha diagnóstico de retocolite ulcerativa. As doenças inflamatórias intestinais são comumente relacionadas à SS, perdendo, apenas, para as infecções e neoplasias. Sete (30%) dos 23 pacientes apresentaram uma malignidade associada à SS, sendo a leucemia mieloide crônica a mais prevalente (8% do total). A leucemia mieloide aguda, que, na literatura, é citada como a forma de neoplasia mais comum nos portadores da SS, ocorreu em apenas um dos casos deste estudo. Outras neoplasias apresentadas foram tricoleucemia, carcinoma papilífero de tireoide e câncer de mama.

Entre as alterações laboratoriais, uma leucocitose com neutrofilia e elevação da VHS são os achados mais consistentes.^{3,7} Leucocitose, neutrofilia e aumento das provas de atividade inflamatória foram bastante observados neste estudo, o que está de acordo com a literatura.

CONCLUSÃO

A maior parte dos dados encontrados neste trabalho pode ser correlacionada com dados da literatura mundial. A prevalência em mulheres, a faixa etária, os achados laboratoriais, a predominância de febre como manifestação sistêmica mais comum, a associação com doenças de vias aéreas são achados condizentes com os encontrados na literatura anglo-saxônica. A prevalência de SS associada a neoplasias

foi maior neste grupo de pacientes quando comparado a dados relatados em outros estudos, que giram ao redor dos 20%. A LMC foi relatada com mais frequência, o que difere da literatura que aponta a LMA como doença mais comumente associada. O serviço no qual este estudo foi realizado encontra-se em um hospital de referência para enfermidades hematológicas, o que pode ter contribuído para justificar esses números. Em estudo anterior desse mesmo serviço,¹⁶ encontrou-se maior número de casos de SS associada a malignidades; no presente estudo, a proporção de pacientes com a forma clássica ou idiopática ultrapassou os casos de SS associada a malignidades.

É importante que os médicos em geral e os dermatologistas em particular saibam diagnosticar a SS. Devido à alta associação da síndrome com doenças malignas, é preciso que estas sejam descartadas e se faça acompanhamento dos doentes. □

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Guilherme Ribas Taques pelas fotos e descrição da histopatologia.

REFERÊNCIAS

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol.* 1962;76:349-56.
2. Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol.* 1994;535-56.
3. Cohen PR. Sweet's Syndrome - a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2(34).
4. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC. Sweet's syndrome from an Indian perspective: a report of four cases an review of literature. *Int J Dermatol.* 2005; 45:702-8.
5. Ratzinger G, Burgdorf W, Zelger BG, Zelger B. Acute neutrophilic dermatosis: a histopathologic study of 31 cases with review of literature. *Am J Dermatopathol.* 2007;29:125-33.
6. Wallach D, Vignon-Pennamen MD. From acute neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55:1066-71.
7. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol.* 2003;42:761-78.
8. Díaz-Peromingo JA, García-Suárez F, Sánchez-Leira J, Saborido-Froján J. Sweet's Syndrome in a patient with acute ulcerative colitis: presentation of a case and review of literature. *Yale J Biol Med.* 2001; 74:165-68.
9. Aydemir H, Öztoprak N, Celebi G, Altinyazar C, Barut F, Piskin N, et al. Pulmonary and Central Nervous System involvement in Sweet's Syndrome: a very rare case report. *Int Med.* 2008;47:1481-84.
10. Levin J, Werth VP. Skin disorders with arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:809-26.
11. Vignon-Pennamen MD. The extracutaneous involvement in the neutrophilic dermatoses. *Clin Dermatol.* 2000;18:339-47.
12. Buck T, González LM, Lambert WC, Schwartz RA. Sweet's syndrome with hematologic disorders: a review and reappraisal. *Int J Dermatol.* 2008;47:775-82.
13. Alper Y, Sprecher E, Bergman R, Birnbaum RF. Sweet's syndrome - like neutrophilic dermatosis resulting from exposure to a radiocontrast agent. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:488-9.
14. Ramos IC, Wiering CT, Tebcherani AJ, Sanchez APG. Síndrome de Sweet em cicatriz cirúrgica. *An Bras Dermatol.* 2006;81(5 Supl 3):324-6.
15. Paydas S, Sahin B, Seyrek E, Soylu M, Gonlusen G, Acar A, et al. Sweet's syndrome associated with G-CSF. *Br J Haematol.* 1993;85:191-2.
16. Azeka TN, Thomaz PCP, Santamaria JR, Fillus Neto J. Síndrome de Sweet: a propósito de 10 casos. *An Bras Dermatol.* 1999;74:233-38.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:
Serviço de Dermatologia - SAM 4
Rua General Carneiro, 181 - Centro
80060-150 Curitiba - PR, Brasil
Tel.: 41 3360-7899
E-mail: dermatologia@ufpr.br
adma_lima@ibest.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Lima-Wojcik AS, Nishimori FS, Santamaria JR. Síndrome de Sweet: estudo de 23 casos. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):265-271.