

# Síndrome de Sweet

## *Sweet's Syndrome*

### Resumo

#### Introdução

A Síndrome de Sweet é uma dermatose neutrofilica rara, descrita por Robert Douglas Sweet em 1964, que se manifesta por placas eritematosas dolorosas, associada a febre e infiltrado neutrofilico ao anatomopatológico. É classificada atualmente em forma clássica, associada a neoplasia, e induzida por droga.

#### Objetivos

Apresentar dois casos da síndrome atendidos no ambulatório de dermatologia das Faculdades BWS, com apresentação típica e seus desafios terapêuticos.

#### Materiais / Sujeitos e Métodos

Homem, 68 anos, tratado anteriormente para hanseníase e mulher, 44 anos, com lesões iniciadas após quadro gripal.

#### Resultados

Observou-se melhora expressiva das lesões com o uso de Prednisona em doses entre 0,5-1 mg/kg/dia, porém um dos pacientes apresentou novas lesões após desmame da medicação, sendo necessária a introdução de Colchicina, investigação complementar e posteriormente Adalimumabe.

#### Conclusões

O presente relato de caso mostrou resposta clínica satisfatória ao tratamento de primeira linha, porém novas abordagens devem ser avaliadas em casos refratários.

#### *Abstract*

*Sweet's syndrome is a rare neutrophilic dermatosis, described by Robert Douglas Sweet in 1964, it is manifested by painful erythematous plaques, associated with fever and neutrophilic infiltrate in histopathology. It is currently classified into classical, associated with malignancy, and drug-induced form. The objective is to present two cases treated on dermatology clinic of Faculdades BWS, with typical presentation of the disease and their therapeutic challenges. Male, 68 years old, previously treated for leprosy, and a 44 years old female, with lesions that started after a flu. A significant improvement in the skin lesions was observed with the use of Prednisone at doses between 0,5-1 mg/kg/day, but in one of the patients new lesions appeared after tapering the medication, requiring the introduction of Colchicine and further investigation, and after Adalimumab. The present case report showed a satisfactory clinical response to first-line treatment, but new approaches should be evaluated in refractory cases.*

### Autora/Orientadora



**Carolina Augusta Xavier Oliveira**  
Pós-graduanda em Dermatologia  
Faculdades BWS  
Brasil

**Nayara Zetone Grespan**  
Professora - Dermatologista  
Faculdades BWS  
Brasil

### Palavras-chave

Síndrome de Sweet. Dermatose Neutrofilica. Tratamento.

### Keywords

Sweet Syndrome. Neutrophilic Dermatoses. Treatment.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sweet foi descrita pela primeira vez em 1964, pelo dermatologista Robert Douglas Sweet, a partir da observação de oito casos de erupções cutâneas semelhantes, que se apresentavam como placas dolorosas em membros, região cervical e face, associadas à febre, leucocitose, infiltrado dérmico neutrofílico ao anatomopatológico e melhora rápida com uso de corticosteroides <sup>(1)</sup>.

Atualmente são descritos três tipos de Síndrome de Sweet, a forma clássica ou idiopática, que pode ser precedida por quadro infeccioso, estar associada a doenças inflamatórias, autoimunes ou gestação, a forma associada à malignidade, na qual a neoplasia pode preceder, suceder ou surgir concomitante ao diagnóstico, sendo mais frequente a associação de neoplasia hematopoiética, e a forma induzida por drogas, sendo o fator estimulador de colônias de granulócitos a medicação mais frequentemente associada <sup>(2,3)</sup>.

A Síndrome de Sweet é considerada uma doença rara e sua incidência não está estabelecida. Alguns estudos mostram maior incidência no sexo feminino associado a forma idiopática, a malignidades de órgãos sólidos e induzido por droga, enquanto a associação a neoplasias hematológicas mostra acometimento semelhante entre homens e mulheres. O surgimento ocorre entre 30 e 60 anos, e casos em crianças são raros, mas já relatados a partir dos 10 dias de vida e não há predileção racial. A recorrência ocorre em um terço dos pacientes <sup>(4-7)</sup>.

A sua fisiopatogenia é multifatorial e não está bem estabelecida, estudos mostram que o fator estimulador de colônias de granulócitos, citocina cuja sinalização está elevada em estados inflamatórios, atua na medula óssea causando proliferação anormal de neutrófilos, alteração na sua maturação e ativação na derme. Alguns estudos sugerem a participação do sistema imune adaptativo na doença, caracterizado por hiperexpressão de células Th1 e consequente recrutamento e ativação de neutrófilos, além de uma supressão comparativa de células Th2. Há também uma correlação à predisposição genética associada ao HLA-Cw1 ou HLA-B54. Alguns estudos mostram que a síndrome de Sweet poderia também ser fotoinduzida, tendo vista que alguns testes na presença de luz foram capazes de produzir a doença, mas o

mecanismo é desconhecido, sugerindo-se o fenômeno isomórfico de Koebner ou ainda produção de TNF- $\alpha$  e IL-8 através da radiação ultravioleta B, que recruta neutrófilos para a derme <sup>(4,5,7)</sup>.

Devido à grande variedade de fatores desencadeantes da Síndrome de Sweet, sugere-se que a doença seja uma reação de hipersensibilidade, mas ainda não foram comprovadas a presença de complexos imunes, imunoglobulinas ou alterações no complemento que suportem esta teoria <sup>(5,6)</sup>.

O objetivo deste trabalho é relatar dois casos de Síndrome de Sweet atendidos no ambulatório de dermatologia do curso de pós-graduação em São Paulo, com diagnóstico clínico e anatomopatológico e suas conduções terapêuticas.

### RELATO DO CASO

O.F.F, 68 anos, sexo masculino, fototipo III, trabalhador rural, natural e procedente de Mato Grosso. Paciente relata surgimento de prurido e lesões papulares em membros superiores iniciado há 02 anos, seguido de disseminação para região cervical e tronco, associado a episódios de febre de 38º C e artralgia em mãos e joelhos. Durante este período, fez uso irregular de corticosteróides prescritos pelo serviço da cidade de origem, com períodos de melhora e piora do quadro. Chegou a realizar tratamento para Hanseníase por 06 meses, apesar de testes para BAAR negativos e sem alteração de teste de sensibilidade, sendo interrompido devido pancitopenia ao uso de poliquimioterapia única (Rifampicina, Dapsona e Clofazimina), sem melhora das lesões.

Como comorbidades relata ser hipertenso, em uso de Anlodipino e Losartana, ex-tabagista e possui enfisema pulmonar, em uso de Alenia de forma esporádica.

Ao exame físico foram observadas múltiplas placas eritemato-edematosas, algumas de superfície lisa e outras de superfície mamilonada, em face extensora de membros superiores, tórax, dorso e abdome (figura 1), algumas máculas violáceas em palmas das mãos, e úlceras recobertas por fibrina em mucosa jugal e gengiva anterior;

linfonodos não palpáveis. A hipótese diagnóstica levantada foi de Síndrome de Sweet, sendo solicitada biópsia e iniciado prednisona 30mg ao dia após coleta.

**Figura 1 – A)** Pápulas eritematosas de superfície mamilonada em dorso. **B)** Lesões em detalhe.



Fonte: Original da autora.

Em retorno, foi apresentado resultado da biópsia de antebraço direito com epiderme exibindo pústulas subcórneas e espongiose difusa, derme superficial com edema subepidérmico e denso exsudato neutrofilico intersticial associado a figuras de leucocitoclasia, áreas de necrose e extravasamento de hemácias, e não foi observada vasculite leucocitoclástica na amostra, sendo confirmada a hipótese diagnóstica de dermatose neutrofílica.

O paciente apresentou melhora importante, mas com persistência de algumas lesões em região cervical e negou episódios de febre, sendo assim aumentada a dose de prednisona para 40mg ao dia e solicitado exames gerais. Em novo retorno após um mês, paciente manteve lesões em região cervical e trouxe resultado de exames. O hemograma mostrava anemia com anisopoiquilocitose, TSH 5,37, sem demais alterações em exames laboratoriais, e sangue oculto nas fezes, Endoscopia digestiva alta, Tomografia computadorizada de tórax e de abdome também dentro da

normalidade. Devido quadro persistente e anemia de origem desconhecida, o qual o paciente refere ter iniciado concomitante ao tratamento prévio de hanseníase, foi então encaminhado ao hematologista, solicitada colonoscopia e aumentada a dose de prednisona para 60mg ao dia. Ao retorno, colonoscopia não evidenciou alteração, e em avaliação com hematologista foi descartada causa secundária à anemia, sendo ainda relacionada a toxicidade da Dapsona. O paciente apresentou melhora das lesões, sendo então iniciado o desmame da Prednisona de forma lenta e iniciada Colchicina 0,5mg ao dia.

Ao chegar na dose de 20mg/dia de Prednisona, o paciente começou a apresentar novas lesões em região palmar bilateral e em dorso de falanges distais das mãos, com máculas violáceas e pápulas eritematosas dolorosas, sendo então aumentada novamente a dose para 30mg/dia e mantida a Colchicina de 0,5mg. O paciente teve melhora do quadro de anemia, mas apresentava macrocitose, neutrofilia e linfopenia, sendo solicitado mielograma pelo hematologista. O mielograma apresentou imunofenotipagem para neoplasia negativa, sendo descartada neoplasias hematológicas, mantendo-se ainda a hipótese de toxicidade pelo tratamento prévio para Hanseníase.

As lesões em região palmar bilateral permaneceram, com máculas e pápulas eritematosas, algumas com crosta central (figura 2), sendo mantida prednisona 30mg/dia e solicitado nova sorologia para investigação de sífilis secundária, apresentando no retorno VDRL 1:2, FTA-Abs IgG reagente e IgM não reagente.

Devido quadro de artralgia iniciado concomitante às lesões cutâneas, o paciente procurou acompanhamento com reumatologista, que devido ao quadro persistente e a facilidade de acesso, iniciou Adalimumabe 80 mg na primeira semana, levando a melhora das lesões palmares, que ficaram mais planas e em menor número, com melhora da dor referida pelo paciente. A dose seria repetida em 15 dias, e após seria administrado 40mg a cada 15 dias.

**Figura 2** – Máculas violáceas e pápulas normocrômicas de superfície umbilicada em região palmar bilateral.



Fonte: Original da autora.

Outra paciente atendida no serviço, M.J.S., sexo feminino, 44 anos, fototipo III, professora, procedente de Cotia, São Paulo, apresentou pápulas eritematosas que confluíam em placas, algumas circinadas que iniciaram em membro superior direito (figura 3), evoluindo para face e colo e manchas eritematosas bem delimitadas em palma de mão esquerda, associada a febre não aferida.

O quadro foi precedido por uma infecção de vias aéreas superiores, o qual foi tratado com azitromicina e loratadina. No local da punctura da agulha para medicação analgésica em atendimento hospitalar, houve formação de nova lesão. Foi levantada a hipótese de Síndrome de Sweet sendo solicitados exames laboratoriais e biópsia da lesão de membro superior direito, e iniciado Prednisona 30mg/dia após coleta.

O resultado do exame anatomopatológico mostrou epiderme com espongiose discreta, edema subepidérmico e denso exsudato neutrofilico intersticial, associada a alguns linfócitos, eosinófilos, melanófagos, figuras de leucocitoclasia, áreas de necrose e extravasamento de hemácias, e não foram observadas vasculite leucocitoclástica, confirmando a hipótese de dermatose neutrofilica. Os exames laboratoriais estavam

dentro dos padrões de normalidade. Em retorno paciente apresentou melhora completa das lesões (figura 4), sendo iniciado o desmame da prednisona.

**Figura 3** – Placa papulosa em membro superior direito.



Fonte: Original da autora.

**Figura 4** – Paciente no retorno após tratamento com Prednisona 30mg/dia com remissão das lesões.



Fonte: Original da autora.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Síndrome de Sweet clássica é caracterizada por pápulas, placas, pústulas ou nódulos eritematosos, acompanhado por febre e frequentemente associado à neutrofilia. Acomete principalmente membros superiores, face, pescoço, e menos frequentemente outros sítios, como região acral e genital. Em um terço dos pacientes as lesões podem apresentar aspecto anular. O tamanho das lesões é variável, oscilando entre 1 e 10 cm. O acometimento mucoso pode ocorrer, sendo mais frequente ocular, em forma de conjuntivite e episclerite, e mucosa oral, em forma de aftas, presentes no primeiro caso <sup>(4,6)</sup>.

À dermatoscopia não tem achados específicos, com palidez local ou difusa e fundo rosado, e algumas áreas violáceas evidenciando o extravasamento de hemácias na derme <sup>(4)</sup>.

O exame anatomopatológico apresenta infiltrado neutrofílico difuso na derme superficial e média que pode exibir cariorrexe, edema em papilas dérmicas e ausência de vasculite leucocitoclástica, assim como nos casos relatados acima <sup>(4,6)</sup>.

Alterações laboratoriais podem ser encontradas, sendo a leucocitose neutrofílica a mais típica, mas não está presente em todos os casos. O VHS e a proteína C reativa podem estar elevados, e foram observadas alterações urinárias como hematúria, leucocitúria e proteinúria, sem alteração na função renal. Devido à anemia ser encontrada em casos de Síndrome de Sweet associada a neoplasias e induzida por droga, o primeiro paciente foi investigado de forma sistemática sendo excluída a presença de malignidades, a trombocitose pode ser encontrada da doença clássica, mas principalmente associada a neoplasias hematológicas ou de órgãos sólidos <sup>(6,8)</sup>.

O fenômeno de patergia que pode ser observado na doença é caracterizado pela formação de uma nova lesão após trauma cutâneo de pequena monta e por isto é preferível o uso de medicação oral ao uso de injetáveis, a fim de evitar surgimento de novas lesões, como ocorreu no segundo caso relatado <sup>(4,6)</sup>.

Foram descritas variantes clínicas da Síndrome de Sweet, como a forma bolhosa, a qual apresenta lesões em região acral, face e tronco, que pode corresponder a 30% dos casos; a forma celulite-like, que apresenta lesões eritemato-

edematosas com cultura negativa e sem resposta à antibioticoterapia; a forma necrotizante, caracterizada por surgimento de lesões inicialmente típicas e que progridem rapidamente para necrose de tecidos moles, sendo o principal diagnóstico diferencial a fasciíte necrotizante; e o tipo dermatose neutrofílica do dorso das mãos, com lesões em topografia típica, observada em pacientes com discrasias hematológicas e neoplasias de órgãos sólidos <sup>(4,5)</sup>.

A Síndrome de Sweet associada a malignidades pode preceder, suceder, surgir concomitantemente ou ser o primeiro sinal de uma neoplasia. As principais associações são com neoplasias hematopoiéticas, sendo a leucemia mieloide aguda a mais comum. Também já foram relatadas neoplasias mieloproliferativas, linfoma de células B, linfoma Hodgkin, síndrome mielodisplásica e mielofibrose. Entre as neoplasias de órgãos sólidos há correlação com carcinoma do trato genitourinário, de mama e do trato gastrointestinal, sendo mais frequentes os adenocarcinomas <sup>(8)</sup>.

Em casos raros, a Síndrome de Sweet pode acometer outros órgãos e sistemas, como o Sistema nervoso central, causando sintomas semelhantes à meningite e encefalite, com surgimento tardio das lesões cutâneas. Os quadros com acometimento pulmonar têm grande morbidade e mortalidade, e variam de bronquiectasias, opacidade em vidro fosco, doença obstrutiva, e podem aparecer após ou concomitante às lesões cutâneas. O exame radiológico pulmonar pode evidenciar nódulos, infiltrado reticular, com ou sem derrame pleural. A artralgia, apresentado pelo paciente do primeiro caso, é o acometimento extracutâneo mais frequente, acometendo principalmente joelhos e tornozelos. Quando associado a malignidades, as manifestações extra cutâneas incluem celulite periorbital, pioderma gangrenoso, edema de língua repentino em casos de leucemia mieloide aguda e placas eritematosas com sinais flogísticos que podem simular infecção em áreas linfedematosas após mastectomia <sup>(4-8)</sup>.

O diagnóstico da Síndrome de Sweet clássica é feito a partir de dois critérios maiores e dois dos quatro critérios menores. Os critérios maiores incluem: (1) início abrupto de placas ou nódulos eritematosos dolorosos e (2) na histopatologia presença de infiltrado neutrofílico denso sem evidência de vasculite leucocitoclástica, e os

critérios menores incluem: (1) febre  $>38^{\circ}\text{C}$ , (2) associada a doença inflamatória ou gravidez, ou precedida por infecção de via respiratória superior, ou doença gastrointestinal ou vacinação, (3) excelente resposta ao tratamento com corticosteroides ou iodeto de potássio, e (4) valores laboratoriais anormais na apresentação (três de quatro dos seguintes): VHS  $> 20\text{mm/h}$ , proteína C reativa elevada,  $> 8.000$  leucócitos/mL e  $> 70\%$  de neutrófilos<sup>(5,6)</sup>.

Entre os diagnósticos diferenciais estão o eritema multiforme, outras dermatoses neutrofílicas, como doença de Behçet, pioderma gangrenoso, hidradenite neutrofílica, síndrome do by-pass intestinal, eritema *elevatum diutinum* e eritema nodoso<sup>(6)</sup>.

A Síndrome de Sweet pode se resolver espontaneamente após tratamento da doença subjacente ou da suspensão da droga desencadeadora. O corticosteroide é a primeira linha de tratamento e deve ser iniciado numa dosagem de 0,5-1,0 mg/kg/dia com redução lenta em 3 a 6 semanas e nos casos refratários ou em que o corticosteroide não é uma opção, a Indometacina é a droga que possui maior nível de evidência, sendo administrada 150 mg/dia na primeira semana e 100 mg/dia nas duas semanas seguintes. Outras opções incluem a Colchicina 0,5-1,5mg/dia por 2 a 3 semanas, Clofazimina, Iodeto de potássio, Dapsona e Azatioprina. Alguns relatos de caso mostram o uso de imunobiológicos em quadros refratários ao tratamento, como Baracitinibe, Adalimumabe, Anakinra entre outros. O uso de Adalimumabe para Síndrome de Sweet refratária foi relatado em um paciente idoso, no qual foi administrada 40mg da medicação a cada duas semanas, com desmame da metilprednisolona, até a 20ª semana, após manter remissão clínica, sendo necessários outros estudos para comprovar a eficácia da medicação em outras formas da doença<sup>(4-9)</sup>.

## CONCLUSÕES

A Síndrome de Sweet é uma dermatose neutrofílica rara, e sua patogênese não estão completamente elucidadas, podendo ser a primeira manifestação de uma neoplasia, tornando imprescindível a investigação sistêmica.

A paciente do segundo caso relatado apresentou remissão completa da doença após uso de corticosteroide, a primeira linha de tratamento, porém o primeiro paciente apresentou recorrência das lesões após diminuição da dose da prednisona, sendo necessária a introdução de outra droga concomitante, mostrando que a doença pode-se mostrar resistente mesmo sem a presença de neoplasia associada.

Mais estudos são necessários para conhecimento da fisiopatogenia da síndrome de Sweet, a fim de instituir novas opções terapêuticas tão eficazes quanto os corticosteroides. As medicações de segunda linha devem ser escolhidas de forma individualizada de acordo com as comorbidades e histórico médico pregresso de cada paciente, sendo essenciais para evitar o uso prolongado de corticosteroides nos casos refratários e seus efeitos adversos.

## REFERÊNCIAS

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. Br J Dermatol. [Internet]. 1964 Set-Ago [Citado 2022 Jun.1];76:349-56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14201182/>
2. Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. Orphanet J Rare Dis. [Internet]. 2007 Jul [Citado 2022 Jun.1];26;2:34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17655751/>
3. Paydas S. Sweet's syndrome: A revisit for hematologists and oncologists. Crit Rev Oncol Hematol. [Internet]. 2022 Jun [Citado 2022 Jun.1];86:85-95. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23046529/>

4. Joshi T, Friske S, Hsiou D, Duvic M. New Practical Aspects of Sweet Syndrome. *Am J Clin Dermatol*. [Internet]. 2022 Fev [Citado 2022 Ago.30];23:301-318. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35157247/>
5. Heath MS, Ortega-Loayaza AG. Insights Into the Pathogenesis of Sweet's Syndrome. *Front Immunol*. [Internet]. 2019 Mar [Citado 2022 Ago.30];10(414):1-22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930894/>
6. Ginarte M, Toribio J. Síndrome de Sweet. *Med Clin (Barc)*. [Internet]. 2009 Abr [Citado 2022 Ago.30];133(1):31-35. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394659/>
7. Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martínez A. Sweet Syndrome: A Review and Update. *Actas Dermosifiliogr*. [Internet]. 2016 Jan [Citado 2022 Ago.30];107(5):1-10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26826881/>
8. Raza S, Kirkland RS, Patel AA, Shortridge JR, Freter C. Insight into Sweet's syndrome and associated-malignancy: A review of the current literature. *Int J Oncol*. [Internet]. 2013 Mar [Citado 2022 Ago.30];42(5):1516-22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23546524/>
9. Calabrese L, Caldarola G, Peris K, De Simone C. Recalcitrant Sweet syndrome successfully treated with adalimumab. *J Dtsch Dermatol Ges*. [Internet]. 2021 Jul [Citado 2022 Out.31];2021;19:122-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32833303/>