

Síndrome de Sweet – Um diagnóstico inesperado?

Sweet's syndrome – An unexpected diagnosis?

Data de receção / Received in: 30/04/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 17/06/2011

Rev Port Imunoalergologia 2011; 19 (2): 107-112

Patrícia Barreira¹, Daniela Malheiro², José Pedro Moreira da Silva³

¹Interna Complementar do Serviço de Imunoalergologia

²Assistente Hospitalar do Serviço de Imunoalergologia

³Director do Serviço de Imunoalergologia

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho – EPE

RESUMO

Introdução: A síndrome de Sweet, também designada por dermatose neutrofílica febril aguda, é caracterizada por febre, neutrofilia e lesões cutâneas eritematosas. **Caso clínico:** Os autores descrevem o caso de uma doente de 43 anos, com antecedentes de vitiligo, carcinoma da mama *in situ*, anemia ferropénica e insuficiência venosa periférica, referenciada à Consulta de Imunoalergologia por suspeita de toxicodermia. A doente apresentou vários episódios de febre a preceder o aparecimento de lesões cutâneas em placa com sinais inflamatórios, associada a leucocitose com neutrofilia e elevação dos valores de velocidade de sedimentação (VS) e proteína C reactiva (PCR). A biópsia cutânea revelou edema da derme e infiltrado inflamatório de polinucleares neutrófilos em localização perivascular superficial, compatível com síndrome de Sweet. **Conclusão:** Apesar de ser uma patologia rara e de existir uma multiplicidade de situações clínicas que a podem simular, é importante ter sempre presente a síndrome de Sweet no diagnóstico diferencial de lesões cutâneas.

Palavras-chave: Biópsia cutânea, dermatose neutrofílica, diagnóstico, síndrome de Sweet, tratamento.

ABSTRACT

Background: Sweet's syndrome, also known as acute febrile neutrophilic dermatosis, is characterised by fever, neutrophilia and erythematous skin lesions. **Case report:** The authors describe a case of a 43-year-old female with a history of vitiligo, breast carcinoma in situ, iron deficiency anaemia and peripheral venous insufficiency, referred to the Outpatient Clinic of Allergology and Clinical Immunology for suspected toxicodermia. She had several episodes of fever, which preceded the appearance of skin lesions in plaques with inflammatory signs, associated with leukocytosis, neutrophilia and elevated values of sedimentation rate (SR) and C-reactive protein (CRP). The skin biopsy revealed dermal oedema and inflammatory infiltrate of polynuclear neutrophils in superficial perivascular location, consistent with Sweet's syndrome. **Conclusion:** Although this is a rare condition and a multiplicity of clinical features may mimic this disease, it is important to consider Sweet's syndrome in the differential diagnosis of skin lesions.

Key-words: Diagnosis, neutrophilic dermatosis, skin biopsy, Sweet's syndrome, treatment.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sweet foi descrita, pela primeira vez, em 1964, por Robert Douglas Sweet. Desde então foram publicados centenas de casos desta doença^{1,2}. Clinicamente, caracteriza-se por febre (sinal mais frequente) e lesões cutâneas (pápulas/nódulos/placas, de tonalidade eritematosa/violácea) que podem surgir em simultâneo com o quadro febril ou ser precedidas em dias a semanas pela febre³. Estas lesões são caracteristicamente dolorosas, apresentam uma distribuição assimétrica (sendo as localizações mais frequentes as extremidades superiores, face e pescoço) e resolvem sem lesão residual. Estão também descritas manifestações extracutâneas da doença, como mialgias, artralgias, cefaleias, mal-estar geral, conjuntivite e úlceras da mucosa oral⁴. Existem três formas diferentes desta patologia: clássica/idiopática (*classical Sweet's syndrome* – CSS), associada a doenças neoplásicas (*malignancy-associated Sweet's syndrome* – MASS) e induzida por fármacos (*drug-induced Sweet's syndrome* – DISS)⁵. As neoplasias mais frequentemente envolvidas são as hematológicas (leucemia mielóide aguda), mas estão também descritos casos associados a tumores sólidos (mama, gastrintestinais e genitourinários)⁴. O Síndrome de Sweet pode preceder, acompanhar ou surgir após o diagnóstico

de doença neoplásica. Deverá, assim, constituir um sinal de alerta, quer para uma neoplasia que ainda não é conhecida, quer para uma recidiva num doente oncológico. O G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) é o fármaco que mais frequentemente se associa à síndrome de Sweet, mas muitos outros podem estar envolvidos (antibióticos, antiepilépticos, antiretrovirais, anti-hipertensores, quimioterápicos, antipsicóticos, anticoncepcionais orais, diuréticos e anti-inflamatórios não esteróides – AINE). O diagnóstico é feito com base na presença dos critérios descritos no Quadro I⁶. Laboratorialmente, as alterações encontradas são a subida dos marcadores inflamatórios, nomeadamente da VS, e a presença de leucocitose com neutrofilia. Dada a multiplicidade de situações clínicas que podem simular esta patologia, o diagnóstico nem sempre é fácil. A biópsia cutânea revela um infiltrado difuso de neutrófilos maduros localizado na derme superior, sem evidência de vasculite leucocitoclástica. Estas características histopatológicas não são patognomónicas da doença, podendo ser encontradas em outras dermatoses neutrofílicas e em lesões causadas por agentes infecciosos. A sua patogénese não se encontra totalmente esclarecida mas, provavelmente, será multifactorial. Os corticóides sistémicos, o iodeto de potássio e a colchicina constituem os fármacos de primeira linha para o seu tratamento⁷. O prognóstico é variável, de acordo

Quadro 1. Critérios de diagnóstico de síndrome de Sweet

Critérios	CSS/MASS	DISS
1	Aparecimento súbito de lesões cutâneas eritematosas dolorosas (placas/nódulos)	
2	Evidência histológica de infiltrado neutrofílico denso (sem vasculite leucocitoclástica)	
3	Temperatura corporal > 38°C	
4	Associação com gravidez, doença neurológica (hematológica ou visceral) ou inflamatória ou precedida por infecção (VAS ou GI) ou vacinação	Relação temporal entre a administração de um fármaco e o aparecimento do quadro clínico ou recorrência do quadro após PPO
5	Resposta excelente ao tratamento com CTC sistémicos ou iodeto de potássio	Resolução das lesões após interrupção do fármaco ou tratamento com CT sistémicos
6	Alterações analíticas na apresentação (>3):VS>20 mm/h; PCR positiva; leucócitos>8000/μl; >70% neutrófilos	
Diagnóstico	2 critérios major (1 e 2) + ≥ 2 critérios minor (3 a 6)	Todos os 5 critérios

(Adaptado de Joe EK. Sweet Syndrome. Dermatology Online Journal 2003;9(4):28).

VAS: Vias aéreas superiores; GI: Gastrintestinal; PPO: Prova de provocação oral; CTC: Corticóides; VS: Velocidade de sedimentação; PCR: Proteína C reactiva

Quadro 2. Características clínicas das diferentes formas da síndrome de Sweet

Características	Formas clínicas			
	CSS	Neoplasia hematológica	Neoplasia sólida	DISS
Epidemiologia				
	80	50	59	71
Infecção VAS ou GI a preceder	75-90	16	20	21
Recorrência	30	69	41	67
Sintomas/sinais				
Temp>38°C	80-90	88	79	100
Atingimento musculoesquelético	12-56	26	34	21
Atingimento ocular	17-72	7	15	21
Localização lesões				
Extremidades superiores	80	89	97	71
Cabeça e pescoço	50	63	52	43
Tronco	30	42	33	50
Extremidades inferiores	Infreq	49	48	36
Mucosa oral	2	12	3	7
Achados laboratoriais				
Neutrófilos>6000/μL	80	47	60	38
VS>20mm/h	90	100	95	100
Anemia (Hb<13g/dL; <12g/dL)	Infreq	82	83	100
Plq<150000/μL ou >500000/μL	Infreq	68	50	50
IR, hematuria, proteinúria	11-50	15	7	0

(Adaptado de Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007;2:34).

CSS: Classical Sweet's syndrome; DISS: Drug-induced Sweet's syndrome; VAS: Vias aéreas superiores; GI: Gastrintestinal; VS: Velocidade de Sedimentação; Hb: Hemoglobina; Plq: Plaquetas; IR: Insuficiência renal

com a forma da doença envolvida, isto é, no caso do MASS e DISS está relacionado com a evolução da neoplasia subjacente e da ingestão/suspensão do fármaco, respectivamente. No caso do CSS, este poderá regredir espontaneamente ou demorar meses a semanas a resolver, verificando-se recorrência em 1/3 dos casos. O Quadro 2 sumariza as características clínicas das diferentes formas de Síndrome de Sweet.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino com 43 anos, referenciada à Consulta de Imunoalergologia por suspeita de toxicodermia.

Trata-se de uma doente com antecedentes de vitiligo diagnosticado aos 16 anos, carcinoma da mama *in situ* (submetida a radioterapia e hormonoterapia), anemia ferropénica conhecida desde os 39 anos e trombose venosa superficial da veia safena interna aos 42 anos. Sem história conhecida de alergia medicamentosa.

Recorreu ao serviço de urgência (SU) por quadro de febre (temperatura máxima de 38,5°C), cefaleias, náuseas e um episódio de vômito de conteúdo alimentar, com 48 horas de evolução. Sem outras queixas, nomeadamente, cutâneas. Ao exame objectivo, apresentava-se subfebril e com a orofaringe ruborizada (sem escorrências ou exsudados), sem outras alterações a registar. Do estudo analítico efectuado, de realçar: anemia microcítica hipocrómica (sem agravamento relativamente ao já conhecido da doente), leucocitose de 15470/uL, com neutrofilia relativa de 89,5%, VS aumentada (49 mm) e um valor de PCR ligeiramente elevado (0,7 mg/dL). Medicada com metoclopramida 10 mg EV e paracetamol 1000 mg PO, com melhoria sintomática, pelo que teve alta com indicação para autovigilância e medicada com paracetamol. Regressou ao SU cerca de 24h depois, por manter quadro de cefaleias e náuseas, com aparecimento de lesões cutâneas localizadas ao tronco, com sinais inflamatórios, sem prurido associado. Encontrava-se apirética e apresentava lesões eritematosas

papulares, dolorosas à palpação, localizadas ao abdómen e dorso. Analiticamente, sem leucocitose ou neutrofilia, mas verificou-se um aumento do valor de PCR para 12,07 mg/dL. Foi medicada com acetilsalicilato de lisina 1800 mg EV, doxiciclina 100 mg PO e hidroxizina 25 mg PO, e internada no serviço de medicina interna para esclarecimento do quadro. Do estudo realizado é de referir valores diminuídos de IgA (<6.34 mg/dL), sem outras alterações no estudo imunológico. Função renal, hepática e tiroideia, ionograma, determinação de β 2-microglobulina e electroforese de proteínas sem alterações relevantes. O exame sumário de urina, radiografia de tórax, marcadores víricos, hemoculturas, uroculturas e serologias para diversos agentes patogénicos não revelaram foco infeccioso para o quadro descrito. Durante o internamento a doente manteve-se sempre apirética e com regressão gradual das lesões, que passaram a estar mais localizadas aos quadrantes direitos do abdómen, mantendo as características inflamatórias. Foi observada por Dermatologia, que considerou poder tratar-se de uma infecção vírica ou de um *rash* maculopapular morbiliforme toxicodérmico após administração de AINE. A doente teve alta do internamento com indicação para evicção de AINE, medicada com doxiciclina 100 mg e encaminhada para a Consulta de Imunoalergologia, por suspeita de toxicodermia.

À data de observação, a doente havia apresentado quatro novos episódios em tudo semelhantes ao descrito: febre (sem foco aparente), acompanhada de sensação de mal-estar generalizado e astenia, a preceder o aparecimento de lesões cutâneas com sinais inflamatórios não pruriginosos (distribuídas pelo tronco), sem factor desencadeante identificado, com duração aproximada de três a cinco dias e resolução espontânea, sem lesão residual. Num destes episódios a doente recorreu ao SU, onde foi medicada com acetilsalicilato de lisina 1800 mg, com boa tolerância.

Foi colocada a hipótese de se tratar de síndrome de Sweet e programada biópsia cutânea, caso houvesse recorrência das lesões, o que aconteceu passado um mês (Figuras 1 e 2). A biópsia revelou “edema da derme e ligeiro infiltrado inflamatório de polinucleares neutrófilos



Figura 1 e 2. Lesões cutâneas com características inflamatórias, dispersas pelo dorso; são também visíveis as lesões de vitiligo, já apresentadas pela doente.

em localização perivascular superficial, isto é, lesões de dermatite neutrofílica, compatíveis com “síndrome de Sweet”. A doente foi medicada com prednisolona PO durante 6 dias na dose de 60mg/dia, ao fim dos quais foi reavaliada. Dado que as lesões tinham resolvido, suspendeu o tratamento e manteve vigilância, não apresentando mais episódios desde então, pelo que não houve necessidade de novo ciclo de corticóide.

DISCUSSÃO

Quando foi observada pela primeira vez na Consulta de Imunoalergologia, a doente tinha já efectuado um estudo extenso para esclarecimento da sua situação clínica.

Dado o quadro de febre (sem foco aparente), associado à elevação dos parâmetros analíticos inflamatórios (leucocitose com neutrofilia, aumento do valor de VS e PCR), a hipótese de diagnóstico colocada inicialmente foi a de uma doença infecciosa, nomeadamente provocada por *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Brucella* ou *Borrelia burgdorferi*, o que justificou a introdução da terapêutica com doxiciclina. A não identificação de um agente patogénico no estudo realizado e a evolução da doença por episódios recorrentes

(ficando a doente totalmente assintomática entre esses episódios) não é a favor de um quadro infeccioso.

Foi também colocada a hipótese de se tratar de uma reacção cutânea associada à ingestão de fármacos (AINE), que motivou a referência da doente à nossa consulta. No entanto, as lesões cutâneas já se haviam instalado quando a doente foi medicada com acetilsalicilato de lisina e, por outro lado, a administração posterior do mesmo fármaco com boa tolerância exclui um mecanismo de hipersensibilidade medicamentosa.

Foi colocada como hipótese de diagnóstico mais provável a síndrome de Sweet, confirmada pela histologia.

A biópsia cutânea é essencial ao diagnóstico de síndrome de Sweet e constitui, em conjunto com as lesões cutâneas características, os critérios *major*. Dos critérios *minor*, a doente apresentava a febre (temperatura >38.°C), as alterações laboratoriais e a boa resposta à corticoterapia⁶.

CONCLUSÃO

Dada a gravidade das patologias que lhe poderão estar associadas, a síndrome de Sweet deve ser, primeiramente, considerado como manifestação sistémica de uma doença

subjacente. A confirmação histológica desta síndrome não deve, por esse motivo, ser assumida como o fim da marcha diagnóstica⁸. Nesta doente, dados os antecedentes pessoais de carcinoma da mama, o diagnóstico de síndrome de Sweet poderia constituir a primeira manifestação de recidiva de neoplasia. Uma vez que após corticoterapia não voltou a apresentar mais episódios, podemos pensar numa forma idiopática da doença. No entanto, salienta-se a importância de um *follow-up* rigoroso e da abordagem multidisciplinar destes casos.

Apesar de ser uma patologia rara e de existir uma multiplicidade de situações clínicas que a podem simular, é importante ter sempre presente o Síndrome de Sweet no diagnóstico diferencial de lesões cutâneas.

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum.

Contacto:

Patrícia Cristina Correia Barreira
Serviço de Imunoalergologia
Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho – EPE
Rua Conceição Fernandes
4434-502 Vila Nova de Gaia
pccb23@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Gibson LE. Sweet Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2005;80(4):549.
2. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of diseases concepts. *Int J Dermatol* 2003;42(10):761-78.
3. Yi S, Bhate C, Schwartz RA. Sweet's syndrome: an update and review. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144(5):603-12.
4. Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007;2:34.
5. Honigsmann H, Cohen P, Wolff K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S (Eds.). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. McGraw-Hill Professional 2003:1056 – 1062.
6. Joe EK. Sweet syndrome. *Dermatology Online Journal*. 2003; 9(4):28.
7. Cohen PR. Neutrophilic dermatosis: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(5):301-12.
8. Gonçalves P, Miranda JS, Araújo JAM. Síndrome de Sweet e doença inflamatória intestinal – uma associação pouco frequente. *Medicina Interna* 2010;17(1):44-47.

Sweet's syndrome – An unexpected diagnosis?

Síndrome de Sweet – Um diagnóstico inesperado?

Data de receção / Received in: 30/04/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 17/06/2011

Rev Port Imunoalergologia 2011; 19 (2): 107-112

Patrícia Barreira¹, Daniela Malheiro², José Pedro Moreira da Silva³

¹ Resident, Allergology and Clinical Immunology, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho – EPE.

² Consultant, Allergology and Clinical Immunology, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho – EPE.

³ Director, Allergology and Clinical Immunology Unit, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho – EPE.

ABSTRACT

Background: Sweet's syndrome, also known as acute febrile neutrophilic dermatosis, is characterised by fever, neutrophilia and erythematous skin lesions. **Case report:** The authors describe a case of a 43-year-old female with a history of vitiligo, breast carcinoma in situ, iron deficiency anaemia and peripheral venous insufficiency, referred to the Outpatient Clinic of Allergology and Clinical Immunology for suspected toxicodermia. She had several episodes of fever, which preceded the appearance of skin lesions in plaques with inflammatory signs, associated with leukocytosis, neutrophilia and elevated values of sedimentation rate (SR) and C-reactive protein (CRP). The skin biopsy revealed dermal oedema and inflammatory infiltrate of polynuclear neutrophils in superficial perivascular location, consistent with Sweet's syndrome. **Conclusion:** Although this is a rare condition and a multiplicity of clinical features may mimic this disease, it is important to consider Sweet's syndrome in the differential diagnosis of skin lesions.

Key-words: Diagnosis, neutrophilic dermatosis, skin biopsy, Sweet's syndrome, treatment..

RESUMO

Introdução: O Síndrome de Sweet, também designado por dermatose neutrofílica febril aguda, é caracterizado por febre, neutrofilia e lesões cutâneas eritematosas. **Caso clínico:** Os autores descrevem o caso de uma doente de 43 anos, com antecedentes de vitiligo, carcinoma da mama in situ, anemia ferropénica e insuficiência venosa periférica, referenciada à Consulta de Imunoalergologia por suspeita de toxicodermia. A doente apresentou vários episódios de febre, a preceder o aparecimento de lesões cutâneas em placa com sinais inflamatórios, associada a leucocitose com neutrofilia e elevação dos valores de velocidade de sedimentação (VS) e proteína C reactiva (PCR). A biópsia cutânea revelou edema da derme e infiltrado inflamatório de polinucleares neutrófilos em localização perivascular superficial, compatível com Síndrome de Sweet. **Conclusão:** Apesar de ser uma patologia rara e de existir uma multiplicidade de situações clínicas que o podem simular, é importante ter sempre presente o Síndrome de Sweet no diagnóstico diferencial de lesões cutâneas.

Palavras-chave: Biópsia cutânea, dermatose neutrofílica, diagnóstico, Síndrome de Sweet, tratamento.

INTRODUCTION

Sweet's syndrome was first described, in 1964, by Robert Douglas Sweet. Since then hundreds of cases of this disease have been published^{1,2}. Clinically, it is characterised by fever (the most frequent sign) and skin lesions (erythematous-violaceous papules/nodules/plaques), which can develop simultaneously with fever or days to weeks after³. These lesions are characteristically painful, asymmetrically distributed (with the most frequent locations being the upper extremities, face and neck) and clear up with no residual lesion. Extra-cutaneous manifestations have been described, such as muscle pain, joint pain, headaches, general malaise, conjunctivitis and ulcers of the oral mucosa⁴. There are three different forms of this syndrome: classic/idiopathic (Classical Sweet's Syndrome – CSS), associated with neoplastic diseases (Malignancy-Associated Sweet's Syndrome – MASS) and drug induced (Drug-Induced Sweet's Syndrome – DISS)⁵. The most frequently involved malignancies are haematological (acute myeloid leukaemia), but cases associated to solid tumours (breast, gastrointestinal and genitourinary) have also been described⁴.

Sweet's syndrome can precede, accompany or appear after a diagnosis of malignant disease. It should, thus, raise a red flag, whether for a malignancy as yet unknown, or for a relapse in a cancer patient. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) is the drug most frequently associated with Sweet's syndrome, but many others can be involved, such as antibiotics, anti-epileptic drugs, antiretroviral drugs, anti-hypertensive drugs, chemotherapy drugs, anti-psychotic drugs, oral contraceptives, diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs – NSAIDs). Diagnosis is made based on the criteria listed in Table 1⁶. In laboratory terms, the changes seen are increased inflammatory markers, namely the sedimentation rate and the presence of leukocytosis with neutrophilia.

Given the plethora of clinical situations that can simulate this pathology, diagnosis is not always easy. The skin biopsy can reveal a diffuse infiltrate of mature neutrophils located in the upper dermis, with no evidence of leukocytoclastic vasculitis. These histopathological features are not pathognomonic of the disease. They can be seen in other neutrophilic dermatoses and in lesions caused by infectious agents. Its pathogenesis is not yet fully understood, but is probably multifactorial. Systemic corticosteroids, potassium iodate and colchicine are the

Table I. Diagnostic criteria of Sweet's syndrome.

Criteria	CSS/MASS	DISS
1	Abrupt onset of painful erythematous lesions (plaques/nodules)	
2	Histopathological evidence of dense neutrophilic infiltrate (without leukocytoclastic vasculitis)	
3	Pyrexia ($> 38^{\circ}\text{C}$)	
4	Association with pregnancy, an underlying haematological or visceral malignancy, or inflammatory disease, or preceded by an upper respiratory or gastrointestinal infection, or vaccination	Time relationship between drug administration and onset of clinical picture or recurrence of picture after oral challenge test
5	Excellent response to treatment with systemic corticosteroids or potassium iodide	Resolution of lesions after suspension of drug or treatment with systemic corticosteroids
6	Abnormal laboratory values at presentation (≥ 3): SR > 20 mm/h; positive CRP; leucocytes...; neutrophils...	
Diagnosis	2 major criteria (1 – 2) + ≥ 2 minor criteria (3 – 6)	All 5 criteria

(adapted from Joe EK. Sweet Syndrome. Dermatology Online Journal. 2003;9(4):28).

Table II. Clinical characteristics of the different forms of Sweet's syndrome.

Characteristics	Clinical forms			
	CSS	Haemataologic malignancy	Solid malignancy	DISS
Epidemiology				
	80	50	59	71
Preceding upper airway infection or gastrointestinal infection	75-90	16	20	21
Recurrence	30	69	41	67
Symptoms/Signs				
Pyrexia $> 38^{\circ}\text{C}$	80-90	88	79	100
Musculoskeletal involvement	12-56	26	34	21
Ocular involvement	17-72	7	15	21
Lesion location				
Upper extremities	80	89	97	71
Head and neck	50	63	52	43
Trunk	30	42	33	50
Lower extremities	Infreq	49	48	36
Oral mucosa	2	12	3	7
Laboratory findings				
Neutrophils $> 6000/\mu\text{L}$	80	47	60	38
SR $> 20\text{mm/h}$	90	100	95	100
Anaemia (Hb $< 13\text{g/dL}$; $< 12\text{g/dL}$)	Infreq	82	83	100
Plt $< 150000/\mu\text{L}$ or $> 500000/\mu\text{L}$	Infreq	68	50	50
RF, haematuria, proteinuria	11-50	15	7	0

(adapted from Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007;2:34).

CSS: Classical Sweet's Syndrome; DISS: Drug-Induced Sweet's Syndrome; Plt – platelets; RF – renal failure; SR – sedimentation rate

first-line drugs for treatment⁷. The prognosis varies, in line with the form of disease involved. This means that in the case of MASS and DISS it is related to the evolution of the underlying malignancy and the ingestion/suspension of the drug, respectively. In the case of CSS, it can resolve spontaneously or take months to weeks to resolve, with recurrence seen in one-third of cases. Table II summarises the clinical characteristics of the different forms of Sweet's syndrome.

CASE REPORT

A 43-year-old female patient was referred to our Department of Allergology and Clinical Immunology for suspected toxicodermia. She had a history of vitiligo, diagnosed when she was 16 years old, breast carcinoma *in situ* (for which she had undergone radiotherapy and hormone therapy), iron deficiency anaemia, since the age of 39, and superficial venous thrombosis of the great saphenous vein at the age of 42. She had no known allergy to drugs.

The patient was admitted to the Emergency Room (ER) with a 48-hour picture of fever (maximum temperature of 38.5 °C), headaches, nausea and a vomiting episode. There were no other complaints, namely skin complaints. Examination revealed the patient to be subfeverish and with reddened oropharynx (with no discharge or exudate), with no other abnormalities. The analytical study revealed hypochromic microcytic anaemia (with no aggravation of the known status), leukocytosis 15470/uL, with relative neutrophilia of 89.5%, increased SR (49 mm) and slightly raised CRP (0.7 mg/dL). The patient was medicated with 10 mg IV metoclopramide and 1000 mg oral paracetamol. Symptoms improved, and the patient was discharged, with the recommendation to be vigilant and was medicated with paracetamol.

The patient returned to the ER around 24hrs afterwards, for continued headaches and nausea, with recent onset of skin lesions on the trunk and signs of inflammation, with no associated pruritus. She had no fever and had papular erythematous lesions, painful to the touch, located on the abdomen and dorsum. Analyses revealed no leukocytosis or neutrophilia, but there was a CRP increase to 12.07 mg/dL. The patient was medicated with 1800 mg IV lysine acetylsalicylate, 100 mg oral doxycycline and 25 mg oral hydroxyzine, and admitted to the Internal Medicine Unit for a diagnostic work-up. This showed decreased IgA (< 6.34 mg/dL), with no other immunological changes. Renal, liver and thyroid function, ionogram, beta 2-microglobulin and protein electrophoresis showed no relevant changes. Urinalysis, chest X-ray, study of viral markers, blood culture panel, urocultures and serology exams for several pathogenic agents did not reveal infectious foci for the clinical picture described.

During the hospital stay, the patient remained afebrile, with gradual regression of the lesions. These became more localized to the right quadrants of the abdomen, maintaining the inflammatory characteristics. The patient was referred to a dermatology appointment, which considered the cause to be a viral infection or an NSAID-induced maculopapular morbilliform toxicoderma. The patient was discharged with the recommendation to avoid NSAIDs, was medicated with 100 mg doxycycline, and referred to the Outpatient Clinic of Allergology and Clinical Immunology for suspected toxicodermia.

By the date of examination, the patient had had four new episodes similar to that already described: fever (with no apparent cause) with generalized malaise and asthenia preceding the onset of skin lesions with non-pruriginous signs of inflammation on the trunk, with no triggering factor identified. These lasted approximately three to five days and had spontaneous resolution, leaving no residual lesion. During one of these episodes the patient resorted to an



Figures 1 and 2. Cutaneous lesions with characteristics of inflammation, spread over back; vitiligo lesions also visible – patient already presented vitiligo.

ER, where she was medicated with 1800 mg lysine acetylsalicylate, with good tolerance.

The question of this being a case of Sweet's syndrome was raised, and a skin biopsy scheduled should the lesions recur, which happened a month later (Figures 1 and 2). The biopsy revealed “oedema of the dermis and slight inflammatory infiltrate of polynuclear neutrophils with superficial perivascular location, that is, neutrophilic dermatitis lesions, compatible with Sweet's syndrome”.

The patient was medicated with 60mg/day oral prednisolone for six days, at the end of which she was re-evaluated. As the lesions had resolved, treatment was suspended and surveillance continued. The patient has not experienced further episodes since, wherefore there has been no need for a new cycle of corticosteroids.

DISCUSSION

When the patient was first observed at our Allergology and Clinical Immunology Clinic, she had already undergone

extensive tests to identify the causes of her clinical condition. Given her fever (with no apparent cause) associated with the analytical inflammatory parameters (leukocytosis with neutrophilia, increased SR and CRP), the diagnosis initially suggested was an infectious disease, namely caused by *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Brucella* or *Borrelia burgdorferi*, which warranted treatment with doxycycline. The non-identification of a pathogenic agent and the evolution of the disease in recurrent episodes (with the patient completely asymptomatic between those episodes) did not suggest an infectious condition. That the patient had a drug-triggered (NSAIDs) cutaneous reaction was also suggested and this led to the patient being referred to us. However, the skin lesions were already present when the patient was medicated with lysine acetylsalicylate and, in addition, the subsequent administration of this drug with good tolerance ruled out a drug-related hypersensitivity mechanism. Sweet's syndrome was suggested as the most likely diagnostic probability and this was confirmed by histology.

A skin biopsy is essential in diagnosing Sweet's syndrome and this and the characteristic skin lesions are major criteria. In terms of minor criteria, the patient had fever

(temperature > 38 °C), laboratory abnormalities and good response to corticotherapy⁶.

CONCLUSION

Given the severity of the pathologies that can be associated, Sweet's syndrome should primarily be considered as a systemic manifestation of an underlying disease. Histological confirmation of this syndrome should, thus, not be taken to be the end of the diagnostic workup⁸. Given our patient's history of breast cancer, a diagnosis of Sweet's syndrome could represent the first sign of a recurrence of malignancy. Since there were no new episodes after administration of corticotherapy, we can consider this as an idiopathic form of the disease. However, we stress the importance of a rigorous follow-up and multidisciplinary approach in these cases.

Although it is a rare condition and a multiplicity of clinical conditions may mimic this disease, it is important to consider Sweet's syndrome in the differential diagnosis of skin lesions.

Funding: None

Conflict of interest disclosure: None

Contacto:

Patrícia Cristina Correia Barreira
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Vila Nova
Gaia/Espinho – EPE
Rua Conceição Fernandes 4434 – 502 Vila Nova de Gaia
pccb23@gmail.com

REFERENCES

1. Gibson LE. Sweet Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(4):549.
2. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of diseases concepts. *Int J Dermatol.* 2003;42(10):761-78.
3. Yi S, Bhate C, Schwartz RA. Sweet's Syndrome: an update and review. *G Ital Dermatol Venereol.* 2009;144(5):603-12.
4. Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2007;2:34.
5. Honigsmann H, Cohen P, Wolff K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome). In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S (Eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6th ed. McGraw-Hill Professional. 2003:1056 – 1062.
6. Joe EK. Sweet Syndrome. *Dermatology Online Journal.* 2003; 9(4):28.
7. Cohen PR. Neutrophilic Dermatitis: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(5):301-12.
8. Gonçalves P, Miranda JS, Araújo JAM. Síndrome de Sweet e Doença Inflamatória Intestinal – uma associação pouco frequente. *Medicina Interna.* 2010;17(1):44-47.