

Nietypowa manifestacja skórna zespołu Sweeta

Unusual skin manifestation of Sweet syndrome

Aleksander Obtulowicz¹, Joanna Sułowicz¹, Andrzej Jaworek¹, Anna Wojas-Pelc¹, Tomasz Stompór²

¹Katedra i Klinika Dermatologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

²Katedra i Klinika Nefrologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Władysław Sułowicz

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 5: 241–245

Streszczenie

W 1986 r. Su oraz Liu zaproponowali po 2 duże i małe kryteria diagnostyczne zespołu Sweeta. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek tej choroby, manifestujący się wystąpieniem płaskich guzów bez tendencji do rozpadu oraz licznych wykwitów krostkowych, zlokalizowanych na skórze twarzy. Zmiany te pojawiły się u pacjenta po kilkudniowej terapii azatiopryną. Lek ten zlecił nefrolog, jako leczenie objawów zespołu nerczycowego o niejasnym podłożu, utrzymujących się od ponad roku. Chorego od 30 lat leczono (głównie chirurgicznie) z powodu nawracającej przetoki okołoodbytniczej. W związku z wieloletnim stanem zapalnym w tej okolicy, za prawdopodobną przyczynę uszkodzenia nerek przyjęto amyloidozę wtórną typu AA (mimo że badanie histopatologiczne wycinka z dziąsła nie ujawniło obecności amyloidu; biopsji nerki nie wykonywano z uwagi na zły stan pacjenta i cechy zaawansowanej niewydolności nerek). Podczas przyjęcia do Kliniki Nefrologii chory był osłabiony, bez gorączki i dolegliwości stawowych. W badaniu fizykalnym stwierdzono nieznacznie powiększone węzły chłonne na szyi. W badaniach dodatkowych stwierdzono OB 78/86 mm, leukocytozę 19 tys./1 mm³; z neutrofilią 70,2%, hipoproteinemię ze wzrostem frakcji α 1-globulin, α 2-globulin, β -globulin, γ -globulin. Obniżona wartość klirensu kreatyniny potwierdziła znaczne zaawansowanie niewydolności nerek. W badaniu histopatologicznym zmian ze skóry stwierdzono obfite nacieki z neutrofilów, bez cech zapalenia naczyń. Po leczeniu prednizonem w dawce początkowej 50 mg uzyskano stopniową resorpcję zmian skórnych. Wydaje się, że przedstawiony przypadek zespołu Sweeta o nietypowym przebiegu jest skórą manifestacją przewlekłego procesu zapalnego, wtórnego do obecności nawracających przetok okołoodbytniczych, które doprowadziły do rozwoju objawowej amyloidozy z następującą schyłkową niewydolnością nerek.

Słowa kluczowe: zespół Sweeta, kryteria diagnostyczne, amyloidozę.

Abstract

In 1986 two major and two minor diagnostic criteria of Sweet syndrome were proposed by Su and Liu. In this paper we report a case of Sweet syndrome manifested as erythema nodosum-like lesions without a tendency for disintegration, but with pustules predominantly on the surface of the face. The mentioned lesions occurred after a few days of treatment with azathioprine. This drug was introduced by the nephrologist due to symptoms of nephrotic syndrome of unknown background, lasting for more than one year. For more than thirty years the patient has been treated (mostly surgically) for recurrent perirectal fistula. Because of the long-lasting inflammation in this area secondary (AA-type) amyloidosis was considered as the most likely reason for the kidney damage (although the histological assessment of the gingival biopsy sample did not confirm such a diagnosis and a kidney biopsy was not considered due to the poor general status of the patient and advanced kidney failure). On admission to the dermatology department the patient suffered from pronounced generalized weakness, but without fever or arthralgia. Moderately enlarged cervical lymph nodes were found in the physical exam. Additional lab tests revealed decreased creatinine clearance, thus confirming the diagnosis of advanced kidney failure. In the histological assessment of the skin abundant neutrophilic infiltrates were found with no evidence of vasculitis. Gradual resorption of skin lesions was obtained after treatment with prednisone in the initial dose of 50 mg/day. We suggest that the described case of Sweet syndrome with an unusual clinical course represents a skin manifestation of the chronic inflammatory process secondary to long-lasting recurrent perianal fistulas in a patient with concomitant advanced chronic kidney disease.

Key words: Sweet syndrome, diagnostic criteria, amyloidosis.

Adres do korespondencji: dr n. med. Aleksander Obtulowicz, Katedra i Klinika Dermatologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Kopernika 19, 31-501 Kraków, tel. +48 12 424 74 20, obtulowicz@poczta.fm



Ryc. 1. Zmiany rumieniowo-naciekowe i guzy. Na powierzchni zmian krosty i widoczne żółte strupy (3. doba kortykoterapii)

Wprowadzenie

Dermatozy neutrofilowe należą do obszernej, niejednorodnej rodziny dermatoz, charakteryzujących się obecnością obfitych nacieków z leukocytów obojętnochłonnych. Do grupy tej zalicza się *pyodermia gangrenosum*, *subcorneal pustular dermatitis*, *erythema elevatum et diutinum* oraz zespół Sweeta. Mimo odmiennego obrazu klinicznego, wspólnymi ich cechami są nawrotowość zmian, neutrofilia obwodowa, częste współistnienie schorzeń układowych oraz obecność będącego podstawą rozpoznania neutrofilowego nacieku zapalnego w obrębie zmian skórnych lub innych narządów [1, 2]. W 1986 r. Su i Liu [3] zaproponowali rozpoznawanie zespołu Sweeta na podstawie obecności 2 dużych i co najmniej dwóch z 4 mniejszych kryteriów. Do kryteriów dużych należą nagłe pojawienie się bolesnych uciskowo lub samoistnie, sinoczerwonych zmian rumieniowo-obrzękowych oraz stwierdzenie w badaniu histopatologicznym przewagi nacieku neutrofilowego, bez cech zapalenia naczyń. Małe kryteria zdefiniowano jako gorączkę lub cechy infekcji w wywiadzie, objawy zapalenia stawów, zapalenie spojówek, obwodową leukocytozę oraz szybką regresję zmian skórnych po zastosowaniu ogólnej kortykoterapii. Kryteria te zostały dodatkowo zmodyfikowane i rozszerzone w 1994 r. przez von den Driescha [4]. Obecnie do kryteriów większych zalicza się bolesne zmiany rumieniowo-guzowa-

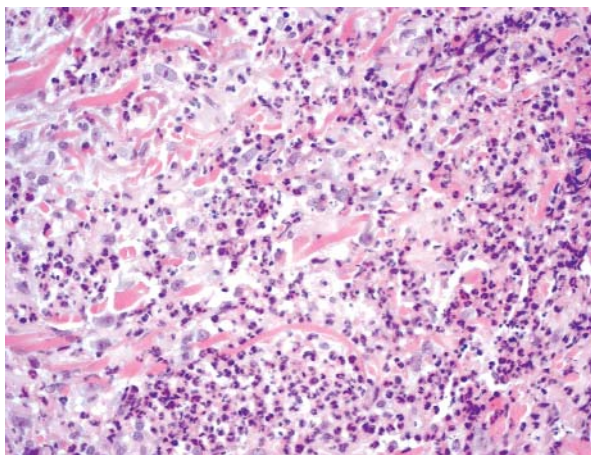
te oraz nacieki neutrofilowy, bez cech pierwotnego leukocytoklastycznego zapalenia naczyń [5]. Za kryteria mniejsze uznaje się natomiast gorączkę powyżej 38°C, współwystępowanie choroby hematologicznej, układu pokarmowego lub ciąży, pojawienie się zmian skórnych poprzedzone infekcją górnych dróg oddechowych lub jelitową oraz szybkie ustępowanie zmian pod wpływem leczenia steroidami, jodkiem potasu albo kolchicyną [5, 6]. Dodatkowo podkreślono wagę kryteriów laboratoryjnych, obejmujących 4 nieprawidłowości, z których co najmniej 3 muszą być spełnione – OB >20 mm/godz., białko C-reaktywne (CRP) powyżej normy, leukocytoza >8000/mm³ z neutrofilią >70% [5].

Opis przypadku

W pracy przedstawiono przypadek 64-letniego chorego przyjętego do Kliniki Dermatologii CMUJ w Krakowie wiosną 2005 r. z powodu zmian guzowatych na skórze twarzy. Pierwsze zmiany skórne o charakterze rumieniowo-naciekowo-krostkowym pojawiły się ok. 14 dni przed przyjęciem, podczas kilkudniowego leczenia azatiopryną z powodu narastającego białkomoczu (z 3,2 do 6 g/l) w przebiegu zespołu nerczycowego, z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością nerek. Z powodu choroby nerek pacjent pozostawał pod opieką Kliniki Nefrologii przez rok poprzedzający wystąpienie obecnych objawów. Pojawieniu się zmian skórnych towarzyszyła wysoka gorączka oraz uczucie rozbicia i znacznego osłabienia.

Zmiany skórne miały charakter płaskich guzów, początkowo o gładkiej, sinoczerwonej powierzchni, następnie stopniowo pokrywały się krostami (ryc. 1). Podczas przyjęcia do Kliniki Dermatologii pacjent już nie gorączkował, nie zgłaszał dolegliwości stawowych, był natomiast znacznie osłabiony. W badaniu fizykalnym stwierdzono nieznacznie powiększone węzły chłonne na szyi. Na obu pośladkach obserwowano liczne blizny po wcześniejszych interwencjach chirurgicznych z powodu utrzymującej się od 30 lat przetoki okołoodbytniczej.

Wykonane przed przyjęciem do kliniki badania (gastroskopia, rektoskopia i pasaż jelita cienkiego) jednoznacznie wykluczyły podejrzaną uprzednio chorobę Crohna. Wykluczono również obecność innych ognisk zapalnych. Z powodu ropnej przetoki okołoodbytniczej, którą uznano za najistotniejszą przyczynę zaostrzenia przewlekłej nefropatii i narastającego białkomoczu, chorego leczono antybiotykami celowanymi – ciprofloksacyną i ceftazydymem. Całość obrazu klinicznego (wieloletni stan zapalny o ropnym charakterze, poprzedzający wystąpienie białkomoczu nerczycowego i niewydolności nerek) nasuwała podejrzenie wtórnej amyloidozы typu AA z zajęciem nerek. Rozpoznanie takie było tym bardziej prawdopodobne, gdyż towarzyszyły mu cechy niewydolności krążenia oraz znaczne niedociśnienie tętnicze, bardzo typowe dla krążeniowych manifestacji amyloidozы. Pacjentowi wykonano badanie biopsyjne działąsta; w wycinku nie znaleziono jednak złogów amyloidu. Mimo to uznano, że



Ryc. 2. Obraz histopatologiczny [H-E] – rozległy naciek w skórze właściwej złożony z granulocytów obojętnochłonnych

najbardziej prawdopodobną przyczyną uszkodzenia nerek i narządu krążenia jest właśnie wtórna amyloidoza (z uwagi na zły stan ogólny i zaawansowaną niewydolność nerek odstąpiono od biopsji tego narządu).

Podczas hospitalizacji w Klinice Dermatologii wykonano badania podstawowe, w których stwierdzono OB 78/86 mm, leukocytozę 19,8 tys./mm³ (odsetkowo neutrofile stanowiły 70,2%, limfocyty 20,2%, monocyty 6,25% i eozynofile 3,25%), mocznik 21,0 mmol/l. Obserwowano także znaczną hipoproteinemię (50 g/l), ze znacznym spadkiem albuminy i wzrostem frakcji α 1-globulin, α 2-globulin, β -globulin, γ -globulin w obrazie elektroforetycznym. Stężenie kreatyniny wynosiło 732,7 μ mol/l, a wartość standaryzowanego klirensu kreatyniny 6,4 ml/min/1,73 m², co dodatkowo potwierdzało zaawansowane stadium przewlekłego uszkodzenia nerek. W badaniu USG obie nerki charakteryzowały się zmniejszonymi wymiarami, ścięciem warstwy korowej i zatartą granicą korowo-rdzeniową, co dodatkowo potwierdzało ich przewlekłe, zaawansowane uszkodzenie i było powodem rezygnacji z biopsji diagnostycznej. Badanie radiologiczne płuc nie wykazało zmian patologicznych. Na podstawie wyniku badania mikologicznego wykluczono grzybicę głęboką jako przyczynę zmian skórnych.

W pobranym wycinku ze zmian skórnych w badaniu histopatologicznym stwierdzono obfite nacieki neutrofilowe (ryc. 2.).

Z powodu pogorszenia się stanu ogólnego chorego i progresji stanu miejscowego, po ocenie histologicznej pobranych wycinków, potwierdzających rozpoznanie dermatozy neutrofilowej, włączono leczenie prednizonem w dawce początkowej 50 mg, uzyskując znaczną remisję zmian skórnych i polepszenie stanu ogólnego w przeciągu 48 godz.

Podczas hospitalizacji w celu wykluczenia hematologicznych przyczyn zmian skórnych pacjenta konsultowano w Klinice Hematologii CMUJ w Krakowie.



Ryc. 3. Resorpcja zmian skórnych znacznego stopnia (7. doba korytkoterapii)

Na podstawie wyników ponownych badań krwi (leukocytoza 12,4 tys./mm³, z 86,7% neutrofilów) odstąpiono od proponowanej biopsji szpiku, zlecając oznaczenie fosfatazy alkalicznej granulocytów (FAG) – wynik w normie.

Podczas 10-dniowej hospitalizacji uzyskano znaczne spłaszczenie guzów, z cofnięciem się wykwitów krostkowych (ryc. 3.).

Dalsze leczenie kontynuowano w trybie ambulatoryjnym, stopniowo obniżając dawkę prednizonu. Mimo ogólnie stosowanego leczenia steroidami, stwierdzono dalszą progresję niewydolności nerek, co było powodem zakwalifikowania pacjenta do leczenia nerkozastępczego hemodializami. Znaczone uszkodzenie układu krążenia z pogłębiającą się hipotonią, trudności techniczne związane z niedrożnością przetoki, bardzo znaczne niedożywienie białkowo-kaloryczne prowadziły do stopniowego pogarszania się stanu ogólnego. Chory zmarł w maju 2006 r., a bezpośrednią przyczyną zgonu była jego rezygnacja z kontynuowania leczenia hemodializami.

Omówienie wyników

Ostrą neutrofilową dermatozę gorączkową (zespół Sweeta) po raz pierwszy opisał w 1964 r. dermatolog Sweet [7]. Patogeneza zespołu Sweeta wciąż nie jest dokładnie poznana. Chorobę tę stwierdzano w przebiegu infekcji, chorób autoimmunologicznych, schorzeń zapalnych jelit, nowotwo-

rów oraz podczas farmakoterapii, co mogłoby potwierdzać tło immunologiczne, o charakterze reakcji z nadwrażliwości [7–10]. Uważa się, że zmiany skórne powstają na podłożu alergiczno-infekcyjnym w odpowiedzi na różne czynniki zakaźne bądź procesy rozrostowe. Rozważa się również udział nieznanego czynnika stymulującego aktywność limfocytów T-pomocniczych, z wtórnym uwalnianiem cytokin podwyższających zarówno liczbę, jak i aktywność neutrofilów, co sprzyja naciekaniu skóry przez te komórki [11–14]. Potwierdzeniem tej tezy może być prowokacja zmian skórnych o typie zespołu Sweeta u chorych z leukopenią w przebiegu chemioterapii, otrzymujących rekombinowany czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) [15].

Obecnie przyjmuje się, że w etiopatogenezie zespołu Sweeta odgrywają rolę zarówno proces zapalny naczyń, autoprzeciwiactwa, składowe dopełniacza, mastocyty, jak i wydzielane przez limfocyty T-pomocnicze cytokiny aktywujące neutrofile [1, 5, 16].

Zespół Sweeta jest rzadką dermatozą, 4-krotnie częściej występuje u kobiet, zwykle między 30.–50. rokiem życia. Pierwsze epizody choroby często poprzedzone są infekcją dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego [5, 6].

Obraz kliniczny zmian skórnych w omawianym zespole jest różnorodny. Typowo wykwity umiejscowione są na twarzy, karku oraz kończynach górnych (grzbiety dłoni i palców), choć czasami mogą być rozsiane na całej skórze. Rzadko opisuje się zajęcie błon śluzowych. Zdaniem części autorów [17, 18] zajęcie śluzówek jamy ustnej wraz z współistnieniem niedokrwistości i trombocytopenii w zespole Sweeta może być zwiastunem lub objawem towarzyszącej ostrej białaczki szpikowej. Najczęściej opisuje się wykwity rumieniowo-naciekowe o gładkiej powierzchni, przypominające rumień wielopostaciowy, rzadziej wykwity pęcherzowe, pęcherzykowe czy pęcherzowo-krwotoczne. Zmiany skórne rzadko ulegają rozpadowi (imitują wówczas *pyodermia gangrenosum*) [8, 18]. Opisywano współistnienie licznych wykwitów krostkowych na powierzchni naciekowo-obrzękowych zmian skórnych u chorych ze współistniejącą infekcją jelitową [5, 8, 19]. Zespół Sweeta może wystąpić w kilku odmianach [17]. Od wielu lat najczęściej opisuje się postać idiopatyczną (klasyczną), która zgodnie z aktualnym stanem wiedzy może wyprzedzać ujawnienie się ostrej białaczki. Nieco rzadsza jest postać paraneoplastyczna czy współistniejąca z innymi chorobami oraz postać polekowa [9, 17].

Odmiana paraneoplastyczna, oprócz współistnienia nowotworu, charakteryzuje się obecnością głębszych nacieków, wykwitów pęcherzykowych, krostkowych ograniczonych wyłącznie do twarzy i rąk oraz nawrotowością zmian [17, 20–23].

W 1996 r. Waller i Cohen zaproponowali 5 kryteriów diagnostycznych zespołu Sweeta o etiologii polekowej [23]. Do kryteriów tych zaliczyli nagły początek zmian skórnych, typowy obraz histologiczny, temperaturę powyżej 38°C, zależność czasową między ekspozycją na podej-

rzany lek a ujawnieniem się zmian skórnych oraz między remisją zmian skórnych a odstawieniem leku lub zastosowaniem ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami. Na podstawie wieloletnich obserwacji przyjęto, że zależność czasowa między rozpoczęciem terapii określonym lekiem a pojawieniem się zmian skórnych wynosi 5–7 dni [24].

Leczenie z wyboru stanowią kortykosteroidy stosowane ogólnie. Postępowanie takie powoduje zazwyczaj szybkie cofanie się zmian skórnych i objawów ogólnych. Jako leczenie alternatywne zaleca się jodek potasu, cyklosporynę, kolchicynę, dapson lub indometacynę [8, 25].

W przypadku przedstawionym przez autorów nagłe pojawienie się zmian skórnych podczas kilkudniowej terapii azatiopryną ze wskazań nefrologicznych, współwystępowanie gorączki oraz szybka reakcja na ogólne leczenie kortykosteroidami mogły nasuwać podejrzenie polekowej etiologii zespołu. Wydaje się jednak mało prawdopodobne, aby azatiopryna – lek immunosupresyjny – mogła stymulować reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza że w tym zespole zaleca się leczenie immunomodulujące i przeciwzapalne [8]. Ponieważ zmiany skórne o charakterze ognisk zapalnych pokrytych licznymi krostkami lokalizowały się wyłącznie na twarzy, rozważano także paraneoplastyczną odmianę zespołu [17]. Wyniki badań zarówno obrazowych, jak i laboratoryjnych nie wykazały jednak towarzyszącego procesu nowotworowego.

Wydaje się, że przedstawiony przypadek zespołu Sweeta mimo nietypowego przebiegu jest skórą manifestacją przewlekłego procesu zapalnego wtórnego do obecności przetok okołoobytniczych, który doprowadził jednocześnie do rozwoju objawowej amyloidozy ze schyłkową niewydolnością nerek i zaawansowaną niewydolnością krążenia.

Piśmiennictwo

1. Wallach D, Vignon-Pennamen MD. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1066-71.
2. Walach D. Les dermatoses neutrophiliques. *Presse Med* 1991; 20: 105-7.
3. Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis* 1986; 37: 167-74.
4. von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 535-56.
5. Cohen PR. Sweet's syndrome. *Orphanet Encyclopedia*, 2003.
6. Ytting H, Vind I, Bang D, et al. Sweets syndrome – an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2005; 72: 195-200.
7. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964; 76: 349-56.
8. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003; 42: 761-78.
9. Govindarajan G, Bashir Q, Kuppuswamy S, Brooks C. Sweet syndrome associated with furosemide. *South Med J* 2005; 98: 570-2.
10. Vazquez-Garcia, Almagro Sanchez M, Fonseca Capdevila E. Multiple neutrophilic dermatoses in myelodysplastic syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 398-401.
11. Nifosi G. La sindrome di Sweet. Esperienza personale e revisione della letteratura. *Minerva Med* 2001; 92: 49-55.

12. Watari K, Tojo A, Nagamura-Inoue T, et al. Hyperfunction of neutrophils in a patient with BCR/ABL negative chronic myeloid leukemia: a case report with in vitro studies. *Cancer* 2000; 89: 551-60.
13. Vignon-Pennamen MD, Aractingi S. Sweet's syndrome and leukemia cutis: a common skin homing mechanism? *Dermatology* 2003; 206: 81-4.
14. Tomasini C, Aloï F, Osella-Abate S, et al. Immature myeloid precursors in chronic neutrophilic dermatosis associated with myelodysplastic syndrome. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 429-33.
15. Cupińska M, Kalbarczyk K. Zespół Sweeta w rozrostach limforeticularnych: czy nowy skórny rewelator. *Przegl Dermatol* 1998; 85: 55-63.
16. von den Driesch P. Polymorphonuclears: structure, function, and mechanisms of involvement in skin diseases. *Clin Dermatol* 2000; 18: 233-44.
17. Ciupińska M, Kalbarczyk L, Kotakowska-Starzyk H. Zespół Sweeta współistniejący z chorobami nowotworowymi. *Przegl Dermatol* 2005; 92: 129-36.
18. Gibson LE. Sweet syndrome. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 549.
19. Strutton G, Weedon D, Robertson I. Pustular vasculitis of the hands. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 192-8.
20. Feliu E, Cervantes F, Ferrando J, et al. Neutrophilic pustulosis associated with chronic myeloid leukemia: a special form of Sweet's syndrome. Report of two cases. *Acta Haematol* 1992; 88: 154-7.
21. Tercedor J, Rodenas JM, Henraz MT, et al. Facial cellulitis-like Sweet's syndrome in acute myelogenous leukemia. *Int J Dermatol* 1992; 31: 589-99.
22. Weenig RH, Bruce AJ, McEvoy MT, et al. Neutrophilic dermatosis of the hands: four new cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004; 43: 95-102.
23. Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 918-23.
24. Paydas S, Sahin B, Seyrek E, et al. Sweet's syndrome associated with G-CSF. *Br J Haematol* 1993; 85: 191-2.
25. O'Brien MC. Sweet's syndrome. *J Emer Med* 2005; 29: 341-2.