

Sweet Sendromu ve Farklı Klinik Yüzleri

Sweets Syndrome and Different Clinical Faces

• Fatma Aydın¹, • Nalan Saraç²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

ÖZ

Akut febril nötrofilik dermatoz olarak da bilinen Sweet sendromu, ani başlangıçlı ağrılı, eritemli, papül ve plaklar, ateş, nötrofilik lökositoz ve dermiste yoğun nötrofil infiltrasyonu ile karakterize enflamatuvar bir hastalıktır. Sweet sendromunun semptom ve lezyonları sistemik steroid tedavisi başladıktan sonra hızlıca düzeldiğinden bu sendromun akılda tutulması ve farklı klinik yüzlerinin bilinmesi gereksiz cerrahi ve medikal tedavilerin önlenmesi açısından önemlidir.

Ahahtar Kelimeler: Sweet sendromu, farklı klinik yüzleri, akut febril nötrofilik dermatoz, büllöz, nekrotizan, subkütan

ABSTRACT

Sweets syndrome, also referred to as acute febril neutrophilic dermatosis, is an inflammatory disease characterized by abrupt onset of pain, red papules and plaques, fever, neutrophilic leukocytosis, and dermal neutrophilic infiltrate. Since the symptoms and lesions of Sweet syndrome resolve rapidly after the systemic steroid therapy, knowing the different clinical aspects of this syndrome is important for preventing unnecessary surgery and medical treatment.

Keywords: Sweet syndrome, different clinical aspects, acute febril neutrophilic dermatosis, bullous, necrotizing, subcutane

Giriş

Sweet sendromu (SS) ilk kez Dr. Robert Douglas Sweet tarafından 1964 yılında "akut febril nötrofilik dermatoz" olarak tanımlanan, ağrılı enflamatuvar papül ve nodüllerden oluşmuş, eritemli plaklar, ateş, nötrofilik lökositoz ve dermiste yoğun nötrofil infiltrasyonu ile karakterize sistemik enflamatuvar bir hastalıktır (1-7).

SS'nin insidansı tam olarak bilinmemektedir, yaygın olmayan bir hastalık olup tüm dünyada ve tüm ırklarda görülebilmekle

birlikte Japonya'da daha sıktır (3). SS'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir, ancak genetik yatkınlık, hipersensitivite reaksiyonu ve sitokinlerin bozulmuş regülasyonu ile ilgili olduğunu düşündüren bazı teoriler vardır (1-7).

Klasik (idiyopatik), malignite ve ilaç ile ilişkili olmak üzere etiyojisine göre üç alt tipe ayrılmaktadır (1-7).

Klasik SS en sık görülen (%70-80) tip olup, 30-60 yaş arası kadınlarda daha fazladır. Enfeksiyonlar, enflamatuvar



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fatma Aydın, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
Tel.: +90 533 749 09 17 **E-posta:** bennet@mynet.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-5176-249X

Geliş tarihi/Received: 28.10.2018 **Kabul tarihi/Accepted:** 01.06.2019

Atıf/Cite this article as: Aydın F, Saraç N. Sweets Syndrome and Different Clinical Faces. Dermatoz 2019;10(4):111-114

barsak hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve gebelik ile ilişkilendirilmektedir. Kliniğinde 38 °C ateş, nötrofili, hassas, ağrılı, eritemli veya morumsu papül, plak, nodül şeklinde deri lezyonları oluşur (1-7).

Malignite ilişkili (paraneoplastik) SS sıklığı %10-40 arasında değişmektedir (4,6). Yaşlılarda daha sık, erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülür. Hematolojik malignitelerle özellikle de akut myelositik lösemi ile birliktelik sıklıkla (1-7). Solid tümörlerden ise en sık genitouriner sistem, gastrointestinal sistem ve meme kanserleri ile birliktelik görülmektedir (1-8). Bu tipte deri lezyonları klasik SS'den farklı olarak vezikülobüllöz, ülseratif veya püstüler karakterde atipik lezyonlardır (8). Pyoderma gangrenozum lezyonlarını taklit edebilir. Kliniğinde ateş görülmeyebilir, oral mukoza, deri ve diğer organ tutulumları daha yaygın ve daha şiddetli olma eğilimindedir. Nüksler sıklıkla. Beraberinde anemi, trombositopeni gözlenebilir (1-8). İlaçla ilişkili SS ise ilk defa 1986 yılında Su ve Liu (9) tarafından trimetoprim-sülfometaksazol ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Daha sonra retinoidler, diazepam, karbamezepin gibi birçok ilaçlarla ve en sık da granülosit koloni stimüle edici faktör ile birlikteliği bildirilmiştir (2,6,7). Deri lezyonları klasik SS'ye benzer, ancak lezyonlar bazen ödemden dolayı psödo-veziküler veya psödo-püstüler görünüşte olabileceği gibi bazı hastalarda veziküler veya püstüler döküntüler, ekzemaya benzer değişiklikler şeklinde de görülebilir. Nadiren plaklarda hedef benzeri görünüm de olabilir (2-7).

SS'de lezyonlar sıklıkla tipik olarak baş, boyun ve üst ekstremitelere asimetrik olarak yerleşmekle birlikte vücudun herhangi bir yerinde görülebilirler (1-8). Koebner fenomeni ve paterji pozitifliği tespit edilebilir. Ayrıca eski skarlar üzerinde, lenfödem ve radyoterapi alanlarında da deri lezyonları oluşabilir (1-9). Oral, genital lezyonlar ve tırnak değişiklikleri görülebilir (1,2).

Artralji, miyalji, genel halsizlik ve baş ağrısı gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir (1-7). Deri dışında en sık göz tutulumu, ikinci sıklıkta kas-iskelet sistemi tutulumu olur (2,10-12). Daha nadir olarak da santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem tutulumu olabilir (2,13-15). Bu organlarda da nötrofilik infiltrasyonlar görülebilir, bu nedenle bazı otörler tarafından "nötrofilik hastalık" olarak isimlendirilmesi önerilmiştir (2-7).

Histopatolojisinde, vaskülit olmaksızın üst dermiste matür nötrofillerin yoğun ve diffüz infiltrasyonu ve papiller dermiste ödem olması karakteristik özelliktir, ancak nadiren lökositoklastik vaskülit bulguları görülebilir (1-7,16,17). Epidermis genellikle normaldir, nadiren nötrofiller epidermiste ve adipoz dokuda da görülebilir (1-4). Malignite ile ilişkili SS'de subkütan dokuda da

nötrofilik infiltrasyon, hematolojik malignite ilişkili SS'de olgun nötrofillere ek olarak anormal (immatür) nötrofiller olabilir, klasik ve ilaçla ilişkili SS'de ise dermal infiltratta nötrofillere ilaveten eozinofiller de görülebilir (7). Ayrıca ilk defa Requena ve ark. (18) tarafından tanımlanan son zamanlarda histiyositoid SS olarak adlandırılan, immatür nötrofillerden zengin bir patolojik varyant da vardır (4).

SS'de laboratuvarında en sık nötrofili ile birlikte lökositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) veya C-reaktif proteinde (CRP) artış görülür (1-8).

Hastalığın tanısında, 1986 yılında Su ve Liu (9) tarafından geliştirilmiş olan tanı kriterleri kullanılır. Tanı için klasik ya da malignite ile ilişkili SS'de iki majör ve iki minör kriterin, ilaca bağlı SS'de ise beş kriterin varlığı gereklidir.

Majör kriterler:

1. Ani başlangıçlı ağrılı eritemli plak ya da nodüller,
2. Histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit olmadan nötrofilden yoğun dermal infiltrasyon.

Minör kriterler:

1. Ateş >38 °C,
2. Öncesinde aşılama veya ilgili enfeksiyonların varlığı, ilgili malignite veya enflamatuvar bozukluklara eşlik etmesi, ilaç maruziyeti ya da gebelikten sonra ortaya çıkması,
3. Sistemik steroid veya potasyum iyodür tedavisine mükemmel yanıt,
4. Anormal laboratuvar bulguları (ESH >20/saat, CRP pozitifliği, lökosit >8.000, nötrofili >%70)

İlaça bağlı SS'de ise tanı ilk üç maddeye ilaveten alttaki iki maddenin de olması ile konulmaktadır:

1. İlaç kullanımı ve klinik bulgular arasında zamansal ilişki,
2. İlaç kullanımının kesilmesiyle veya sistemik steroid tedavisi ile lezyonlarda iyileşme gözlenmesi.

Ayırıcı tanıda enfeksiyöz ve enflamatuvar bozukluklar, neoplaziler, sistemik hastalıklar, reaktif eritem/vaskülitler yer almaktadır (1-9).

Lezyonlar genellikle spontan veya tedavi ile skar bırakmadan iyileşirler. Rekürrensler 1/3 oranında görülür (1-9). Steroid tedavisine hem deri lezyonlarında, hem de deri dışı tutulumlarda dramatik cevap alınır. Lokalize deri lezyonları güçlü etkili topikal veya intralezyonel kortikosteroidler ile tedavi edilebilir. Antibiyotikler genellikle etkisizdir. Potasyum iyodür, kolşisin, indometazin, siklosporin, klofazimin ve dapson diğer tedavi seçenekleri arasında yer alır. Etreinat, interferon-gamma, intravenöz immünoglobulin, siklofosamid, doksisislin, metotreksat, biyolojik ajanlar (etanercept,

adalimumab, infliksimab), anakinra tedavide etkili olduğu bildirilen diğer ajanlardır (19).

Sweet Sendromunun Farklı Klinik Görünümleri

Büllöz Sweet sendromu: SS'nin daha çok hematolojik malignitelerde görülen nadir bir formudur. Klasik SS lezyonları üzerinde vezikül ve büller ve pyoderma gangrenozuma benzeyen ülserasyonlar ile karakterizedir (20).

El dorsalinin nötrofilik dermatozu: SS'nin genellikle el dorsaline, nadiren de palmar bölgeye yerleşimli lokalize formudur. Strutton tarafından 1995 yılında "elin püstüleri vaskülit" olarak tanımlanmış, 2000 yılında Galaria tarafından "el dorsalinin nötrofilik dermatozu" olarak adlandırılmıştır. Günümüze kadar 100'den fazla olgu bildirilmiştir. Genellikle klinikte bül, erozyon ve ülserler ile karşımıza çıkar. Lezyonlar çoğunlukla ağrılıdır, nadiren de kaşıntılı olabilir. Lezyon kültüründe üreme olmaz. Demografik özellikleri, etiyojisi ve histopatolojik bulguları klasik SS ile benzerlik gösterir. Ancak SS'de görülen klasik laboratuvar bulgularına ve ateşe daha az rastlanır. Ayırıcı tanıda el dorsaline yerleşmesi, bül ve ülserlerin bulunması ve vaskülitin tespit edilememesi ile atipik pyoderma gangrenozumdan ayrılır. Tedavisi klasik SS'ye benzerdir. Çoğunlukla skar bırakmadan, bazen de pigmentasyon bırakarak iyileşir. Genellikle nüks görülmez (21-24).

Dev selülit benzeri Sweet sendromu: Surovy ve ark. (25) tarafından (2013) obez ve malignite tespit edilen üç olguda bildirilmiştir. Klinikte tekrarlayıcı, gövde veya ekstremitelerde, yaygın, dev selülit benzeri 50-100 cm çapında, eritematöz infiltratif plak ve büller şeklinde görülür. Nadiren purpurik lezyonlar da olabilir. Enfeksiyon tespit edilemez ve tedavide sistemik steroide cevap alınır. Bildirilen olguların tümü obez hastalardır (25).

Nekrotizan Sweet sendromu: 2012 yılında Kronshinsky ve ark. (26) tarafından immünsüprese üç olguda bildirilmiştir. Daha sonra kazanılmış immün yetmezlik sendromu, dermatomyozit, enflamatuvar barsak hastalıkları, tekrarlayan polikondrit, romatoid artrit ve tiroid hastalıkları ile birliktelik tariflenmiştir. Ateş, ani başlangıçlı eritemli/viyolase, ısı artışı olan plaklar şeklinde başlar ve doku nekrozu gelişir. Kliniği nekrotizan fasiite benzemekle birlikte enfeksiyon tespit edilemez. Paterji pozitifliği görülebilir. Histopatolojik incelemede derin nötrofilik infiltrasyon görülür. Antibiyotik tedavisine cevap alınmaz. Sistemik steroid tedavisine hızlı cevap verir (27).

Histiyositoid Sweet sendromu: 2005 yılında Requena ve ark. (18) tarafından SS'li 41 olguda dermal infiltratın histiositlerden (monositlerin çeşitli organlarda farklılaşması) değil de, histiositoid olarak tariflenen immatür miyeloid hücrelerden

(immatür nötrofil) oluştuğu bildirilmiştir. Bu olguların 11'inde hematolojik malignite tespit edilmiştir. Daha sonra otoimmün hastalıklar, malignite, enflamasyon, enflamatuvar barsak hastalıkları, ilaçlar ile ilişkili olgular da bildirilmiştir. Yapılan retrospektif bir çalışmada miyelodisplastik hastalıklar ile klasik tip SS %3, histiyositoid tip SS %32 birliktelik gösterdiği rapor edilmiştir (2,19).

Histiyositoid SS'nin deri lezyonları ve tedavisi, klasik SS'ye benzerlik göstermekle birlikte lökopeni, hepatosplenomegali ve lenfadenopati de görülebilir.

Leukemia kutis ve histiyositten zengin dermatozlardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Periferik kanda immatür miyeloid hücrelerin olmayışı ve bcr/abl füzyon geninin negatif olması ile lösemiden ayırt edilir. Histiyositoid SS'de miyeloperoksidaz ekspresyonunun olması histiyositten zengin dermatozlarla karışmasını önlemek açısından önemlidir (18,28,29).

Subkütan Sweet sendromu: Subkütan SS'de, subkütan dokuda daha sık lobüler alanda olmak üzere hem lobüler, hem de septal alanda yoğun nötrofilik infiltrasyon ile karakterizedir. Çoğunlukla miyeloid bozukluklara ve ilaçlara bağlı gelişir. Klinikte alt ekstremitelerde 2-3 cm çaplı eritemli nodül şeklinde karşımıza çıkar. Klinik olarak eritema nodozuma benzemekle birlikte, eritema nodozum histopatolojisinde septal lenfositik infiltrasyon görülür. Nötrofilik pannikülitlerin özellikle de alt tipi olan nötrofilik lobüler pannikülitlerden, leukemia kutis ve id reaksiyonuyla da ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tanıda eksizyonel biyopsi tercih edilir (2,30).

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: F.A., N.S., Dizayn: F.A., N.S., Veri Toplama veya İşleme: F.A., N.S., Analiz veya Yorumlama: Literatür Arama: F.A., N.S., Yazan: N.S., F.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Cohen PR, Hongsmann H, Kurzrock R. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al. 8th ed. McGraw Hill, 2012; Vol 1: 362.
2. Merola JF, Callen J, Ofori AO. Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate

- website. <https://www.uptodate.com/contents/sweet-syndrome-acute-febrile-neutrophilic-dermatosis-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Accessed date: 01.09.2017.
3. Moschella SL, Davis MDP. Nötrofilik dermatozlar. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 1st ed. St Louis, Mosby; 2003; Vol 1: 411-415.
 4. Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martínez A. Sweet Syndrome: a review and update. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107: 369-378.
 5. Bilgili SG, Karadağ AS, Çalka Ö, Bayram İ. Sweet sendromu: 31 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Türkderm* 2013; 47: 33-8.
 6. Gökalp H, Bulutay P. Granülosit koloni stimüle edici faktör ile tetiklenen Sweet sendromu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2017; 27: 28-32.
 7. Günıştı Topal S. Sweet sendromu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2017; 10: 217-222.
 8. Marcoval J, Martín-Callizo C, Valentí-Medina F, Bonfill-Orti M, Martínez-Molina L. Sweet syndrome: long-term follow-up of 138 patients. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 741-746.
 9. Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis* 1986; 37: 167-174.
 10. Gottlieb CC, Mishra A, Belliveau D, Green P, Heathcote JG. Ocular involvement in acute febrile neutrophilic dermatosis (sweet syndrome): new cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 219-226.
 11. Baartman B, Kosari P, Warren CC, et al. Sight-threatening ocular manifestations of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Dermatology* 2014; 228: 193-197.
 12. Matsumiya W, Kusahara S, Yamada Y, Azumi A, Negi A. Sweet's syndrome with panuveitis resembling Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56: 268-272.
 13. Drago F, Ciccarese G, Agnoletti AF, Sarocchi F, Parodi A. Neuro sweet syndrome: a systematic review. A rare complication of sweet syndrome. *Acta Neurol Belg* 2017; 117: 33-42.
 14. Li B, Ma Z, Xu X, et al. Multi-organ involvement of Sweet's syndrome: a case report and literature review. *Intern Med* 2015; 54: 339-343.
 15. Yang M, Zhang J, He Z, et al. Lung involvement of 3 cases of idiopathic sweet syndrome and literature review. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2015; 38: 589-594.
 16. Malone JC, Slone SP, Wills-Frank LA, et al. Vascular inflammation (vasculitis) in sweet syndrome. A clinicopathologic study of 28 biopsy specimens from 21 patients *Arch Dermatol* 2002; 138: 345-349.
 17. Von den Driesch P. Sweet's syndrome and vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 539.
 18. Requena L, Kutzner H, Palmedo G, et al. Histiocytoid Sweet syndrome: a dermal infiltration of immature neutrophilic granulocytes. *Arch Dermatol* 2005; 141: 834-842.
 19. Maalouf D, Battistella M, Bouaziz JD. Neutrophilic dermatosis: disease mechanism and treatment. *Curr Opin Hematol* 2015; 22: 23-29.
 20. Voelter-Mahlknecht S, Bauer J, Metzler G, Fierlbeck G, Rassner G. Bullous variant of sweet's syndrome. *Int J Dermatol* 2005; 44: 946-947.
 21. Aydın F, Senturk N, Yıldız L, Canturk M, Turanlı A. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands in a farmer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 716-717.
 22. Walling HW, Snipes CJ, Gerami P, Piette WW. The relationship between neutrophilic dermatosis of the dorsal hands and sweet syndrome: report of 9 cases and comparison to atypical pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2006; 142: 57-63.
 23. Wolf R, Tüzün Y. Acral manifestations of Sweet syndrome (neutrophilic dermatosis of the hands). *Clin Dermatol* 2017; 35: 81-84.
 24. Koca R, Elgörmüş CB. El dorsalinin nötrofilik dermatozu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2017; 10: 234-237.
 25. Surovy AM, Pelivani N, Hegyi I, Buettiker U, Beltraminelli H, Borradori L. Giant cellulitis-like Sweet Syndrome, a new variant of neutrophilic dermatosis. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 79-83.
 26. Kroshinsky D, Alloo A, Rothschild B, et al. Necrotizing Sweet syndrome: a new variant of neutrophilic dermatosis mimicking necrotizing fasciitis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 945-954.
 27. Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martínez A. Sweet Syndrome: A Review and Update. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107: 369-378.
 28. Lin J, Zhang Q, Chen M. Subcutaneous histiocytoid Sweet's syndrome in a patient associated with myelodysplastic syndrome-refractory anemia. *J Dermatol* 2012; 39: 99-101.
 29. Kaiser R, Connolly K, Linker C, Maldonado J, Fye K. Stem cell transplant for myelodysplastic syndrome-associated histiocytoid Sweet's syndrome in a patient with arthritis and myalgias. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1832-1834.
 30. Chan MP, Duncan LM, Nazarian RM. Subcutaneous sweet syndrome in the setting of myeloid disorders: a case series and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 1006-1015.