

Sweetův syndrom

MUDr. Lubomír Drlík

Dermatologická ambulance Mohelnice

Sweetův syndrom je febrilní neutrofilní dermatóza. Typickými projevy jsou horečka, neutrofilie, bolestivé erytémové plaky, papuly a noduly, často asymetricky lokalizované. Nejčastěji jsou postiženy horní končetiny, obličej a šíje. V postižených místech se v dermis nachází charakteristický neutrofilní infiltrát. Etiologie dosud není objasněna, zvažuje se hypersenzitivní reakce s rolí cytokinů, která je následována infiltrací neutrofilů. Lékem první volby jsou ve většině případů celkově podávané kortikosteroidy.

Klíčová slova: Sweetův syndrom, neutrofilní dermatózy, léčba.

Sweet's syndrome

Sweet's syndrome is the febrile neutrophilic dermatosis. It typically presents in patients with fever, neutrophilia, painful tender erythematous papules, nodules and plaques often distributed asymmetrically. Frequent sites include face, neck and upper extremities. Affected sites show a characteristic neutrophilic infiltrate in the dermis. Its etiology remains unclear, but it seems to be mediated by a hypersensitivity reaction in which cytokines, followed by infiltration of neutrophils, may be involved. Systemic corticosteroids are the first-line of treatment in most cases.

Key words: Sweet's syndrome, neutrophilic dermatoses, treatment.

ÚVOD

Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza) je vzácné zánětlivé neinfekční onemocnění, které je charakteristické náhlým vznikem bolestivých erytémových lézí. Výsev je provázen horečkou, leukocytózou s neutrofilii, zvýšenou sedimentací erytrocytů, elevací CRP a celkovými velmi různorodými příznaky. Typickým histologickým nálezem je difúzní infiltrace dermis neutrofilů při chybění známek leukocytoklastické vaskulitidy. Sweetův syndrom se řadí mezi tzv. neutrofilní dermatózy.

Neutrofilní dermatózy – přehled (1)

Epidermální – subkorneální pustulózní dermatóza, IgA pemphigus, atypické pyoderma gangraenosum, atypický Sweetův syndrom

Dermální – Sweetův syndrom, neutrofilní ekrinní hidradenitida, erythema elevatum et diutinum, granulomatózní pyoderma gangraenosum

Dermální a hypodermální – pyoderma gangraenosum, neutrofilní panniculitis, aseptický absces

HISTORIE

Onemocnění bylo poprvé popsáno dr. Robertem Douglasem Sweetem v roce 1964 u osmi žen a publikováno v British Journal of Dermatology (2). R. D. Sweet také zavedl název akutní febrilní neutrofilní dermatóza. Do roku 1980 bylo ve světové literatuře publikováno do 10 případů ročně, v dekádě 1980–1990 do 40 případů ročně, v posledním desetiletí 150–200 případů za rok.

ETIOPATOGENEZE

Sweetův syndrom se řadí mezi neutrofilní dermatózy spolu s pyoderma gangraenosum, neutrofilní ekrinní hidradenitidou, m. Behcet a dalšími jednotkami (1). Jejich společným znakem je autoinflamatorní proces vedoucí k neutrofilní infiltraci tkání. Přesná patogenese není dosud objasněna, zřejmě multifaktoriální a neuniformní mezi jednotlivými podskupinami nemoci. Roli hraje hypersenzitivita se spuštěním imunologické kaskády. Dále faktory vrozené i získané imunity, nachází se zvýšené hodnoty IL-1a, IL-1β, IL-2, IFγ, což jsou cytokiny spojené s Th1 lymfocyty. V biopsiích byly prokázány snížené počty Th2 lymfocytů. Hyperexprese Th1 lymfocytů vede k zvýšení produkce TNFa a IFγ a tím k atrakci a aktivaci neutrofilů. V chemotaxi a aktivaci neutrofilů byl zjištěn velký význam Th17 prozánětlivých lymfocytů s uvolňováním IL-17. Navíc byly identifikovány také některé geny hrající roli u neutrofilních dermatóz. U Sweetova syndromu jde o humánní leukocytární antigen B54 (3–6). Ke spuštění patologického děje dochází vlivem infekcí, léků, maligních a autoimunitních onemocnění (3, 4, 7). Vztah mnoha dermatologických onemocnění včetně neutrofilních dermatóz k autoinflamatorním procesům je podrobně literárně popsán (8).



KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lubomír Drlík, mudr.drlik@email.cz
Dermatologická ambulance Mohelnice
Nádražní 35, 789 85 Mohelnice

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2021; 15(3): 167–169
Článek přijat redakcí: 8. 6. 2021
Článek přijat k publikaci: 23. 7. 2021

KLINICKÝ OBRAZ

Onemocnění se dělí na 3 formy:

- idiopatickou (klasickou)
- formu vyvolanou léky
- formu vyvolanou malignitou (2, 7, 9, 10).

Všechny mají obdobný klinický obraz – náhlý vznik bolestivých kožních lézí – infiltrátů a nodulů, někdy vezikulopustulózního a pustulózního charakteru, případně při delším trvání terčovitěho vzhledu (obr. 1–3). Predilekcemi jsou převážně končetiny, obličej, šíje. Nejčastěji jsou postiženy ženy středního věku. Projevy se mohou šířit, splývat, vyskytovat se v místech traumatu, ozáření, venepunkce nebo v místě předchozí fototoxické reakce. U klasické formy často navazují na infekty horních cest dýchacích nebo gastrointestinální infekty, případně se vyskytují u zánětlivých střevních onemocnění. Celkové příznaky jsou horečka nad 38 °C, nevolnost, bolesti hlavy a kloubů. Vezikulobulózní až pustulózní forma bývá hlavně na dorzech rukou – může se v tom případě jednat o lokalizovanou formu nemoci (11).

Projevy Sweetova syndromu bez léčby perzistují i několik týdnů, recidivují až v třetině případů (7). Sweetův syndrom provázející maligní onemocnění může vznikat před manifestací malignity nebo v průběhu léčby. Tato forma bývá výrazněji klinicky vyjádřena – hemoragické buly, ulcerace, klinická podobnost nebo přechod v pyoderma gangraenosum (7). Nejčastější maligní onemocnění, která mohou být provázena Sweetovým syndromem, jsou akutní myeloidní leukemie, dále tumory prsu, urogenitálního a gastrointestinálního traktu.

Léky vyvolané Sweetův syndrom byl popsán po růstovém faktoru stimulujícím tvorbu granulocytů (G-CSF), trimethoprimu-sulfamethoxazolu, hydrochlorothiazidu, minocyclinu, kyselíně all-trans-retinové, azathioprinu i mnoha dalších lécích (7, 12).

Klinický obraz mohou doplnit postižení mnoha různých orgánů – keratokonjunktivitida, iridocyklitida, myozitida, sterilní osteomyelitida, neutrofilní alveolitida, meningitida, encefalitida, sterilní abscesy v dutině břišní nebo infiltrace měkkých orgánů neutrofily. V posledním desetiletí byly také popsány sterilní neutrofilní fasciitidy s velmi těžkým průběhem včetně nekrotizace svalů, které byly dermatologicky i histologicky určeny jako Sweetův syndrom a měly překryvný obraz s pyoderma gangraenosum (*necrotizing neutrophilic dermatosis*). V těchto případech bylo pro závažnost a rychlost vývoje klinického stavu zvláště důležité rychlé stanovení diagnózy a nasazení adekvátní léčby (13, 14).

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA

Diagnostická kritéria klasického a malignitou indukovaného Sweetova syndromu dle Su a Liu 1986, modifikace von den Driesch 1994 (10, 15):

Velká kritéria:

1. Náhlý vznik bolestivých erytémových plošných projevů a nodulů
2. Neutrofilní infiltrát v dermis bez leukocytoklastické vaskulitidy

Malá kritéria:

1. Předchozí infekce HCD nebo GI traktu, hematologická nebo viscerální malignita, zánětlivé onemocnění v graviditě
2. Horečka nad 38 °C
3. Leukocytóza nad 8000, neutrofilie nad 70 %, sedimentace erytrocytů nad 20 mm/hod., elevace CRP (3 ze 4)
4. Výborná léčebná odpověď na celkově podávané kortikosteroidy

Ke stanovení diagnózy jsou nutná pozitivní dvě hlavní a dvě vedlejší kritéria

Diagnostická kritéria léky indukovaného Sweetova syndromu dle Walkera a Cohena 1996 (16):

1. Náhlý vznik bolestivých erytémových plošných projevů a nodulů
2. Neutrofilní infiltrát v dermis bez leukocytoklastické vaskulitidy
3. Horečka nad 38 °C
4. Časová souvislost mezi užíváním léku a klinickými symptomy nebo relaps po novém užití léku
5. Časová souvislost regrese Sweetova syndromu po vysazení léků nebo po léčbě systémovými kortikosteroidy

Ke stanovení diagnózy jsou nutná pozitivní všechna kritéria.

V roce 2017 byla v JDDG uveřejněna další revidovaná kritéria pro Sweetův syndrom lépe odrážející polymorfii příznaků a nálezů, připouštějící také nález neutrofilní vaskulitidy (17):

Konstantní příznaky:

Klinické – náhlý vznik bolestivých nebo citlivých erytémových papul, plaků nebo nodulů

Histologické – hustý neutrofilní dermální infiltrát

Variabilní příznaky:

Klinické:

- horečka nad 38 °C
- atypické kožní léze – včetně hemoragických puchýřů, pustul, příznaků hlubokého kožního zánětu

Histopatologické:

- přítomnost nebo nepřítomnost leukocytoklastické vaskulitidy
- subkutánní varianta
- histiocytoidní varianta
- xantomatoidní varianta
- kryptokokoidní varianta

Laboratorní:

- zvýšená sedimentace erytrocytů
- zvýšený CRP
- leukocytóza
- neutrofilie
- anémie

HISTOLOGICKÝ NÁLEZ

Hustý infiltrát ze zralých neutrofilů prostupující celým korigem s leukocytoklázií bez vaskulitidy (ev. i s její přítomností). Bývá mnohdy výrazný edém horního koria, v epidermis neutrofilní exocytóza (18) (obr. 4–6). V případě infiltrace tuku – neutrofilní lobulární panniculitis – jde o tzv. podkožní Sweetův syndrom. Dále se histologicky odlišuje histiocytoidní Sweetův syndrom s infiltrací koria lymfocyty a buňkami histiocytoidního vzhledu, který bývá častěji spojován s myelodysplastickým syndromem a také xantomatoidní a kryptokokoidní varianta (3, 17, 19).

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

Diferenciální diagnóza je velmi široká, zahrnuje pyodermie, sepsi, erythema exsudativum multiforme, lupus erythematoses, vaskulitidy, granuloma faciale, erythema nodosum, erysipiel, virové exantémy, další neutrofilní dermatózy.

LÉČBA

Základem léčby jsou celkově podávané kortikosteroidy v dávce 0,5–1 mg prednisolonu/kg/den, po zmírnění příznaků s postupnou redukcí dávky. Jejich excelentní léčebný efekt je i jedním z diagnostických kritérií Sweetova syndromu. U mírné formy nemoci je možno podávat pouze lokální či intraleziózní kortikosteroidy. Dalšími léčebnými možnostmi jsou cyklosporin A, azathioprin, dapsone, nesteroidní antiflogistika, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil, methotrexát, anti TNF preparáty, nově antagonisty IL-1 receptorů Anakinra (6, 7, 12).

Obr. 1. Difuzní erytém na dorzech rukou v časně fázi vývoje nemoci



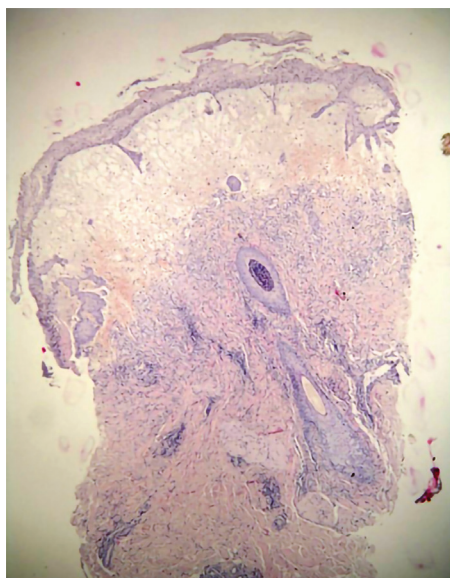
Obr. 2. Erytém a hemoragické buly



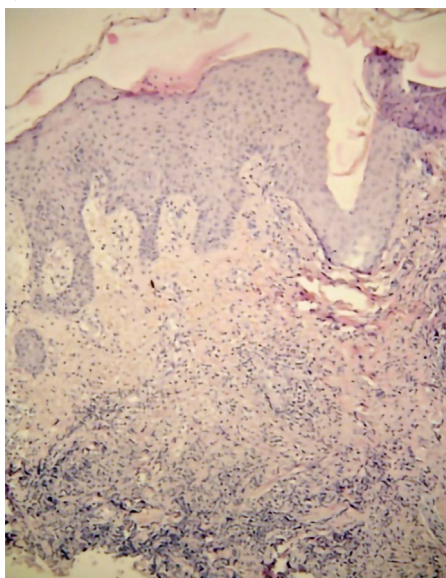
Obr. 3. Obraz charakteru exsudativního erytému na bérce



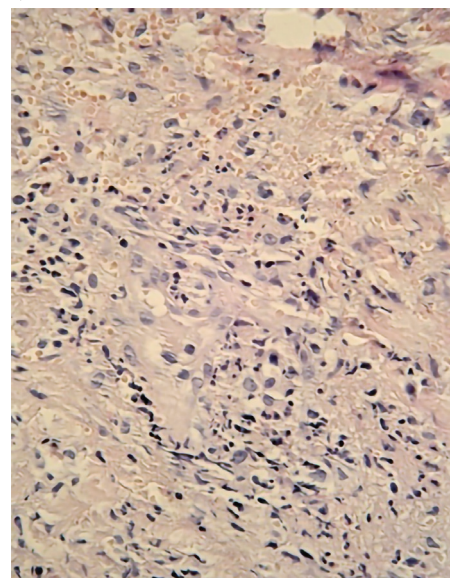
Obr. 4. Celkový pohled zachycující subepidermální edém a zánětlivou infiltraci dolní části koria



Obr. 5. Korigum s polynukleární a mírnou leukocytoklázií



Obr. 6. Detail – polynukleáry s mírnou leukocytoklázií v korigu



Klinické a histologické obrázky jsou převzaty se svolením spoluautorů ze společného případu a publikace Slezáková et al. (20).

LITERATURA

1. Wallach D, Vignon-Pennamen MD. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *JAAD*. 2006; 55(6): 1066–1071.
2. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964; 76: 349–356.
3. Heath M, Ortega-Loayza A. Insights into the pathogenesis of Sweet's syndrome. *Front Immunol*. 2019; 10: 414.
4. Marzano A, Cugno M, Trevisan V, et al. Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases. *Clin Exp Immunol* 2010; 162: 100–107.
5. Marzano A, Fanoni D, Antiga E, et al. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 48–56.
6. Nelson C, Stephen S, Ashchyan H, et al. Neutrophilic dermatoses. Pathogenesis, Sweet syndrome, neutrophilic eccrine hidradenitis, and Behçet's disease. *JAAD*. 2018; 79: 987–1006.
7. Cohen PR. Sweet's syndrome-a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 34.
8. Cetkovská P, Benáková, N. Autoinflammatory syndromy s kožními projevy. *Čes-slov Derm* 2015; 90(4): 144–155.
9. Mollaeian A, Roudsari H, Talebi E. Sweet's Syndrome: A Classical Presentation of a Rare Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019; 7 First Published December 17.
10. Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *JAAD*. 1994; 31(4): 535–556.
11. Kern JS, Braun-Falco M. Neutrophilic dermatosis of the hands associated with CLL. *JDDG*. 2010; 8(6): 469–470.
12. Důra M, Kodet O, Šlajsová M, Štork J. Sweetův syndrom při myelodysplastickém syndromu – popis případu. *Čes-slov Derm* 2017; 92(3): 128–131.
13. Kroshinsky D, Alloo A, Rothschild B, et al. Necrotizing Sweet syndrome: a new variant of neutrophilic dermatosis mimicking necrotizing fasciitis. *JAAD*. 2012; 67(5): 945–954.
14. Sanches IM, Lovenstein S, Johnson KA, et al. Clinical Features of Neutrophilic Dermatitis Variants Resembling Necrotizing Fasciitis. *JAMA Dermatol* 2019; 155(1): 79–84.
15. Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis*. 1986; 37: 167–174.
16. Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *JAAD*. 1996; 34: 918–923.
17. Nofal A, Abdelmaksoud, A, Amer H, et al. Sweet's syndrome: diagnostic criteria revisited, *JDDG*. 2017; 15(11): 1081–1088.
18. Calonje E, Brenn T, McKee PH, et al. McKee's Pathology of the Skin, 4th Ed, Amsterdam Elsevier/Saunders 2012; 2: 636–638.
19. Guhl G, García-Díez A. Subcutaneous Sweet Syndrome *Dermatologic Clinics* 2008; 26(4): 541–551.
20. Slezáková L, Drlík L, Boudyšová M, Ettler K, Pock L. Sweetův syndrom. *Čes-slov Derm*, 2012; 87(3): 102–107.
21. Ghoul L, Ortonne N, Ingen-Housz-Oro S, et al. Histiocytoid Sweet Syndrome Is More Frequently Associated With Myelodysplastic Syndromes Than the Classical Neutrophilic Variant: A Comparative Series of 62 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(15): e3033.

INZERCE