

Sweets syndroms præsentationsformer

Lina Zeraiq¹, Kim Hein Lindahl² & Anette Bygum¹

STATUSARTIKEL

1) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital
2) Patologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V10170786

Sweets syndrom (SS), også betegnet akut febril neutrofil dermatose, blev beskrevet første gang af *Robert Douglas Sweet* i 1964 [1]. Sygdommen hører til spektret af neutrofile dermatoser, som indbefatter pyoderma gangraenosum, subkorneal pustuløs dermatose og erythema elevatum diutinum. SS viser sig i form af et karakteristisk hududslæt ofte med ledsagende påvirket almentilstand, febrilia og neutrocytose [2-5]. Der forekommer tre primære varianter af syndromet: klassisk, malignitetsassocieret og medikamentelt induceret SS. Yderligere to varianter er beskrevet: *giant cellulitis-like Sweet's syndrome* (GCSS) og *neutrophilic dermatosis of the hands* (NDH).

SS forekommer i sjældne tilfælde hos børn, hvor sygdommen ligesom hos voksne kan være associeret med infektioner, medicinindtag samt systemiske inflammatoriske og neoplastiske tilstande [6, 7]. Omfanget af udredning og behandling afhænger af klinikken og evt. associerede tilstande, hvilket også afgør prognosen.

Ved klassisk SS kan symptomerne svinde spontant efter uger til måneder uden behandling. Den malignitetsassocierede form følger den bagvedliggende cancer, mens den medikamentelle variant bedres efter seponering af det udløsende lægemiddel. Recidiv kan opstå hos op til en tredjedel, særligt hos patienter med tilgrundliggende sygdom.

Der findes ikke mange studier om SS, hvorfor artiklen er baseret på foreliggende kasuistikker og retrospektive patientopgørelser.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Sweets syndrom (SS) tilhører entiteten af neutrofile dermatoser. Tilstanden kan forudgås af febrilia og neutrocytose.
- ▶ SS har forekommer typisk som en af tre forskellige sygdomsenheder, men der er beskrevet to nye varianter, som klinisk kan fremstå anderledes end de typiske varianter.
- ▶ Flere af SS varianterne er associeret til cancer, det er derfor essentielt, at kendskabet til SS udbredes til relevante specialer, således at nødvendige diagnostiske tiltag og behandling kan iværksættes rettidigt.

KLINISKE MANIFESTATIONER

Sygdommen opstår typisk i huden med blommefarvede, ømme papler og plaques i ansigtet samt på halsen, overkroppen og overekstremiteterne (**Figur 1A**). Hudelementerne kan være pseudovesikulose (**Figur 1B**) og sjældnere pustler og bullae (**Figur 1C**). Malignitetsassocieret SS er ofte mere udbredt og kan omfatte underekstremiteterne. Senere i forløbet kan hudelementerne blive mere annulære eller arkuate med central opklaring. Forud for eller samtidig med udslættet kan der være feber og påvirket almentilstand [2-5] (**Tabel 1**).

Paraklinisk observeres neutrocytose, forhøjet C-reaktivt proteinniveau og forhøjet sænkingsreaktion. Ligeledes kan der ved SS være ekstrakutane manifestationer fra mundhulen, øjnene, nyrerne, leveren, lungerne, leddene, knoglerne og nervesystemet [3, 5, 8]. Konjunktivitis, myalgier og artralgi er hyppigt forekommende især ved klassisk SS, mens sår i mundhulen især ses ved SS med underliggende hæmatologisk sygdom [8]. Hos børn er der også beskrevet osteomyelitis og kardiovaskulær affektion [6, 7].

Patergifænomenet med fremkomst af hudlæsioner på traumatiserede områder kan ses, ligesom hudelementerne kan være fotodistribuerede [5, 8].

KLINISKE VARIANTER

Klassisk SS forekommer hos patienter i 30-60-årsalderen og rammer flere kvinder end mænd. Det er den hyppigste variant af SS, og tilstanden kan være idiopatisk eller opstå sekundært til infektioner (f.eks. streptokoktonsillitis eller *Yersinia*-enterokolitis), inflammato-

FIGUR 1

A. Klassisk Sweets syndrom med erytematøse plaques. B. Pseudovesikulose. C. Stråleinduceret pustuløs Sweets syndrom.



risk tarmsygdom eller graviditet (Figur 1A) [2-5, 9, 10].

Malignitetsassocieret SS forekommer oftest ved hæmatologisk malignitet og sjældnere ved solide tumorer, primært i gastrointestinal- og urogenitalkanalen samt i mammae [11]. Denne variant forekommer lige hyppigt blandt mænd og kvinder. I enkelte studier har man beskrevet en association mellem SS og stråleterapi [12-15] (Figur 1C). Malignitetsassocieret SS ses hos 20-30% af patienterne med SS og kan være debutsymptomet på cancer, være et senere led i et paraneoplastisk syndrom eller være markør for recidiv [3, 11, 14] (Figur 2A). Det er vigtigt, at disse patienter følges. Patienter med associeret hæmatologisk eller malign sygdom vil ofte have anæmi, trombocytose eller trombocytopeni [11]. Patientgruppen vil også respondere på immundæmpende behandling, men der vil typisk forekomme recidiv under udtrapning. Medikamentelt induceret SS ses hos ca. 10% af patienterne med SS og er ofte associeret til behandling med granulocytokoloni-stimulerende faktor, systemisk retinoid eller bortezomib (Figur 2B) [8, 16, 17]. Andre præparater, herunder antibiotika og diuretika, kan også udløse tilstanden [8, 18, 19]. Typisk vil SS opstå ca. to uger efter påbegyndelsen af behandling med lægemidlet.

NDH er en subtype af SS og udgør omtrent 10% af tilfældene, primært hos kvinder i alderen 40-79 år [20-23]. Ved tilstanden kan der ses ømme erytematøse plaques palmart, mens der dorsalt på hænderne ofte er plaques, pustler eller bullae, som kan udvikle sig til sår. Når tilstanden er lokaliseret palmart, kan der samtidig ses affektion plantart. Særlig NDH med dorsal lokalisation er associeret til malignitet, hæmatologisk sygdom eller inflammatorisk tarmsygdom [20, 22].

GCSS er for nylig blevet beskrevet, men litteraturen er endnu sparsom på området. Tilstanden viser sig ved konfluerende cellulitislignende ømme, erytematøse og ødematøse plaques på nates, ekstremiteterne og truncus (Figur 2C). Elementerne måler op til 100 cm i dia-

TABEL 1

Major og minor kriterier for Sweets syndrom.

Major kriterier
Akut indsættende ømme, erytematøse plaques eller noduli lejlighedsvis med vesikler, pustler eller bullae
Primært neutrofil infiltration i dermis uden leukocytoklastisk vaskulitis
Minor kriterier
Forudgående uspecifik luftvejs- eller gastrointestinal infektion, vaccination eller i relation til inflammatorisk eller autoimmun sygdom eller anden infektion
Hæmatologisk malignitet eller solide maligne tumorer
Graviditet
Perioder med almen utilpashed efterfulgt af feber (> 38 °C)
Forhøjet C-reaktivt protein-koncentration
Leukocytose med overvægt af neutrofilocytter
Eklatant effekt af systemisk steroid eller kaliumiodid

meter [24-26]. Dette udslæt kan ligeledes forudgås af påvirket almentilstand, feber og leukocytose [26]. Der synes at være association til malignitet og svær overvægt [24-26]. Tilstanden recidiverer ofte, især hvis der er underliggende malignitet.

HISTOPATOLOGI

Histologisk kendetegnes SS ved tætte infiltrater af modne neutrofile granulocytter i øvre dermis og et markant subepidermalt ødem. På grund af leukocytoklasi (karyorrhexis) af neutrofile granulocytter vil der ofte være udtalt kernestøv, som det blandt andet ses ved leukocytoklastisk vaskulitis, men de superficielle små blodkar er uden tegn på vaskulitis (Figur 2D) [3-5]. Epidermis er ofte uafficeret. Eosinofile granulocytter ses primært hos patienter med klassisk og medikamentelt induceret SS. Subkutan involvering er hyppigt ved malignitetsassocieret SS og ved GCSS, hvor ødemet ofte er meget udtalt. For NDH er der beskrevet småkarsvaskulitislignende forandringer [21, 23, 24].

FIGUR 2

A. Malignitetsassocieret Sweets syndrom. B. Bortezomibinduceret Sweets syndrom. C. *Giant cellulitis-like Sweet's syndrome*. D. Udsnit af en stansebiopsi med typiske forandringer, der er kendetegnet for en neutrofil dermatose af typen Sweets syndrom. Der er markant subepidermalt ødem og udbredt dermal inflammation domineret af modne neutrofile granulocytter. Der er også neutrofile granulocytter i epidermis. (Hæmatoxylin-eosin-farvning, original forstørrelse × 100).



Histologisk er der desuden beskrevet en histiocytær og en pustuløs variant. Ved den histiocytære type ses der infiltration af histiocytære mononukleære celler i dermis og evt. ned i det subkutane væv. Cellerne er immunhistokemisk positive for myeloperoxidase og/eller CD16 [27, 28]. Den histiocytære type er associeret til myeloproliferative sygdomme [28].

Den pustuløse variant er ud over dermale infiltrater af neutrofile granulocytter og subepidermalt ødem kendt ved konfluerende vesikler med neutrofile granulocytter i epidermis. Forandringerne resulterer i et vesikuløst og/eller bulløst udslæt [27-29].

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Ofte vil man have mistanke om hudinfektion i form af erysipelas, cellulitis, nekrotiserende fasciitis eller impetigo, når SS ses med inflammerede hudforandringer ledsaget af febrilia og forhøjede inflammationsparametre. Sygdommen vil dog ikke respondere på antibiotisk behandling. Andre dermatologiske og ikkedermatologiske differentialdiagnoser er urticaria, lægemiddeludslæt, erythema multiforme, pyoderma gangraenosum, erythema nodosum, vaskulitis, kutan neoplasi, bakteriel sepsis, mb. Behçet og syfilis [2-5, 8, 19]. Idet SS morfologisk kan forveksles med mange andre tilstande, anbefales biopsi til diagnostisk afklaring.

UDREDNING OG BEHANDLING

SS er en sjælden tilstand med sparsom litteraturomtale, og udredningen tilpasses den enkelte patient. Hvis der identificeres en udløsende infektion eller et udløsende lægemiddel, skal infektionen behandles, eller lægemidlet saneres. Hvis der ikke identificeres en tilgrundliggende inflammatorisk sygdom, bør man optage en grundig anamnese, foretage objektiv undersøgelse og screene paraklinisk for malign sygdom, især hvis SS ikke hurtigt bringes i remission med medicinsk behandling. Langt størstedelen af de malignitetsassocierede tilfælde af SS skyldes hæmatologisk malignitet [8, 12-15], hvorfor man bør undersøge med biokemi og på vid indikation og også tage knoglemarvsbiopsi. Mhp. undersøgelse for solide tumorer kan der iværksættes billeddiagnostik af det ønskede organ, f.eks. røntgenoptagelse af thorax, sigmoideoskopi, gynækologisk undersøgelse og evt. en PET-CT eller CT af thorax, abdomen og bækken [8, 11, 19].

SS hos både børn og voksne responderer hurtigt på behandling med systemisk kortikosteroid. Der kan anvendes supplerende lokalsteroid. Der foreligger ikke kontrollerede behandlingsstudier vedrørende denne diagnose, men sædvanligvis giver man prednisolon 1 mg/kg/dag i 2-4 uger med udtrapning over 4-6 uger. Ved kontraindikation for prednisolon eller ved recidiverende tilfælde af SS kan der iværksættes steroidbesparende behandling initialt med kolkicin eller kalium-

iodid. Ved manglende effekt kan der forsøges med dapson, ciclosporin, indometacin eller methotrexat [3-5, 7]. Sidstnævnte behandlinger iværksættes, når malignitet er afkræftet.

KONKLUSION

SS forekommer med forskellige morfer alt efter den udløsende årsag og er ofte ledsaget af febrilia og forhøjede inflammationsparametre. Initialt vil der være mistanke om infektiøse tilstande, og patienterne bliver ikke sjældent indlagt på en medicinsk afdeling, hvor de ikke responderer på antibiotisk behandling. Af hensyn til forskellige differentialdiagnoser anbefaler vi dermatologisk vurdering og biopsitagning før påbegyndelse af systemisk kortikosteroidbehandling. Man skal være særligt opmærksom på de malignitetsassocierede varianter af SS, idet de kan være markører for cancer eller recidiv, og det er af afgørende betydning, at der iværksættes relevant udredning herfor.

SUMMARY

Lina Zeraiq, Kim Hein Lindahl & Anette Bygum:
Sweet syndrome manifestations
Ugeskr Læger 2018;180:V10170786

Sweet syndrome (SS) exists as classical, malignancy-associated, drug-induced and as the new variants: giant cellulitis like SS and neutrophilic dermatosis of the hands. SS exhibits different morphologies. Skin manifestations are usually accompanied by fever and neutrocytosis. All variants respond to systemic corticosteroids, but SS can recur. SS may be the first sign of malignancy or recurrence of previous cancer. It is important to be aware of the disease, which may mimic other reactive and febrile diseases, to enable patients to obtain the correct diagnostic set-up and treatment.

KORRESPONDANCE: Lina Zeraiq. E-mail: lina.zera@gmail.com

ANTAGET: 25. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. Br J Dermatol 1964;76:349-56.
2. 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.
3. Cohen PR. Sweet's syndrome - a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. Orphanet J Rare Dis 2007;26:2-34.
4. Villareal-Villareal CD, Ocampo-Candiani J, Villareal-Martinez A. Sweet syndrome: a review and update. Actas Dermosifiliogr 2006;107:369-78.
5. von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). J Am Acad Dermatol 1994;31:535-56.
6. Hospach T, von den Driesch P, Dannecker GE. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in childhood and adolescence: two new patients and review of the literature on associated diseases. Eur J Pediatr 2009;168:1-9.
7. Garcia-Romero MT, Ho N. Pediatric Sweet syndrome. Int J Dermatol 2015;54:518-22.

8. Anzalone CL, Cohen PR. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Curr Opin Hematol* 2013;20:26-35.
9. Abbas O, Kibbi AG, Rubeiz N. Sweet's syndrome: retrospective study of clinical and histologic features of 44 cases from a tertiary care center. *Int J Dermatol* 2010;49:1244-9.
10. Rochet NM, Chavan RN, Cappel MA et al. Sweet syndrome: clinical presentation, associations, and response to treatment in 77 patients. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:557-64.
11. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and cancer. *Clin Dermatol* 1993;11:149-57.
12. Lee GY, Do MO, Kim SH et al. Localized Sweet's syndrome in an irradiated field. *Ann Dermatol* 2009;21:300-3.
13. Vergara G, Vargas-Machuca I, Pastor MA et al. Localization of Sweet's syndrome in radiation-induced locus minoris resistentae. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:907-9.
14. Walleit A, Newland K, Foster-Smith E. Radiation therapy-induced neuro-Sweet disease in a patient with oral squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 2017;58:51-3.
15. van der Meij EH, Epstein JB, Hay J et al. Sweet's syndrome in a patient with oral cancer associated with radiotherapy. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32:133-6.
16. Kim JS, Roh HS, Lee JW et al. Distinct variant of Sweet's syndrome: bortezomib-induced histiocytoid Sweet's syndrome in a patient with multiple myeloma. *Int J Dermatol* 2012;51:1491-3.
17. Zobniw CM, Saad SA, Kostoff D et al. Bortezomib-induced Sweet's syndrome confirmed by rechallenge. *Pharmacotherapy* 2014;34:18-21.
18. 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.
19. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. *Clin Dermatol* 2000;18:265-82.
20. Imaoka K, Kaneko S, Harada Y et al. Neutrophilic dermatosis of the palms. *J Dermatol* 2012;39:949-51.
21. Strutton G, Weedon D, Robertson I. Pustular vasculitis of the hands. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:192-8.
22. Paydas S. Sweet's syndrome: a revisit for hematologists and oncologists. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86:85-95.
23. DiCaudo DJ, Connolly SM. Neutrophilic dermatosis (pustular vasculitis) of the dorsal hands: a report of 7 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 2002;138:361-5.
24. Surovy AM, Pelivani N, Hegyi I et al. Giant cellulitis-like Sweet syndrome, a new variant of neutrophilic dermatosis. *JAMA Dermatol* 2013;149:79-83.
25. Koketsu H, Ricotti C, Kerdel FA. Treatment of giant cellulitis-like Sweet syndrome with dapsone. *JAMA Dermatol* 2014;150:457-9.
26. Kaminska EC, Nwanesiudu AI, Ruiz de Luzuriaga A et al. Giant cellulitis-like Sweet syndrome in the setting of autoimmune disease. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:94-5.
27. Srisuttiyakorn C, Reeve J, Reddy S et al. Subcutaneous histiocytoid Sweet's syndrome in a patient with myelodysplastic syndrome and acute myeloblastic leukemia. *J Cutan Pathol* 2014;41:475-9.
28. Magro CM, Momtahan S, Nguyen GH et al. Histiocytoid Sweet's syndrome: a localized cutaneous proliferation of macrophages frequently associated with chronic myeloproliferative disease. *Eur J Dermatol* 2015;25:335-41.
29. Voelter-Mahlknecht S, Bauer J, Metzler G et al. Bullous variant of Sweet's syndrome. *Int J Dermatol* 2005;44:946-7.