

Sweetov syndróm ako prvý prejav systémového ochorenia spojiva – lupus erythematosus – kazuistický prípad

Sweet's syndrome as the first manifestation of systemic tissue disease – lupus erythematosus – the case report

Rajcigelová, T.¹, Péc, J.¹, Vorčáková, K.¹, Ballová, A.¹, Adamicová, K.²

¹Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Kožné prejavy lupus erythematosus môžu byť rôzne. Okrem klasických prejavov ako motýľovitý erytém tváre, polycyklický exantém, akútny fotosenzitívny exantém či diskoidné lézie, môže svojimi prejavmi imitovať aj mnohé iné ochorenia. Autori prezentujú kazuistický prípad, ktorý by mal pripomínať dermatológom aj reumatológom potrebu hĺbkovej diagnostiky, keďže za zdanlivo jasnou klinickou aj histologickou diagnózou, v tomto prípade Sweetov syndróm, sa môže skrývať systémové ochorenie spojiva.

Kľúčové slová: Sweetov syndróm, lupus erythematosus, systémové ochorenie spojivového tkaniva

Abstract

Cutaneous manifestations of lupus erythematosus may vary. Beyond typical presentations which include butterfly rash, polycystic exanthema, acute photosensitive exanthema or discoid lesions, lupus erythematosus may imitate numerous different diseases. This systemic tissue disease can be overlooked because of classic clinical and histological findings for another disease, in this case Sweet's syndrome. The authors present a case report, that should remind the need of profound diagnostics to dermatologists and rheumatologists.

Key words: Sweet's syndrome, lupus erythematosus, systemic tissue disease

Úvod

Medzi základné neutrofilné dermatózy patrí okrem pyoderma gangrenosum, subkorneálnej pustulárnej dermatózy aj Sweetov syndróm (SS) a iné prechodné formy. SS sa môže spájať s rôznymi inými systémovými ochoreniami ako sú myeloproliferatívne ochorenia, monoklonálne gamapatie, predovšetkým typ IgA, zápalové ochorenia čriev, nevynímajúc ani autoimunitné ochorenia spojiva ako je lupus erythematosus (LE), dermatomyozitída, Sjögrenov syndróm, reumatoidná artritída či systémová skleróza [1].

Autori prezentujú kazuistický prípad pacientky s klinickými aj histologickými prejavmi SS a laboratórnymi nálezmi poukazujúcimi na vývoj systémového ochorenia spojivového tkaniva, favorizujúce systémový lupus erythematosus (SLE).

Kazuistika

Pacientkou bola 51-ročná žena (96 kg, 168 cm, BMI 34), ktorá bola preložená z Infekčnej kliniky na Dermatovenerologickú kliniku pre akútny vznik mierne

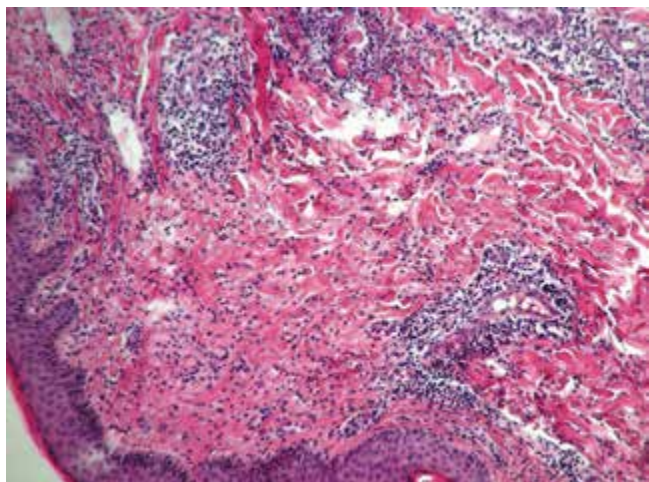
svrbivého, spočiatku makulopapulózneho exantému na dolných končatinách, s postupnou progresiou na horné končatiny, tvár, chrbát a glutea, s prechodom do infiltrovaných ložísk s pseudovezikuláciou do 5 cm v priemere (Obr. 1) a prejavmi aftóznej stomatitídy. V predchorobí pacientka udávala bolesť hrdla s následnými febriliami do 39°C, myalgiami a artralgiami zápästných, kolenných a členkových kĺbov. V histopatologicky spracovanej vzorke z lézie bola opísaná mierne edematózne presiaknutá horná dermis s ložiskami redšie distribuovaných zápalových buniek, charakteru chronického, prevažne neutrofilného zmiešaného zápalu, bez dokázaného funkčného poškodenia ciev. Tieto nálezy potvrdili klinicky supponovaný SS (Obr. 2).

V súvislosti so zistenou diagnózou pacientka podstúpila ORL vyšetrenie s obrazom chronickej tonzilitídy s fyziologickou flórou a vyšetrenia na vylúčenie asociovaných ochorení – gastrofibroskopické a kolonoskopické vyšetrenie vylúčilo prítomnosť zápalového ochorenia či malignity gastrointestinálneho traktu (GIT). Malignita nebola potvrdená ani špecifickými zobrazovacími metódami v oblasti hrudníka, abdomenu a malej panvy. Rovnako bolo vylúčené aj hematoonkologické ochorenie. V rámci etiológie SS sme

v chronickej medikácii zamenili dvojzložkové diuretikum (amilorídiomchlorid, chlortalidón) za jednozložkové (spironolaktón).



Obr. 1 • Početné infiltrované ložiská na chrbte



Obr. 2 • Prehľadný histologický obraz, excízia kože s denzným zmiešaným zápalovým infiltrátom v hornej derme, v ktorom sú prítomné aj neutrofily (HE, obj. 10x)

Z laboratórnych parametrov okrem známkov celkovej zápalovej odpovede – elevácia CRP 161,6 mg/l (norma do 5,0 mg/l), zvýšená FW (90/100), leukocytóza s neutrofiliou ($8,5 \times 10^9/l$; norma do $6,5 \times 10^9/l$), hyperglykémia, sme zaznamenali minerálový dysbalans, retenciu dusíkatých látok s eleváciou $\beta 2$ -mikroglobulínu, hepatopatiu, posuny v kappa a lambda voľných reťazcoch, pri zachovanej fyziologickej hodnote ich pomeru, taktiež hodnota laktátdehydrogenázy bola v norme. Komplexné sérologické vyšetrenia vylúčili akútne prebiehajúcu boréliózu, chlamýdiózu, yersiniózu či mykoplazmovú infekciu. Nebola potvrdená ani akútne prebiehajúca hepatitída A, B a C. V rámci sérologických vyšetrení bola zistená pozitivita HSV1 v triede IgM aj IgG.

Vysoké hodnoty ANA ($>300,0$; norma do 23,00 U/ml), anti SS-A, anti SS-B ($>200,0$; norma do 25,00 U/ml) a RF (365 kU/l; norma do 15 kU/l) poukázali na vývoj systémového ochorenia spojiva. Anti-ds-DNA, anti históny, anti Sm a hodnoty C3 a C4 komplementu boli negatívne. K obrazu systémového ochorenia prispela aj zvýšená kvantitatívna proteinúria 0,405 g/24 hod., ktorá však v úvode mohla

byť značne vyššia, keďže bola hodnotená už po zahájení systémovej terapie kortikosteroidmi. Doplnené funkčné vyšetrenie pľúc nepotvrdilo žiadnu patológiu a ECHO vyšetrenie bolo bez známkov perikardiálneho výpotku. Nálezy boli konzultované aj s reumatológom, ktorý popísal synovitídy kolien a priklonil sa k možnému vývoju systémového ochorenia spojiva.

Z terapeutického hľadiska bola v úvode zahájená parenterálna ATB liečba cefuroximom 1,5 g á 8 hod. v kombinácii s metylprednisolónom v počiatočnej dávke 250 mg i.v. s postupnou detrakciou. Po 10-dňovej ATB liečbe bola pre sérologickú pozitivitu HSV1 zahájená p.o. terapia acyklovírom. V priebehu pár dní bola pacientka afebrilná a postupne došlo ku zhojeniu prejavov v dutine ústnej a vyhladeniu kožných lézií, bez pseudovezikulácie, s ložiskovou pozápalovou deskvamáciou. Kompletná sanácia kožného nálezu bola pozorovaná v priebehu jedného mesiaca. Laboratórne došlo aj k poklesu proteinúrie na 0,275 g/24 hod.

Diskusia

SS, zvaný tiež akútna febrilná neutrofilná dermatóza, môže mať rôznorodý klinický obraz a často predstavuje diagnostický rébus. Na uľahčenie stanovenia diagnózy boli vypracované diagnostické kritéria (Tabuľka 1). Na základe etiopatogenézy sa SS klasifikuje do 3 základných typov:

- klasický alebo idiopatický typ – zväčša sprevádzaný infekciou, zápalovými ochoreniami čriev, graviditou;
- asociovaný s malignitou;
- liekmi indukovaný typ [3, 4].

Tabuľka 1 • Diagnostické kritéria pre Sweetov syndróm – na stanovenie diagnózy musia byť prítomné obe hlavné kritéria a aspoň 2 vedľajšie kritéria

Hlavné kritéria	Vedľajšie kritéria
Klinický obraz – akútny vznik červených až livídnych papul, infiltrovaných ložísk, bolestivých nódóz lokalizovaných predovšetkým na tvári, krku, končatinách	Nešpecifická infekcia respiračného alebo gastrointestinálneho traktu v predchodoch, vakcinácia, hematoproliferatívne ochorenie, gravidita, viscerálne tumory, zápalový proces (chronické infekcie), autoimunitné ochorenia
Histologický obraz – prevažne neutrofilný zápalový infiltrát v derme	Teplota ($> 38^\circ \text{C}$), celková slabosť
	Laboratórne parametre – $\uparrow$ FW, $\uparrow$ CRP, leukocytóza alebo neutrofilia
	Vynikajúca a rýchla odpoveď na systémovú KS terapiu

Medzi jednotlivými klinickými prejavmi a formami SS je len tenká hranica, ktorá sa v mnohých prípadoch prelína, ako je to napríklad u hematologických pacientov. U týchto pacientov, najčastejšie s akútnou myeloidnou leukémiou sa môže SS prejaviť ako paraneoplastický

syndróm, liekmi indukovaná dermatóza či priamy kožný prejav leukemia cutis. Okrem hematologických malignít, SS môže predchádzať, sprevádzať alebo poukazovať na recidívu niektorých viscerálnych tumorov, predominantne orgánov genitourinálneho traktu, GIT-u či prsníka [2, 4, 5, 6]. Na základe týchto zistení sa ponúka široká paleta vyšetrení a diferenciálnej diagnostiky, nevynímajúc ani systémový či subakútny LE.

Podobne ako u hematoonkologických pacientov, kedy SS môže predstavovať priamy prejav leukemia cutis, boli publikované kazuistické prípady, v ktorých klinický aj histologický obraz spĺňal kritéria pre SS a zároveň pre LE. Autori prezentujú tieto kazuistiky ako možný iniciálny obraz SLE [7 – 9]. V dostupnej literatúre bolo doposiaľ celkovo opísaných 31 prípadov SS asociovaného s LE. Najviac, celkovo 20 prípadov bolo asociovaných so SLE, tri prípady so SCLE, tri prípady neonatálneho LE a štyri prípady liekmi indukovaného LE, v jednom prípade sa jednalo o nejednoznačný LE. Vo všetkých 4 prípadoch liekmi navodeného LE sa za etiologický agens predpokladalo diuretikum – hydralazín, po vysadení ktorého, bez potreby terapie, či po nasadení prednizolónu došlo ku kompletnej sanácii lokálneho nálezu [7]. Taktiež u nami prezentovanej pacientky sme zamenili dvojzložkové diuretikum za jednozložkové, avšak vzhľadom na chronické užívanie liečiva ako aj negativitu anti histónov je tento typ etiológie málo pravdepodobný.

Ako ďalší možný etiologický agens nemožno opomenúť akútne prebiehajúci infekť v predchorobí, či prebiehajúcu herpetickú infekciu s obrazom aftóznej stomatitídy. Avšak pri sérologickej pozitivite HSV1 v triede IgM aj IgG, pri elevácii ANA, anti SS-A, anti SS-B nie je vylúčené, že prejavy v DÚ mohli byť známami mukózných prejavov LE alebo len obrazom samotného SS.

Patogenéza SS ako aj LE ostáva predmetom mnohých štúdií, doterajšie zistenia poukazujú na dysreguláciu cytokínov u oboch ochorení. V patogenéze SS sa uvažuje predovšetkým o IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, G-SCF (faktor stimulujúci granulocyty), GM-CSF (faktor stimulujúci granulocyty a makrofágy) a INF γ (interferon gamma), ktoré vedú ku chemotaxii neutrofilov. Niektoré z týchto cytokínov, predovšetkým IL-6 a interferon gamma sú popisované aj v patogenéze SLE. Práve nerovnováha medzi Th1 a Th2 cytokínmi môže byť podkladom pre vznik SS u pacientov so SLE, v rámci ktorej stimulácia cytokínovej kaskády môže viesť k aktivácii neutrofilov [9 – 11].

V rámci spolupýsky SS a SLE by mohol byť nápomocný aj histologický obraz. Kým v klasickom SS býva pozorovaný difúzny neutrofilový infiltrát v derme, vo vzorkách pacientov s LE sa tento infiltrát javí ako redšie distribuovaný, podobne ako v nami prezentovanej kazuistike. Niektorí autori navrhujú klasifikovať tento nález ako neutrofilnú dermatózu LE [12]. Avšak vzhľadom na limitovaný počet podobných publikácií je tento nález skôr hypotézou.

Po komplexnom zhodnotení všetkých nálezov – orálne lézie, proteinúria, synovitídy kolenných kĺbov, pozitivita ANA, anti SS-A, anti SS-B, RF a výborný efekt podávanej systémovej KS terapie, môžeme potvrdiť, že nami prezentované nálezy spĺňajú kritéria pre SLE podľa SLICC (*The Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) (Tabuľka 2) [13], rovnako ako spĺňajú kritéria pre SS. Na základe prezentovaných patologických nálezov nemožno vylúčiť klinický obraz SS ako počiatočný prejav SCLE či SLE.

Tabuľka 2 • Diagnostické kritéria pre SLE podľa SLICC (*The Systemic Lupus International Collaborating Clinics*); 2012. Na stanovenie diagnózy SLE sú potrebné aspoň 4 nálezy, z ktorých je aspoň 1 klinickým prejavom a prítomnosť aspoň 1 positivity imunologického parametra (ACLE – akútny kutánný lupus erythematosus, SCLE – subakútny kutánný lupus erythematosus, CCLE – chronický kutánný lupus erythematosus)

Klinická manifestácia	• ACLE/SCLE • CCLE • Orálne ulcerácie • Nežazviaca alopecía
Kĺbne prejavy	• Synovitída ≥ 2 – periférne kĺby charakterizované opuchmi, citlivosťou, bolestivosťou alebo rannou stuhnutosťou
Serozítidy	• Pleuritída – typická pleuritída > 1 deň, anamnéza, trenie, známky pleurálneho výpotku • Perikarditída – typická perikardiálna bolesť > 1 deň, známky perikardiálneho výpotku
Poruchy obličiek	• Proteinúria $\geq 0,5$ g/24 hod., erytrocytúria
Hematologické zmeny	• Hemolytická anémia • Leukopénia ($< 4000/\text{mm}^3$) alebo lymfopénia ($< 1000/\text{mm}^3$) • Trombocytopénia ($< 100,000/\text{mm}^3$)
Imunologické zmeny	• Pozitívna ANA • Pozitívna Anti dsDNA • Anti Sm • Antifosfolipidové protilátky (lupus anti-coagulans, falošná pozitivita RPR, antikardiolipín, anti-β_2 glykoprotein 1) • Znížená hodnota komplementu (C3, C4, CH 50) • Priamy Coombsov test pri absencii hemolytickej anémie

Záver

Hoci je SS ako primárny prejav SLE zdokumentovaný len na základe kazuistických prípadov a chýbajú rozsiahlejšie štúdie, je potrebné u každého pacienta myslieť na možný vývoj systémoveho ochorenia, najmä v prípadoch s redšie distribuovaným neutrofilným infiltrátom v derme v histologickom obraze.

Literatúra

1. Hau E, Pennamen M-D. V, Battistella M, et al. Neutrophilic Skin Lesions in Autoimmune Connective Tissue Diseases Nine Cases and a Literature Review. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(29), e346.
2. Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2007, 34, p. 28.
3. Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis*, 1986, 37(3), p. 167 – 174.
4. Disel U, Paydas S, Yavuz S, Tuncer I, Alpay, R. Bilateral ear Sweet's syndrome in a case with relapse acute myeloblastic leukemia. *Leuk Res.*, 2006, 30(3), p. 364.
5. Haverstock C, Libecco JF, Sadeghi P, Maytin E. Tender erythematous plaques in a woman with acute myelogenous leukemia. *Arch Dermatol.*, 2006, 142(2), p. 235 – 240.
6. Pec J, Fetisovova Z, Adamkov M, et al. Sweet's syndrome in a patient with squamous cell carcinoma in terminal of an agnogenic myeloid bone marrow metaplasia. *J Eur Acad Dermatol*, 1997, 8 (1), p. 55 – 58.
7. Barton JL, Pincus L, Yazdany J, et al. Association of Sweet's Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus. *Case Reports in Rheumatology*, 2011, Article ID 242681:1-6
8. Fernandes NF, Castello-Soccio L, Kim EJ, et al. Sweet syndrome associated with new-onset systemic lupus erythematosus in a 25-year-old man. *Archives of Dermatology*, 2009, 145(5), p. 608 – 609.
9. Hou TY, Chang DM, Gao HW, et al. Sweet's syndrome as an initial presentation in systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Lupus*, 2005, 14(5), p. 399 – 402.
10. Choi JW, Chung KY. Sweet's syndrome with systemic lupus erythematosus and herpes zoster. *Br J Dermatol.*, 1999, 140(6), p. 1174 – 1175.
11. Elinav H, Maly A, Ilan Y, et al. The coexistence of Sweet's syndrome and Still's disease – is it merely a coincidence? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2004, 50(5), 90 – 92.
12. Gleason BC, Zembowicz A, Grantner SR. Non-bullous neutrophilic dermatosis: an uncommon dermatologic manifestation in patients with lupus erythematosus. *Journal of Cutaneous Pathology*, 2006, 33(11), p. 721 – 725.
13. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012, 64, p. 2677 – 2686.