

Ülseratif Kolitli Çocuk Hastada Sweet Sendromu

Sweet Syndrome in a Pediatric Patient with Ulcerative Colitis

^{id} Edibe Gözde BAŞARAN^a, ^{id} Ayşenur BOTSALI^b, ^{id} Melike ARSLAN^a, ^{id} Coşkun Fırat ÖZKEÇECİ^a,
^{id} Necati BALAMTEKİN^a

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi BD, Ankara, Türkiye

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar ABD, Ankara, Türkiye

ÖZET Sweet sendromu (SS), akut ateşli nötrofilik bir dermatozdur. Etiyolojisinde inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar gibi pek çok etken bildirilmiştir. Bu makalede, ülseratif kolit tanısıyla izlenen çocuk hastada gelişen SS sunulmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır. SS hem ülseratif kolit hastalığına hem de kullanmakta oldukları azatioprin (AZT) tedavisine bağlı olarak görülebilmektedir. Olgumuz çocuk acil servisine, yüksek ateş ve eritematöz plaklarla başvurdu. Laboratuvar incelemesinde; lökositoz, nötrofili, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein yüksekliği mevcuttu. Deri lezyonlarının histopatolojik incelemesinde, SS ile uyumlu olarak nötrofilik dermatoz saptandı. AZT ilişkili SS tanısını dışlamak amaçlı AZT tedavisi sonlandırılan hastanın izleminde AZT ile oral challenge sonrası tekrar döküntülerinin olmaması ile ilaç ilişkili SS tanısı dışlandı. Sistemik glukokortikoid tedavisi ile hastanın ateş ve döküntüsü tamamen geçti ve izleminde tekrarlamadı. Yüksek ateşe eşlik eden akut başlangıçlı eritematöz plak ya da nodüllerin varlığında, histopatolojik değerlendirme ve klinik bulgularla birlikte SS tanı kriterlerini karşılayan hastalara erken dönemde sistemik glukokortikoid tedavisi başlanmalıdır.

ABSTRACT Sweet syndrome (SS) is an acute febrile neutrophilic dermatosis. Many factors such as inflammatory and autoimmune diseases have been reported in its etiology. In this article, SS, which developed in a pediatric patient with ulcerative colitis, was presented and discussed in the light of the literature. SS can be seen both due to ulcerative colitis and azathioprine (AZT) treatment. Our case presented to the emergency department with high fever and erythematous plaques. Laboratory examination revealed leukocytosis, neutrophilia, high levels of both of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. Histopathological examination of biopsies taken from skin lesions revealed neutrophilic dermatosis consistent with SS. AZT treatment was discontinued in order to exclude the diagnosis of AZT-associated SS, however drug-related SS was excluded due to the absence of relapses after oral challenge with AZT. With systemic glucocorticoid therapy, the patient's fever and rash completely resolved and did not recur in the follow-up. Patients with acute onset erythematous plaques or nodules and high fever who have been diagnosed with SS based on histopathological analysis and clinical findings should be started on systemic glucocorticoids as soon as possible.

Anahtar Kelimeler: Azatioprin; pediatrik ülseratif kolit; Sweet sendromu

Keywords: Azathioprine; pediatric ulcerative colitis; Sweet syndrome

Akut ateşli nötrofilik dermatoz olarak da bilinen Sweet sendromu (SS) hassas eritematöz plaklar veya nodüller, ateş, artralji, oftalmolojik belirtiler, baş ağrısı, oral veya genital lezyonlarla seyreden nadir bir hastalıktır.¹ Etiyolojisinde inflamatuvar, otoimmün hastalıklar, ilaç toksisitesi, malignite gibi pek çok neden bildirilmektedir. SS nadiren ülseratif kolitin ekstraintestinal tutulum bulgusu olarak görülebilmektedir.² Bu makalede, ülseratif kolit seyri sırasında SS gelişen bir olgu sunulmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Ülseratif kolit tanısıyla takip ve tedavi edilen 14 yaşında erkek hasta steroid azaltma periyodunda oral prednizolon (20 mg/gün), mesalazin (60 mg/kg/gün) ve azatioprin (AZT) (1,4 mg/kg/gün) almaktayken, çocuk acil servisine yüksek ateş ve son günlerde oluşan tüm ekstremitelerde bulunan ağrılı eritematöz lezyonlar nedeniyle getirildi. Hastanın başvuru sırasında ishal ya da kanlı dışkılama şikâyeti bulunmama-

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Başaran EG, Botsalı A, Arslan M, Özkeçeci CF, Balamtekin N. Ülseratif kolitli çocuk hastada Sweet sendromu. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2024;33(1):25-9.

Correspondence: Edibe Gözde BAŞARAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenterolojisi BD, Ankara, Türkiye

E-mail: eegozde@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 08 May 2023

Received in revised form: 26 Jul 2023

Accepted: 21 Aug 2023

Available online: 01 Sep 2023

2146-8990 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

taydı. Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi 10 puan olarak değerlendirildi.

Fizik muayenesinde, vücut sıcaklığı 39,3°C, nabız 110 vuru/dk, solunum sayısı 20/dk, vücut ağırlığı 72 kg (90-97P), boyu 172 cm (75-90P) idi. Her iki alt ve üst ekstremitelerinde yaygın, ciltten kabarık, ağrılı, eritematöz plaklar ve püstüleri deri lezyonları mevcuttu (Resim 1). Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde, hemoglobin 12,4 g/dL, beyaz küre sayısı 17.800/mm³, trombosit sayısı 414.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 65 mm/saat, C-reaktif protein 125 mg/L (normal<5 mg/dL), uluslararası normalleştirilmiş oran 1,0 olarak ölçüldü. Tam idrar analizi normaldi. Hastanın acil servisteki tetkikleri sonucunda ateş odağına yönelik enfeksiyöz bir etken saptanmadı. Hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Hasta cilt lezyonları da olması nedeniyle dermatoloji uzmanı ile konsülte edildi ve eritematöz plaklardan punch biyopsisi alındı.

Hastanın servis izleminde ateşinin devam etmesi nedeniyle hastalık alevlenmesi olasılığına yönelik



RESİM 1: Hastanın acil servis başvurusunda alt ekstremitesindeki eritematöz plakları.

olarak ülseratif kolit aktivitesinin değerlendirilmesi amaçlı kolonoskopik değerlendirme yapıldı. Kolonoskopi bulguları normal olarak değerlendirildi.

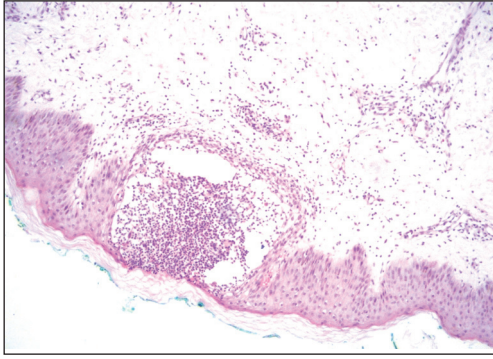
Hastanın, hastane yatışının 4. gününde aralıklı yüksek ateşi devam ediyorken, nodüler lezyonlar püstüleri karakterde lezyonlara dönüştü. Püstüleri deri lezyonlarından sürüntü incelemesi ve kültürü gönderildi. Sürüntü incelemesinde nadir polimorfonükleer lökositler mevcuttu ve mikroorganizma görülmedi. Sürüntü kültüründe ise mikroorganizma izole edilemedi.

Etiyolojiye yönelik yapılan incelemeler çerçevesinde kardiyak muayenesi ve ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Göz konsültasyonunda, üveit ve başkaca anormal bulgu saptanmadı. Kan kültürü, dışkı kültürü ve idrar kültüründe mikroorganizma izole edilemedi. Ayırıcı tanıya yönelik yapılan incelemelerde, antidoku transglutaminaz immünoglobulin A ve antidoku transglutaminaz immünoglobulin G değerleri negatifti. Ailevi Akdeniz ateşi [familial Mediterranean fever (FMF)] genetik mutasyon taraması sonucu FMF mutasyonu saptanmadı.

Cilt biyopsisi histopatolojisinde SS ile uyumlu olarak; üst, orta ve derin dermiste perivasküler ve interstisyel dermatit (nötrofil, lökosit ve lenfosit ağırlıklı), fokal intraepidermal püstül oluşumu, subkutanöz yağ dokusunda hafif lobüler pannikülit bulguları mevcuttu (Resim 2). İmmünofloresan incelemede, spesifik immünokompleks birikimi saptanmadı. Hastaya mevcut klinik ve histopatolojik bulgularla SS tanısı konuldu.

Hastaneye yatışının 6. gününde ateş yüksekliği devam ederken SS'nin AZT tedavisi ile ilişkili olabileceği düşünülerek, AZT tedavisi sonlandırıldı. Hastanın SS tedavi protokolüne göre sistemik glukokortikoid dozu artırıldı (oral prednizolon 30 mg/gün). Bu düzenlemeleri takiben yaklaşık 48. saatten itibaren ateşi yükselmedi. Hasta oral prednizolon ve oral mesalazin tedavisi ile taburcu edilerek, izleme alındı. İki hafta sonraki kontrol muayenesinde ekstremitelerdeki lezyonlarında belirgin klinik düzelme görüldü, az sayıda püstüleri lezyonlar mevcuttu (Resim 3, Resim 4).

Hastada AZT ile ilişkili SS tanısını değerlendirmek amacıyla AZT tedavisi yeniden başlanarak, oral



RESİM 2: Cilt biyopsisinin histopatolojik incelemesinde püstül, perivasküler ve haff interstisyel dermatit görünümü (100X büyütme, hematoksilen-eozin boyaması).



RESİM 3: Hastanın taburculuk öncesindeki alt ekstremitedeki püstüller lezyonları.



RESİM 4: Hastanın taburculuk öncesindeki üst ekstremitedeki püstüller lezyonları.

provokasyon uygulandı, tekrar döküntüsü ve ateşi olmadı. Bu şekilde ilaç ilişkili SS tanısı da dışlanmış oldu. Hastaya 4 hafta 30 mg/gün oral prednizolon tedavisi sonrası tekrar sistemik glukokortikoid doz azaltılması şemasına devam edilerek, glukokortikoid

tedavisi sonlandırıldı. Hasta hâlen AZT ve mesalazin tedavisini almaya devam etmektedir.

Hastanın ebeveynlerinden olgu sunumu için yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

SS ilk kez 1964 yılında Robert Douglas Sweet tarafından tanımlanmış olan akut ateşli nötrofilik bir dermatozdur. Lezyonlar gövde, ekstremiteler veya yüzde görülebilmektedir.^{3,4} Hastalık klasik, malignite ilişkili ve ilaca bağlı SS olarak 3 alt grupta sınıflandırılmaktadır.⁴ Klasik SS etiyolojisinde, enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, maligniteler, otoimmün hastalıklar ve hamilelik bildirilmiştir. Vakaların yarıya yakınında da bir neden gösterilememektedir.^{5,6}

SS tanısı majör ve minör tanı kriterleri temel alınarak konulmaktadır (Tablo 1). Tanı kriterlerindeki majör kriterlerin tamamına ek olarak 4 minör kriterden en az 2'sinin varlığı SS'de tanı koydurucudur.⁷ Literatürde SS gelişen çocuk hastalar da bildirilmiştir.^{5,8-10} Hastamızın klinik ve histopatolojik bulguları SS tanı kriterlerinin tamamını karşılamaktaydı.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının seyrinde kutanöz lezyonlar yaklaşık %15 oranında görülebilmektedir. Bu lezyonlardan en sık görülenleri eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, oral aftöz lezyonlar ve SS'dir. SS hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığında bağırsak hastalığının sıklıkla aktif inflamasyonunun olduğu dönemde görülür ancak aktif dönem dışında da görülebilmektedir.¹¹ İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında SS ilişkili cilt lezyonlarının uygun tedavi yaklaşımlarıyla haftalar içerisinde skar

TABLO 1: Sweet sendromu tanı kriterleri.

TABLO 1: Sweet sendromu tanı kriterleri.	
Majör kriterler	
1.	Ani başlangıçlı eritematöz plak ya da nodüller
2.	Dens nötrofilik infiltrasyonun histopatolojik bulgusu (lökositoklastik vaskülit olmaksızın)
Minör kriterler	
1.	Ateş >38 °C
2.	İnflamatuvar hastalık, gebelik, üst solunum yolu enfeksiyonu, gastrointestinal enfeksiyon ya da aşı ilişkili
3.	Sistemik glukokortikoid ya da potasyum iodide belirgin klinik yanıt göstermesi

TABLO 2: İlaç ilişkili Sweet sendromu tanı kriterleri.

Ani başlangıçlı ağrılı eritematöz plak ya da nodüller
Dens nötrofilik infiltrasyonun histopatolojik bulgusu (lökositoklastik vaskülit olmaksızın)
Ateş >38 °C
İlaç alımı sonrası klinik bulguların ortaya çıkması ya da oral challenge ile bulguların tekrarlama
Şüpheli ilacın kesilmesi sonrası klinik bulguların gerilemesi ya da sistemik glukokortikoid tedavisine belirgin klinik yanıt

bırakmaksızın iyileştiği bildirilmektedir.¹² Hastamızda cilt lezyonları sistemik tedavisinin steroid doz azaltım protokolü sırasında 20 mg/gün prednizolon ve AZT (2 mg/kg/gün) tedavi almaktayken ortaya çıktı. Hastamızın steroid dozu 30 mg/güne çıkılarak ve AZT tedavisi kesilerek tedaviye devam edildi. Tedavinin 2. haftasının sonunda lezyonlar skar bırakmaksızın tamamen iyileştiler.

İlaç ilişkili SS'den sorumlu olarak bildirilen ilaçlardan bir tanesi de ülseratif kolit tedavisinde sıklıkla kullanılan bir immün modülatör ajan olan AZT'dir. İlaç ilişkili SS tanısı için ilaç alımı sonrası klinik bulguların ortaya çıkması, şüpheli ilacın kesilmesiyle klinik bulguların gerilemesi ve oral provokasyon ile bulguların tekrarlama tanı kriterlerinin tamamının bulunması gerekmektedir (Tablo 2).^{13,14} İlaç ilişkili SS tedavisinde de glukokortikoidler kullanılmaktadır ancak bu hastalarda sorumlu ilaç tedaviden çıkarılmadığında, hastalığın bulgularının devam ettiği bildirilmektedir.¹⁵ Hastada ilaç ilişkili SS tanısını dışlamak için AZT tedavisi sonlandırıldı. Glukokortikoid tedavisi ile tüm cilt lezyonları geriledikten sonra SS açısından şüpheli ilaç olan AZT ile hastaya oral provokasyon uygulandı. Oral provokasyon son-

rası hastada SS tekrarlamadığı görülerek, AZT ilişkili SS tanısı dışlanmıştır.

Sonuç olarak SS ülseratif kolitin seyri sırasında görülebilen nadir bir bağırsak dışı bulgusudur. Ülseratif kolitli hastalarda SS'nin bir nedeni olarak öne çıkan AZT tedavisini sonlandırmadan önce bu durumun ülseratif kolitle de ilişkili olabileceği akılda tutulmalı, ateş ve döküntü birlikteliğinde hastalar bu yönden de araştırılmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Edibe Gözde Başaran, Necati Balamtekin, Coşkun Fırat Özkeçeci; **Tasarım:** Edibe Gözde Başaran, Melike Arslan, Necati Balamtekin; **Denetleme/Danışmanlık:** Edibe Gözde Başaran, Necati Balamtekin; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Edibe Gözde Başaran, Ayşenur Botsalı, Necati Balamtekin; **Analiz ve/veya Yorum:** Edibe Gözde Başaran, Melike Arslan, Necati Balamtekin; **Kaynak Taraması:** Edibe Gözde Başaran, Necati Balamtekin, Ayşenur Botsalı; **Makalenin Yazımı:** Edibe Gözde Başaran; **Eleştirel İnceleme:** Edibe Gözde Başaran, Necati Balamtekin, Coşkun Fırat Özkeçeci; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Edibe Gözde Başaran, Necati Balamtekin, Coşkun Fırat Özkeçeci; **Malzemeler:** Edibe Gözde Başaran, Necati Balamtekin, Ayşenur Botsalı, Melike Arslan.

KAYNAKLAR

1. Vashisht P, Goyal A, Hearsh Holmes MP. Sweet Syndrome. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [PubMed]
2. Diaconescu S, Strat S, Balan GG, Anton C, Stefanescu G, Ioniuc I, et al. Dermatological manifestations in pediatric inflammatory bowel disease. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9):425. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(1):307-27. [Crossref] [PubMed]
4. Heath MS, Ortega-Loayza AG. Insights into the pathogenesis of sweet's syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:414. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Trypilka S, Golovach I, Yehudina Y. Case of idiopathic Sweet syndrome in young patient. *Eur J Rheumatol*. 2021;8(2):115-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. McClanahan D, Funk T, Small A. Sweet syndrome in the pediatric population. *Dermatol Clin*. 2022;40(2):179-90. [Crossref] [PubMed]
7. Parsapour K, Reep MD, Gohar K, Shah V, Church A, Shwayder TA. Familial Sweet's syndrome in 2 brothers, both seen in the first 2 weeks of life. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):132-8. [Crossref] [PubMed]
8. Zhou AE, Weddington CM, Ge S, Hoegler KM, Driscoll MS. Pediatric sweet syndrome. *Clin Case Rep*. 2021;9(10):e04762. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Garcia-Romero MT, Ho N. Pediatric Sweet syndrome. A retrospective study. *Int J Dermatol*. 2015;54(5):518-22. [Crossref] [PubMed]
10. Miranda E, Meza R, Kolbach M, Torres J, Harris PR. Sweet syndrome in pediatric active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(2):234. [Crossref] [PubMed]
11. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):213-27. [Crossref] [PubMed]
12. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L, Ardizzone S, et al. Dermatological manifestations in inflammatory bowel diseases. *J Clin Med*. 2021;10(2):364. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Biswas SN, Chakraborty PP, Gantait K, Bar C. Azathioprine-induced bullous Sweet's syndrome: a rare association. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:10.1136/bcr-2016-215192. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. El-Azhary RA, Brunner KL, Gibson LE. Sweet syndrome as a manifestation of azathioprine hypersensitivity. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1026-30. [Crossref] [PubMed]
15. Kim MJ, Jang KT, Choe YH. Azathioprine hypersensitivity presenting as sweet syndrome in a child with ulcerative colitis. *Indian Pediatr*. 2011;48(12):969-71. Erratum in: *Indian Pediatr*. 2012;49(1):16. [Crossref] [PubMed] [PMC]