

Sefuroksim Aksetil-Sweet Sendromu Birlikteliği: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

An Association of Cefuroxime Axetyl and Sweet Syndrome: Case Report and Review of the Literature

Dr. Yaşar NAZLIGÜL,^a
Dr. Oktay BULUR,^b
Dr. Ayşe Serap KARADAĞ,^c
Dr. Selda DEVECİ,^b
Dr. Güler KIZILCA,^b
Dr. Servet GÜREŞÇİ^d

^aGastroenteroloji Kliniği,

^bDahiliye Kliniği,

^cDermatoloji Kliniği,

^dPatoloji Kliniği,

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 13.09.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 20.02.2010

*Bu olgu sunumu, 25. Ulusal Gastroenteroloji
Haftası (12-16 Kasım 2008, Adana)'nda poster
bildiri olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Yaşar NAZLIGÜL
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Gastroenteroloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
nazliguly@hotmail.com

ÖZET Sweet sendromu ateş, nötrofil, eritematöz papül ya da plak tarzı cilt lezyonlarıyla karakterizedir. Lezyon biyopsilerinde yoğun nötrofil infiltrasyonu gözlenir. Sıklıkla idiyopattır. Malig-nitelerde, inflamatuvar durumlarda, gebelikte ve ilaç kullanımlarında da ortaya çıkabilir. Crohn hastalığında Sweet sendromu nadirdir. Crohn hastalığında sefuroksim aksetil kullanımını izleyen ilk Sweet sendromu olgusu sunulmaktadır. Olgumuz 53 yaşında kadın Crohn hastası, akut başlayan eritemli döküntü ve ateş sebebiyle hastaneye yatırıldı. Kanlı ishali için bir acil polikliniğinde sefu-roksim aksetil tablet reçete edilen hastada, ilaç kullanımının ardından yukarıda belirtilen semptom ve bulgular gelişmiş. Kan sayımında nötrofil ağırlıklı beyaz küre artışı, kolonoskopisinde inflama-tuar bağırsak hastalığının reaktivasyon bulguları ve perianal fistülü vardı. Cilt biyopsisinin histo-patolojik değerlendirmesi Sweet sendromuyla uyumlu bulundu. Tedavisine oral kortikosteroid eklendi. Semptom ve bulgular, azalarak kayboldu. Literatür taramalarımızda sefuroksim aksetil - Sweet sendromu birlikteliği bulunamadı. Aktif inflamatuvar bağırsak hastalığında immünite normal olmadığından olgumuzdaki Sweet sendromunun tamamen sefuroksim aksetile bağlanmasının doğ-ru olmadığını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Sweet sendromu; crohn hastalığı; inflamatuvar bağırsak hastalıkları; sefuroksim

ABSTRACT Sweet's syndrome is characterized by fever, neutrophilia and cutaneous eruptions consisting of erythematous papules and plaques. Skin lesions contain intense neutrophilic infiltrates. It occurs idiopathically but may occur in association with malignancies, inflammatory conditions, pregnancy and drugs. The association of Sweet's syndrome and Crohn's disease is rare. The first case of Sweet's syndrome associated with treatment of cefuroxime axetyl in Crohn's disease is reported. A 53-year-old woman with Crohn's disease presented to the hospital with the abrupt onset erythematous rashes and fever following the use of cefuroxime axetyl. This drug had been pre-scribed by an emergency physician for bloody diarrhea. Her complete blood count showed an ele-vated white blood count with neutrophilia. Reactivation signs of inflammatory bowel disease and perianal fistula were determined by colonoscopy. Histopathological assessment of skin biopsy re-vealed typical features of Sweet's syndrome. Oral corticosteroid is added to her treatment. The symptoms and signs were gradually improved. To our knowledge, this patient is the first reported case having Sweet's syndrome-the use of cefuroxim axetyl. However, we don't consider that ce-furoxim axetyl was completely responsible for the development of Sweet's syndrome because of the abnormal immunity in active bowel disease.

Key Words: Sweet syndrome; crohn disease; inflammatory bowel diseases; cefuroxime

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2010;17(2):118-21

Sweet sendromu; ateş, ağırlı eritematöz papül veya plak şeklinde deri döküntüleri, artralji, nötrofil ve ciltte yoğun nötrofil infiltrasyonuyla karakterize ani başlangıçlı bir dermatozdur. İlk tanımlanmasını, 45 yıl önce Robert Douglas Sweet yapmıştır.¹ Olguların çoğunluğunda (%70)

idiyopatiktir. Yaklaşık %20 olguda maligniteye eşlik eder.² Sweet sendromunun diğer eşlik ettiği durumlar enfeksiyonlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), ilaç kullanımı, gebelik ve diğerleri şeklinde devam eden bir liste oluşturur.²⁻⁷

İBH'nin sık görülen cilt tutulumları eritema nodozum ve pyoderma gangrenozumdur. Sweet sendromlu olgularla nadiren karşılaşılmaktadır.^{5,8} Bu yazımızda 5-aminosalisilik tedavisi almakta olan bir Crohn hastalığı olgusunda ortaya çıkan Sweet sendromunu literatür bilgileriyle tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Elli üç yaşında kadın hasta, kanlı ve mukuslu ishal, yaygın eklem ağrıları, cilt lezyonları yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Üç yıl önce İBH teşhisi almış. Bir aydır karın ağrısı, kanlı ve mukuslu ishali varmış. Bu şikâyetlerle müracaat ettiği bir acil polikliniğinde sefuroksim aksetil reçete edilmiş. İlaç kullanırken yaklaşık 8 gün önce ellerde, bacaklarda ve karnında kaşıntılı döküntü başlamış. Hastanın fizik muayenesinde ateş 38 °C ölçüldü; boyun, her iki bacak, ellerin dorsal yüzünde, önkolların ön yüzlerinde en büyüğü yaklaşık 3 cm çaplı çeşitli boyutlarda hiperemik lezyonlar mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Anormal laboratuvar bulguları: Nötrofil ağıllıklı lökositoz (15000/mm³), artmış eritrosit sedimentasyon hızı (120 mm/saat), CRP artışı (20.8 mg/dL). Gaita mikroskopisinde bol amip kisti, 2-3 lökosit görüldü, trofozoid yoktu. Teknik yetersizlik nedeniyle ELISA amip spesifik antijen baktırılmadı. Kan idrar, gaita kültürleri yapıldı, üreme olmadı. Şiddetli aktivasyon nedeniyle kolonoskopik incelemede çekuma kadar ilerlenmedi. Rektumda proksimale doğru devam eden kesintisiz tutulum vardı. Ancak, eski kolonoskopi raporlarında segmental tutulum tanımlanmıştı ve hastanın aktif perianal fistülü vardı. Bu nedenle Crohn hastalığı düşünüldü. Oral metronidazol, oral ve enama şeklinde meselazin tedavisi başlandı. Hastanın cilt lezyonları için dermatolojiye danışıldı. Sweet sendromu ve eritema multiform ön tanılarıyla lezyonlardan biyopsi alındı. Histopatolojik inceleme, Sweet sendromu olarak rapor edildi. Hastaya bu sendroma yönelik olarak kortikosteroid başlandı.

Hastanın 2 haftalık tedavisinin ardından ateşi düştü. Hem semptomlarında hem de klinik anlamda hastada düzelme sağlandı.

TARTIŞMA

Sweet sendromu, eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum gibi nötrofilik cilt hastalıklarıyla aynı ailedendir. Bazen aynı olguda birlikte bulunabilirler.^{9,10} Sweet sendromunun cilt bulguları, ayırıcı özelliklere sahiptir. Akut başlayan parlak veya koyu kırmızı renkte, keskin sınırlı, hassas eritematöz papül ya da plaklar mevcuttur. Genellikle üst ekstremitelerle boyun ve yüz çevresine lokalize olmaktadır. Artralji ve konjonktivit de görülebilir. Lezyonlara oral ve genital ülserler eşlik edebilir. Paterji pozitifdir. İyileşme skarsız gerçekleşir. Ancak hastaların 1/3'ünde tekrarlar.¹¹

En sık görülen laboratuvar anormalliği artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve nötrofil hâkimiyetinin olduğu lökositozdur. Plağın patolojik incelemesinde üst ve orta dermiste olgun nötrofil infiltrasyonu karakteristiktir. Lenfosit ve eozinofiller de bulunabilir. İnfiltrasyon damarların çevrelerinde daha yoğundur, bazı damarların endotel hücrelerinde şişme görülür. Vaskülit ön planda değildir.^{11,12}

Sweet sendromunun patofizyolojisi aydınlatılmamışsa da hipersensitivite reaksiyonu ve immünolojik bir fenomen olduğu düşünülmektedir. Hastalığın T hücre sitokinleri aracılığıyla oluştuğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.⁶ Hipersensitivite reaksiyonu mikroorganizmalar, tümör hücreleri, ilaçlar ve henüz bilinmeyen antijenler tarafından tetiklenmektedir. Kortikosteroidlerle belirti ve bulguların çabucak gerilemesi, bu hipotezi desteklemektedir.^{11,12}

Sendrom, %10 olguda miyeloproliferatif bozukluklara eşlik eder. Miyelomonositik lösemi en sık görüldüğü hematolojik malignitedir. Ancak B veya T hücreli lenfoma, tüylü hücreli lösemi, miyelodisplastik sendrom, agnojenik miyeloid metaplazi gibi başka hematopoetik maligniteler de bildirilmiştir. Genitoüriner, meme, gastrointestinal kanal kanserleri Sweet sendromunun en sık eşlik ettiği solid tümörlerdir.^{11,12}

Sweet sendromu İBH, monoklonal gamapati, romatoid artrit, sistemik lupus eritomatozus, dermatomyozit, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı ve Haşimato tiroiditi ile de ilişkilidir.⁹⁻¹⁵ Literatüre geçmiş daha başka birliktelikleri bulunsa da, sayıca azdır. Sweet sendromlu gebeler de bildirilmiştir.^{7,12} Sweet sendromunu başlatan mekanizmayı tetikleyen gebeliğin kendisi mi, gebenin maruz kaldığı viral veya bakteriyel bir olay mı olduğu henüz bilinmemektedir.

Sweet sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalarında sık görülen bir cilt tutulumu değildir. Bazı olgularda eritema nodozum veya pyoderma gangrenozumla birlikte bulunabilir.⁹⁻¹² Sweet sendromu gelişen tüm inflamatuvar bağırsak hastaları (bizim olgumuz dâhil) kolonik tutulumludur, sadece %20 Crohn hastasında kolonik tutulumla birlikte ileum tutulumu belirlenebilmiştir. Bu durum, etyopatogenezi kolon bakterileri veya kolonik antijen ihtimalini çağrıştırmaktadır; ancak ispatlanamamıştır.¹⁵ İnflamasyonun inaktif olduğu dönemlerde de Sweet sendromu gelişen olgular olsa da aktif hastalıkta çok daha fazla oranda ortaya çıkmaktadır. Sweet sendromu inflamatuvar hastalığa eşlik etmişse bizim olgumuzda olduğu gibi kadın, maligniteyle birlikteyse erkek cinsiyet ağırlıklıdır.^{11,16}

Değişik ilaçların kullanımını esnasında Sweet sendromu gelişen pek çok olgu bildirilmiştir. İlaçların hastalıklı bireylere reçete edildiği düşünül-

ürse, her ilaç kullananda çıkan Sweet sendromunu ilaca bağlamak doğru bir yorum olmaz. Granülosit koloni stimulan faktör, en fazla suçlanan ilaçtır.^{6,12} İnflamatuvar bağırsak hastalarında azatiyoprin tedavisi altındayken ortaya çıkan Sweet sendromu olguları mevcuttur.¹⁶⁻¹⁸ Azatiyoprin kesilerek kortikosteroid başlanmış veya kortikosteroidin dozu artırılmış ya da Ali ve ark. gibi, azatiyoprin dozu artırılarak semptom ve bulgular kontrol altına alınmıştır.¹⁶ Sweet sendromunun eşlik ettiği antibiyotik veya antibakteriyel ilaçlar bildirilmiştir. Bunlar nitrofurantoin, tetrasiklinler, klindamisin, oflaksasin, norfloksasin, ko-trimoksazol şeklinde sıralanabilir.^{12,19-24} Literatürde inflamatuvar bağırsak hastalarında antibiyotik-Sweet sendromu birlikteliği sadece oflaksasinle bildirilmiştir.²² Sefuroksim kullanırken gelişmiş ilk Sweet sendromu olgusu da bizimkidir. Olgumuzda sefuroksime devam etmedik, İBH tedavisine steroid ekleyerek semptom ve bulguları kontrol altına aldık. Takipte cilt bulguları tamamen kayboldu.

İnflamatuvar bağırsak hastalarında gelişen nötrofilik dermatozların bozulmuş immüniteyle ilişkili olması muhtemeldir. Olgumuzdaki sefuroksim dahil, inflamatuvar bağırsak hastalarında herhangi bir ilaçla Sweet sendromu arasında etyopatogenetik bağ kurulmasına şüpheli yaklaşılmalıdır. Kesin yarıya varabilmek için, literatürde olgu birikimi oluşmasını beklemek gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964;76:349-56.
2. Cohen PR, Kurzrock R Sweet's syndrome and cancer. *Clin Dermatol* 1993;11(1):149-57.
3. Gül Ü, Kılıç A, Gönül M, Soylu S, Demiriz M. [A case of Sweet's syndrome that preceded the diagnosis of prostate adenocarcinoma]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2009;19(2):115-7.
4. Vaz A, Kramer K, Kalish RA. Sweet's syndrome in association with Crohn's disease. *Postgrad Med J* 2000;76(901):713-4.
5. Karan MA, Erten N, Taşcıoğlu C, Akkaya A, Akkaya E, Baykal C. [Sweet's syndrome associated with ulcerative colitis: a case report]. *Journal of the Istanbul University Faculty of Medicine* 2000;63(1):82-5.
6. Thompson MA, Dyson SW, Faderl S. Sweet's syndrome in chronic lymphocytic leukemia associated with neutropenic fever and granulocyte colony stimulation factor. *Am J Hematol* 2006;81(9):703-5.
7. Giovanna Brunasso AM, Massone C. Clinical images. Sweet syndrome during pregnancy. *CMAJ* 2008;179(9):967.
8. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28(2):445-58.
9. Fellermann K, Rudolph B, Withhöft T, Herringer KR, Tronnier M, Ludwig D, et al. [Sweet syndrome and erythema nodosum in ulcerative colitis, refractory to steroids: successful treatment with tacrolimus]. *Med Klin (Munich)* 2001;96(2):105-8.
10. Castro-Fernández M, Sánchez-Muñoz D, Ruiz-Granados E, Merchante N, Corzo J. Coexistence of pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome in a patient with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102(12):2865-6.
11. Lear JT, Atherton MT, Byrne JP. Neutrophilic dermatoses: pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73(856):65-8.

12. von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994;31(4):535-56.
13. Fernandes NF, Castelo-Soccio L, Kim EJ, Werth VP. Sweet syndrome associated with new-onset systemic lupus erythematosus in a 25-year-old man. *Arch Dermatol* 2009;145(5):608-9.
14. Karadoğan SK, Başkan EB, Alkan G, Sariçaoğlu H, Tunali S. Generalized Sweet syndrome lesions associated with Behçet disease: a true association or simply co-morbidity? *Am J Clin Dermatol* 2009;10(5):331-5.
15. Medeiros S, Santos R, Carneiro V, Estrela F. Sweet syndrome associated with Hashimoto thyroiditis. *Dermatol Online J* 2008;14(9):10.
16. Ali M, Duerksen DR. Ulcerative colitis and Sweet's syndrome: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2008;22(3):296-8.
17. Paoluzi OA, Crispino P, Amantea A, Pica R, Iacopini F, Consolazio A, et al. Diffuse febrile dermatosis in a patient with active ulcerative colitis under treatment with steroids and azathioprine: a case of Sweet's syndrome. Case report and review of literature. *Dig Liver Dis* 2004;36(5):361-6.
18. Yiasemides E, Thom G. Azathioprine hypersensitivity presenting as a neutrophilic dermatosis in a man with ulcerative colitis. *Australas J Dermatol* 2009;50(1):48-51.
19. Retief CR, Malkinson FD. Nitrofurantoin-associated Sweet's syndrome. *Cutis* 1999;63(3):177-9.
20. Khan Durani B, Jappe U. Drug-induced Sweet's syndrome in acne caused by different tetracyclines: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2002;147(3):558-62.
21. Clark BM, Homeyer DC, Glass KR, D'Avignon LC. Clindamycin-induced Sweet's syndrome. *Pharmacotherapy* 2007;27(9):1343-6.
22. Ozdemir D, Korkmaz U, Sahin I, Sencan I, Kavak A, Küçükbayrak A, et al. Ofloxacin induced Sweet's syndrome in a patient with Crohn's disease. *J Infect* 2006;52(5):e155-7.
23. Aguiar-Bujanda D, Aguiar-Morales J, Bohn-Sarmiento U. Sweet's syndrome associated with norfloxacin in a prostate cancer patient. *QJM* 2004;97(1):55-6.
24. 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(5 Pt 2):918-23.