

# Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör ile Tetiklenen Sweet Sendromu

## Sweet's Syndrome Induced by Granulocyte Colony-Stimulating Factor: Case Report

Hilal GÖKALP,<sup>a</sup>  
Pınar BULUTAY<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Deri ve Zührevi Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Patoloji AD,  
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 21.09.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 03.10.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Hilal GÖKALP  
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
hgokalp@kuh.ku.edu.tr

Bu çalışma, 26. Ulusal Dermatoloji Kongresi  
(19-23 Ekim 2016, Antalya)'nde poster olarak  
sunulmuştur.

**ÖZET** Sweet sendromu (SS), akut başlangıçlı, hassas, eritemli, papül ve plaklar ile prezante olan nötrofilik bir dermatozdur. Ateşin eşlik ettiği dermatoz genellikle 30-50 yaşları arasında ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Nötrofilik lökositoz ve dermiste nötrofil infiltrasyonunun belirgin olduğu SS'nun patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, enfeksiyonlar, gebelik, otoimmün/inflamatuar hastalıklar, maligniteler ve ilaçlar ile ilişkili bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. İlaç ilişkili SS'da çeşitli antibiyotikler, antiepileptikler, retinoidler, antihipertansif ajanlar, oral kontraseptifler, azatioprin ve granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) gibi birçok ajan sorumlu tutulmuştur. Bu çalışmada, splenik marjinal zon lenfoma tanısı ile izlenen, nötropeni nedeni ile G-CSF tedavisi başlanan ve izleyen dönemde SS gelişen bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör; Sweet sendromu

**ABSTRACT** Sweet's syndrome (SS) is a neutrophilic dermatosis presenting with sudden onset of tender erythematous papules and plaques. It is a febrile disease, more commonly seen in females, 30-50 years of age. Neutrophilic leukocytosis and extensive dermal neutrophilic infiltration are prominent. Although pathogenesis is not clear, hypersensitivity reaction associated with infections, pregnancy, autoimmune/inflammatory diseases, malignancies and drugs thought to have a role. Various antibiotics, antiepileptics, retinoids, antihypertensive agents, oral contraceptives, azathiopurine and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) have been implicated as the causes of drug-related SS. We present a case with SS that occurred after the treatment of G-CSF in a patient with splenic marginal zone lymphoma.

**Keywords:** Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; Sweet syndrome

“**A**kut febril nötrofilik dermatoz” olarak da bilinen Sweet sendromu (SS), ilk kez 1964 yılında Robert Douglas Sweet tarafından tanımlanmıştır.<sup>1</sup> SS ani başlangıçlı, hassas ve eritemli deri lezyonları (papül, plak ve nodül), ateş, nötrofilik lökositoz ve dermiste nötrofil infiltrasyonu ile karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>2,3</sup> Özellikle üst ekstremiteler ve baş-boyun bölgelerinde gözlenen SS tanısı, von den Driesch tarafından modifiye edilen majör ve minör kriterlere göre konulmaktadır. Majör tanı kriterleri ani başlangıçlı, hassas, eritemli papül, nodül ve plaklar ile histopatolojik olarak gösterilen yoğun dermal nötrofilik infiltratlarıdır. Papiller dermisteki belirgin ödeme bağlı olarak lezyonlarda psö-

dovezikül görünümü olabilmektedir. Minör tanı kriterleri arasında ise 38°C üzerinde ateş, serumda akut faz reaktanlarının yüksekliği [eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) >20 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) pozitifliği, lökosit >8.000 mm<sup>3</sup>, nötrofil >%70], sistemik kortikosteroid veya potasyum iyodür tedavisine yanıt ve birlikte enfeksiyon, malignite, inflamatuvar hastalık veya gebelik varlığı bulunmaktadır. Bu kriterlere göre SS tanısı için iki majör ve en az iki minör kriterin olması gereklidir.<sup>4</sup>

SS sıklıkla idiyopatik olmakla birlikte, malign hastalıklarla birlikte veya ilaçlara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak da görülen SS, 30-50 yaş arasındaki kadınlarda daha sık gözlenmektedir. Ancak malignite ilişkili SS'nin her iki cinsten eşit oranda ya da erkek cinsiyette daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>5,6</sup>

Bu çalışmada, splenik marjinal zon lenfoma tanısı ile izlenen, nötropeni nedeni ile granülosit koloni stimüle edici faktör [granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)] tedavisi verilen ve izleyen dönemde SS gelişen bir olgu sunulmuştur.

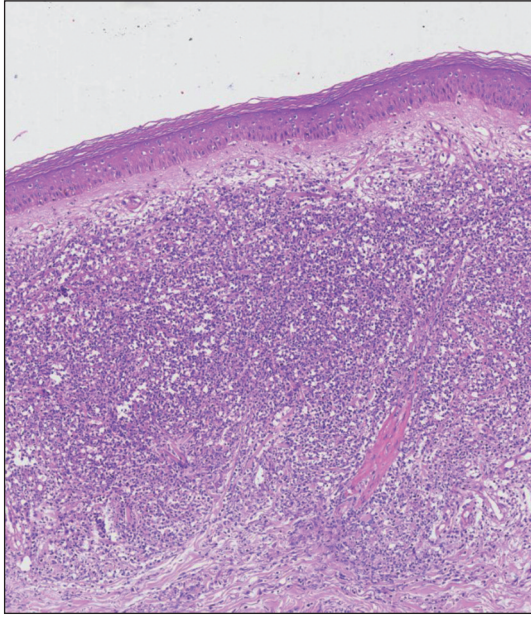
## OLGU SUNUMU

Seksen üç yaşındaki kadın olgu, bilateral alt ve üst ekstremitelerdeki döküntüleri nedeni ile başvurdu. Splenik marjinal zon lenfoma tanısı ile izlem altın-

daki olgu, şikâyetleri başlamadan yaklaşık 20 gün önce rituksimab ve bendamustin hidroklorür tedavisi almıştı. İzlemede kemoterapiye sekonder miyelosüpresyon gelişen olguya nötropeni nedeni ile G-CSF tedavisi başlanmıştı. G-CSF tedavisinin 7. gününde deri lezyonlarının başladığını ifade eden olgunun dermatolojik muayenesinde bilateral alt ve üst ekstremitelerde distallerinde palpasyon ile hassas, değişen boyutlarda multipl eritemli papül ve plaklar gözlemlendi (Resim 1). Öz geçmişinde Tip 2 diyabet, hipertansiyon, romatoid artrit, atriyal fibrilasyon ve pulmoner hipertansiyonu olan olgunun laboratuvar tetkiklerinde kreatinin düzeylerinde yükseklik, anemi, trombositopeni, CRP ve ESH yüksekliği saptandı. G-CSF tedavisi öncesi 1.200 olan lökosit sayısı 8.000'e çıkmış ve %82'sini nötrofiller oluşturmaktaydı. Aynı zamanda 39°C ateşi olan olgunun üst ekstremitelerdeki bir lezyonundan alınan "punch" biyopsisinde yoğun dermal nötrofilik infiltrasyon saptandı (Resim 2). Olguya mevcut klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular eşliğinde SS tanısı konuldu. İlaç ilişkili veya paraneoplastik SS düşünülen olgunun lezyonlarına sistemik tedavi önerilmedi. G-CSF tedavisi kesilen olgunun lezyonlarına topikal mometazon furoat başlandı. G-CSF tedavisi kesildikten bir hafta sonra tüm lezyonları gerileyen olguya ilaç ilişkili SS tanısı konuldu.



RESİM 1: El, ayak ve ön kol distalinde eritemli papül ve plaklar.



RESİM 2: Yoğun dermal nötrofilik infiltrasyon (HE, x100).

## TARTIŞMA

SS sıklıkla idiyopatik olarak gözlenmekle beraber, paraneoplastik veya çeşitli ilaçlara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Ancak etiopatogenez ne olursa olsun, SS gelişimine neden olan immün stimülasyonu tetikleyen sitokin stimülasyonudur. Nitekim, özellikle kronik SS tanısı alan hastalarda yapılan çalışmalarda, artmış pro-nötrofil sitokin düzeylerinin deriye nötrofil göçüne yol açarak deri lezyonlarına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>2,7</sup> Bu sitokinler arasında özellikle interlökin (IL)-1'in aşırı salgılanmasının anormal immün yanıtın başlamasında kilit rol oynadığı bilinmektedir. IL-1, keratinosit ve fibroblastları uyararak granülosit monosit koloni stimüle edici faktör başta olmak üzere birçok sitokin stimülasyonuna neden olmakta ve bu da nötrofil infiltrasyonu ile sonuçlanır.<sup>6,8</sup>

SS başlıca klasik (idiyopatik), malignite ilişkili ve ilaç ilişkili olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Hastaların %71-78'ini oluşturan klasik formu, özellikle inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar; gastrointestinal ve üst solunum yolu başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar ve gebelik ile ilişkilendirilmiştir.<sup>9</sup> SS olan hastaların yaklaşık %10-20'si ise çeşitli maligniteler ile birlikte gözlenmektedir.<sup>6,10</sup> Ancak paraneoplastik SS'nin %56'lara varan oran-

da görüldüğü de bildirilmiştir.<sup>11</sup> İdiyopatik SS olan hastaların aksine, malignite ilişkili SS hastalarında deri, mukoza ve diğer deri dışı organ tutulumları daha şiddetli olma eğilimindedir. Maligniteye bağlı olarak gelişen SS, malignite tanısından önce veya sonra ortaya çıkabilmektedir.<sup>4,6</sup> Maligniteler içerisinde akut miyeloid lösemi (AML) başta olmak üzere hematolojik maligniteler ilk sıradadır.<sup>12</sup> AML dışında Hodgkin ve nonHodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, kronik miyelositik lösemi, "hairy cell" lösemi, miyelodisplastik sendrom, multipl miyelom, polistemia rubra vera, miyelofibroz, esansiyel trombositopeni ve benign monoklonal gamopati gibi birçok hematolojik neoplazi ile birlikteliği gösterilmiştir.<sup>6,11,12</sup> Hematolojik neoplazilerde sitokin salınımının deriyi infiltre eden malign hücrelerden veya primer tümörden salgılanan sitokinler (paraneoplastik sendrom) nedeni ile geliştiği öne sürülmüştür.<sup>7,11,13</sup> Ayrıca, SS olan hastaların yaklaşık %30'unda bir veya birden fazla sıklıkta nüks görülebilmektedir. Özellikle altta yatan hematolojik malignitelerle birlikte hastalığın relapsı ile nüks gözlenebilmektedir.<sup>4,12</sup> Bu sebeple tekrarlayan SS'de malignite yönünden araştırma yapılması önerilmektedir.

İlaçlara bağlı olarak ise çeşitli antibiyotikler, antiepileptikler, all trans-retinoik asit başta olmak üzere retinoidler, antihipertansif ajanlar, oral kontraseptifler, azatioprin ve G-CSF gibi birçok ajan sorumlu tutulmuştur.<sup>6,7,13</sup> G-CSF, özellikle kemoterapiye bağlı gelişen nötropenide sıklıkla kullanılan ve nötrofil kemotaksisini uyararak immün sistemi harekete geçiren bir sitokindir. Genellikle kemoterapi sonrasında nötrofil üretimini stimüle ederek nötropenik dönemi kısaltmak amacıyla kullanılmakta ve ilaca bağlı SS hastalarında önemli bir yer teşkil etmektedir.<sup>5,9</sup> Ancak özellikle hematolojik malignitesi olan ve G-CSF kullanan hastalarda SS'ye yol açan nedeni saptamak için şüpheli ilacın kesilmesi önerilmektedir. Nitekim ilaç ilişkili SS tanısında klasik tipteki 2 majör kriter, 38°C'nin üzerinde ateş, ilaç kullanımı ile klinik bulgular arasında zamansal tutarlılık, ilacın kesilmesi ile lezyonlarda iyileşme görülmesi veya ilacın tekrar alımı ile nüks şeklinde 5 tanı kriterinin tamamlanması gerekmektedir.<sup>7</sup> Olgumuzda

da G-CSF tedavisi kesildikten sonra kısa sürede tüm lezyonlar gerilemiş ve mevcut diğer tanı kriterlerinin de olması nedeni ile ilaç ilişkili SS tanısı konulmuştur.

SS'de kutanöz tutulumun yanında başta kemik, santral sinir sistemi, göz, böbrek, barsaklar, karaciğer ve kalp olmak üzere multi- organ tutulumu da gözlenebilmektedir. Pulmoner tutulum ise nadirdir.<sup>5</sup> Olgumuzda yapılan ileri incelemeler sonrası multiorgan tutulumu saptanmamıştır.

SS'de gözlenen en sık laboratuvar anomalileri ise CRP ve ESH yüksekliği ile nötrofilik lökositozdur. Bunlara ek olarak anemi de görülebilmektedir. Ancak özellikle malignite hastalarında kronik hastalık anemisinin olabileceği unutulmamalıdır. Nitekim Abbas ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, hastaların %19'unda anemi gözleendiği ve bu hastaların tamamında malignite olduğu bildirilmiştir.<sup>8</sup> Ayrıca, özellikle malignite ilişkili SS hastalarında anemiye ek olarak trombosit sayı bozuklukları ve nötropeni de gözlenebilmektedir.<sup>12</sup> Olgumuzda da CRP ve ESH yüksekliği mevcut iken, G-CSF tedavisi öncesi nötropenik olan olgunun nötrofil değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Ayrıca, alta yatan malignite ve/veya kemoterapinin sebep olduğu miyelosüpresyona bağlı anemi ve trombositopeni mevcudiyeti saptanmıştır.

Histopatolojik olarak ise en dikkat çekici bulgu, vaskülit olmaksızın süperfasiyal ve orta dermiste difüz matür nötrofil infiltrasyonu ve dermal papillalarda ödemdir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda lökositoklazi, makrofaj, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu, eozinofili, vasküler fibrinoid nekroz ve %9-29 oranlarında lökositoklastik vaskülit bildirilmiştir. Bu sebeple vaskülit varlığının SS tanısından uzaklaştırmayacağı öne sürülmüş ve vaskülitiz nötrofilik infiltrasyon teriminin revize edilmesi önerilmiştir.<sup>6,14-17</sup> Ayrıca,

lökositoklastik vaskülit bulgularının özellikle enfeksiyon sonrası SS gelişen olgularda görüldüğü ve bu hastalarda prognozun daha iyi seyrettiği öne sürülmüştür.<sup>17</sup> Olgumuzda ise vaskülit olmaksızın yoğun dermal nötrofilik infiltrasyon mevcudiyeti saptanmıştır.

Hastalığın ayırıcı tanısında piyoderma gangrenozum başta olmak üzere diğer nötrofilik dermatozlar, eritema multiforme, eritema nodosum, lökositoklastik vaskülit ve çeşitli enfeksiyonlar yer almaktadır. SS seyri ise değişkendir. Tedavisinde sistemik kortikosteroidler altın standarttır. 0,5-1,5 mg/kg/gün dozunda başlanan prednizolon tedavisinin 2-4 haftada azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Tedavi ile hızlı remisyon sağlanmaktadır. Ancak kortikosteroid tedavisinin hızlı azaltıldığı durumlarda relapsların daha sık görüldüğü unutulmamalıdır. Lokalize lezyonlarda intralezyonel veya yüksek potens topikal kortikosteroidler kullanılabilir. Bazı otörler tarafından ilk basamak tedavi olarak görülen diğer sistemik ajanlar ise potasyum iyodür ve kolşisindir.<sup>6,12,18</sup> Olgumuzda ise herhangi bir sistemik tedaviye ihtiyaç olmadan, G-CSF tedavisinin kesilmesi ile SS tablosu tamamen gerilemiştir.

Bu çalışma, malignite hastalarında gelişen SS'nin sadece paraneoplastik olarak gelişmeyeceğini, ilaçlara bağlı olarak da ortaya çıkabileceğini göstermek amacıyla sunulmuştur.

### **Çıkar Çatışması**

*Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.*

### **Yazar Katkıları**

**Çalışma taslağının hazırlanması, tasarımı, veri toplama ve analizi, kaynak taraması ve makalenin yazımı:** Hilal Gökalp;  
**Histopatolojik veri analizi:** Pınar Bulutay.

## KAYNAKLAR

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964;76(8-9):349-56.
2. Gowda A, Rosenbach MA, Micheletti RG, James WD. Chronic idiopathic Sweet syndrome: a report of 2 cases. *JAAD Case Rep* 2016;2(3):227-9.
3. Cinats AK, Haber RM. Case report of Sweet's syndrome associated with autoimmune hepatitis. *J Cutan Med Surg* 2016. pii: 1203475416665602.
4. Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994;31(4):535-56.
5. Li B, Ma Z, Xu X, Yin J, Wang X, Ren J, et al. Multi-organ involvement of Sweet's syndrome: a case report and literature review. *Intern Med* 2015;54(3):339-43.
6. Bilgili SG, Karadağ AS, Çalka Ö, Bayram İ. [Sweet syndrome: clinical and laboratory findings of 31 cases]. *Türkderm* 2013;47(1):33-8.
7. Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:34.
8. 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(11):1244-9.
9. Çiçek D, Kandi B, Çobanoğlu B, Dilek N. [A case with bullous Sweet's syndrome]. *Firat Tıp Dergisi* 2008;13(4):277-9.
10. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI. Sweet's syndrome. In: Cohen PR, Höningmann H, Kurzrock R, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008. p.289-95.
11. Erkek E. [Paraneoplastic Sweet syndrome]. Tüzün Y, Güreler MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Ak-sungur VL, editörler. *Dermatoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p.2056-8.
12. Karaman S, Celkan T, Özyılmaz İ, Özkan A, Apak H, Camcıoğlu Y, et al. [A case report of juvenile myelomonocytic leukemia presenting with Sweet's syndrome]. *Türk Onkoloji Dergisi* 2005;20(1):37-9.
13. Tüzün Y, Bahçetepe N. [Sweet syndrome]. *Dermatose* 2005;4(1):148-57.
14. Malone JC, Slone SP, Wills-Frank LA, Fearneyhough PK, Lear SC, Goldsmith LJ, et al. Vascular inflammation (vasculitis) in sweet syndrome: a clinicopathologic study of 28 biopsy specimens from 21 patients. *Arch Dermatol* 2002;138(3):345-9.
15. Von den Driesch P. Sweet's syndrome and vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(3):539.
16. Amouri M, Masmoudi A, Ammar M, Boudaya S, Khabir A, Boudawara T, et al. Sweet's syndrome: a retrospective study of 90 cases from a tertiary care center. *Int J Dermatol* 2016;55(9):1033-9.
17. Ratzinger G, Burgdorf W, Zelger B. Sweet syndrome: vasculitis or not? *Br J Dermatol* 2006;155(5):1099-101.
18. Lima-Wojcik AS, Nishimori FS, Santamaria JR. Sweet's syndrome: a study of 23 cases. *An Bras Dermatol* 2011;86(2):265-71.