

Sweetov sindrom s nizom vancrijevnih manifestacija ulceroznog kolitisa

**Mirjana BALEN TOPIĆ, dr. med., mr. sc.,
specijalist infektolog**
**Marta PEROVIĆ MIHANOVIĆ, dr. med.,
specijalist infektolog**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

*Sweetov sindrom
ulcerozni kolitis
reaktivni artritis
poliserozitis*

Key words

*Sweet's syndrome
ulcerative colitis
reactive arthritis
polyserositis*

Primljeno: 2011-05-04
Received: 2011-05-04
Prihvaćeno: 2011-05-26
Accepted: 2011-05-26

Infektološki glasnik 31:2, 95-99 (2011)
Croatian Journal of Infection 31:2, 95-99 (2011)

Stručni rad

Sweetov sindrom je rijedak kožni poremećaj kojeg karakterizira izbijanje bolno osjetljivih crvenkastih plakova po koži, što je često praćeno febrilitetom, neutrofilijom u perifernoj krvi te nalazom pretežno perivaskularno smještenih nakupina neutrofila u histološkom preparatu biopata kože. Bolest je u 50 % slučajeva povezana s drugim bolestima i stanjima kao što su maligne bolesti, bakterijske i virusne infekcije, autoimune bolesti i kolagenoze, upalne bolesti crijeva, upotreba nekih lijekova, itd. Ulcerozni kolitis je idiopatska, imunološki uvjetovana upalna bolest crijeva koja je u malog broja bolesnika praćena i vancrijevnim manifestacijama bolesti, koje se najčešće razvijaju na koštano-zglobnom sustavu, koži i sluznicama. U ovom radu prikazujemo 39-godišnju bolesnicu s ulceroznim kolitisom u koje su se šest mjeseci nakon pojave kolitičkih tegoba razvili Sweetov sindrom, reaktivni poliartritis i poliserozitis. Kombiniranim protuupalnim liječenjem metil-prednizolonom i mesalazinom u terapijskim dozama postignuta je remisija ulceroznog kolitisa i povlačenje svih simptoma vancrijevnih manifestacija bolesti, no tri mjeseca kasnije je u bolesnice došlo do relapsa reaktivnog poliartritisa, koji je uspješno suzbijen primjenom ibuprofena. Kod sumnje na Sweetov sindrom potrebno je učiniti histološki pregled kožnih promjena te ukoliko se uz karakterističan histološki nalaz i prisutne ostale kliničke i laboratorijske kriterije postavi dijagnoza Sweetovog sindroma, potrebno je tragati za predležecim bolestima. Kao zlatni standard preporučeno liječenje sistemskom primjenom kortikosteroida se pokazalo učinkovitim u liječenju naše bolesnice.

Sweet's syndrome with a variety of extraintestinal manifestations of ulcerative colitis

Professional paper

Sweet's syndrome is a rare dermatological disorder characterized by eruption of painful reddish plaques on the skin, accompanied by fever, neutrophilia in peripheral blood and finding of perivascular neutrophilic infiltrates in the skin biopsy sample. The syndrome is in 50 % of cases associated with other diseases and conditions such as malignancies, bacterial and viral infections, autoimmune and connective tissue diseases, inflammatory bowel diseases, use of certain drugs, etc. Ulcerative colitis is idiopathic, immunologically mediated inflammatory bowel disease which is in a small proportion of patients associated with extraintestinal manifestations of disease, characteristically developed on the joints, skin and mucous membranes. We present a case of a 39-year-old woman with ulcerative colitis in whom the six month period of colitis symptoms was followed by the development of Sweet's syndrome, reactive polyarthritis and polyserositis. Using the combined anti-inflammatory treatment with methyl-prednisolone and mesalazine in therapeutic doses the remission of ulcerative colitis and regression of all extraintestinal manifestations was achieved, but three months later a relapse of reactive polyarthritis developed that was successfully treated with ibuprofen. When Sweet's syndrome is suspected, the histological examination of the skin lesions should be performed, and if a characteristic histological finding is accompanied by other clinical and laboratory criteria and the diagnosis of Sweet's syndrome is established, the search for underlying diseases should be done. The systemic treatment with corticosteroids, recommended as the golden standard, proved effective in the treatment of our patient.

Uvod

Liječnici praktičari se u svakodnevnom radu često susreću s bolesnicima s akutno nastalim febrilitetom i osipom. Diferencijalna dijagnoza je u tih bolesnika široka i obuhvaća čitav niz virusnih, bakterijskih, diseminiranih gljivičnih i imunološki uvjetovanih bolesti te protozoarne bolesti uzrokovane s *Plasmodium falciparum*. Iako se dijagnoza u većine febrilnih osipnih bolesti može postaviti već na temelju izgleda osipa i kliničkog tijeka bolesti, ponekad je kod nespecifičnih osipa ili kod rijetkih osipnih bolesti potrebno provesti niz laboratorijskih pretraga da bi se otkrila etiologija i donijela odluka o liječenju.

Jedna od imunološki uvjetovanih febrilnih bolesti s osipom koja po mnogim laboratorijskim obilježjima lažno ukazuje na bakterijsku etiologiju bolesti jest Sweetov sindrom. Riječ je o rijetkoj bolesti koju je još 1964. godine opisao Sweet u osam bolesnica s akutno nastalom vrućicom, leukocitozom i eritematoznim kožnim plakovima infiltriranim neutrofilima te ju je nazvao "akutnom febrilnom neutrofilnom dermatozom" [1], da bi bolest kasnije u njegovu čast bila nazvana Sweetovim sindromom [2]. Danas se Sweetov sindrom smatra najtipičnijim predstavnikom skupine takozvanih "neutrofilnih dermatoza". Bolest je rijetka, no u žena se javlja četiri puta češće nego u muškaraca. Iako patogeneza bolesti još nije rasvijetljena, mnoga obilježja bolesti ukazuju na imunološki uvjetovani poremećaj. Smatra se da je većina kliničkih simptoma i laboratorijskih obilježja bolesti posljedica disregulacije citokina, najvjerojatnije interleukina (IL) -1, IL-3, IL-6, IL-8, čimbenika stimulacije kolonija granulocita (G-CSF), čimbenika stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF) i interferona gama [3, 4]. Za Sweetov sindrom je karakteristična povezanost s čitavim nizom predležućih bolesti i stanja, koje se nalaze u gotovo 50 % bolesnika. Najčešće su to maligne bolesti (koje se nalaze u 20–25 % bolesnika sa Sweetovim sindromom) od kojih je najčešća mijeloična leukemija, zatim bakterijske infekcije (strep-tokokne, mikobakterijske, jersinioza, salmoneloze, trbušni tifus), virusne infekcije (CMV, kronični virusni hepatitis, HIV), cijepljenje, upotreba lijekova (G-CSF, litij, furosemid, trimetoprim-sulfametoksazol, hidralazin, oralni kontraceptivi, minociklin, azatioprin, imatinib, bortezomib), autoimune bolesti i kolagenoze (reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, mijješana bolest vezivnog tkiva, Hashimotov tireoiditis, Sjögrenov sindrom, Behçetova bolest), upalne bolesti crijeva (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest) i ostale bolesti i stanja (trudnoća, deficijencije komplementa, subakutni nekrotizirajući limfadenitis, sarkoidoza i POEMS sindrom – rijetki sindrom obilježen proliferativnim poremećajem plazma stanica, polineuropatijom i zahvaćenjem unutrašnjih organa).

Klinički se u bolesnika nalazi kožno izbijanje eritematoznih papula koje prerastaju u manje ili veće plakove

koji ponekad mogu imati pseudovezikuloznu površinu a rijetko mogu postati i bulozni ili egzulcerirani, i koji ne svrbe nego su blaže bolni na dodir. U većine bolesnika je prisutna i vrućica. U laboratorijskim nalazima dominiraju povišeni parametri upale: leukocitoza u perifernoj krvi sa skretanjem u lijevo u diferencijalnoj krvnoj slici (DKS), ubrzana sedimentacija eritrocita (SE) i povišena razina C-reaktivnog proteina (CRP), blaže snižene vrijednosti hemoglobina te blaže povišene serumske vrijednosti alkalne fosfataze, aspartat-amino transferaze i gama-glutamil transferaze.

Da bi se postavila dijagnoza Sweetovog sindroma moraju biti zadovoljena oba velika kriterija i dva od četiri mala kriterija. Veliki kriteriji su: 1. nagli nastanak tipičnih kožnih lezija i 2. patohistološki (PHD) nalaz gustih nodularnih nakupina neutrofila u koži pretežno smještenih oko krvnih žila, bez znakova vaskulitisa. U male kriterije spadaju: 1. prethodna febrilna bolest ili infekcija, 2. prateća vrućica (koja se nalazi u 40–80 % bolesnika sa Sweetovim sindromom i može biti intermitentna), prateći konjunktivitis, artralgijske ili maligne bolesti, 3. leukocitoza u perifernoj krvi i 4. dobar klinički odgovor na sistemsku primjenu kortikosteroida i odsutnost kliničkog odgovora na primjenu antibiotika [5, 6].

Posebni, rijetki oblici Sweetovog sindroma su potkožni oblik bolesti s nakupljanjem neutrofilnih infiltrata u potkožnom tkivu, i histiocitni oblik bolesti u kojem su kožni infiltrati građeni od nezrelih mijeloičnih stanica nalik histiocitima.

Na temelju rezultata nekontroliranih nerandomiziranih studija za liječenje Sweetovog sindroma danas se preporuča sistemski upotreba kortikosteroida (prednizon u početnoj dnevnoj dozi od 40 mg per os, uz postupno smanjenje doze kroz 4–5 tjedana). U jednoj seriji od 18 bolesnika liječenih indometacinom u početnoj dozi od 150 mg/dan kroz jedan tjedan i 100 mg/dan kroz iduća dva tjedna postignuto je iščezavanje svih simptoma bolesti kroz 14 dana [7].

Prikaz bolesnice

Tridesetdevetogodišnja bolesnica primljena je u Kliniku za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu devetog dana akutne febrilne bolesti praćene zimicama i tresavicama te općom slabošću, a od trećeg dana bolesti i izbijanjem ružičastih, blaže bolno osjetljivih papula i plakova po trupu, vratu i udovima. Kod prethodno zdrave žene su se šest mjeseci prije prijema u Kliniku počela povremeno pojavljivati razdoblja s po nekoliko rijetkokašastih stolica dnevno, u kojima je bila vidljiva primjesa svježe krvi te je bolesnica u navedenom razdoblju izgubila 10 kilograma tjelesne mase. U bolesnice je dva tjedna prije prijema u Kliniku na temelju kliničke sumnje na upalnu bolest crijeva započeto liječenje mesalazinom u

dozi od 3×250 mg dnevno, no endoskopska obrada nije učinjena.

U kliničkom statusu pri prijemu je u klonule, dehidrirane, blijede bolesnice izmjerena povišena tjelesna temperatura ($39,8$ °C aksilarno), uz krvni tlak $115/75$ mmHg, frekvenciju srca $110/\text{min}$ i frekvenciju disanja $16/\text{min}$. Na koži prednjeg dijela trupa, donjeg dijela leđa, vanjskih strana nadlaktica i prednjih strana natkoljenica nađeni su oštroograničeni ružičasti plakovi promjera $0,5$ cm do 2 cm (Slika 1). Promjene su bile indurirane, izdignute iznad razine kože, umjereno bolno osjetljive na palpaciju i nisu svrbile. Bolesnica je imala i blaže bolni otok šaka i gležnjeva. Ostatak kliničkog statusa bio je uredan.

Laboratorijski nalazi su pokazali: ubrzanu SE $80/\text{h}$, visok CRP $158,4$ mg/L, uredan broj leukocita $6,7 \times 10^9/\text{L}$ uz urednu diferencijalnu krvnu sliku, snižen broj eritrocita $3,56 \times 10^{12}/\text{L}$, sniženu vrijednost hemoglobina 77 g/L i serumskog željeza $1,9$ g/L, povišen broj trombocita $598 \times 10^9/\text{L}$, blažu hipoalbuminemiju uz albuminoglobulinsku inverziju (albumini 32 g/L, globulini 40 g/L), uz normalnu razinu ukupnih serumskih proteina (72 g/L). Ostale vrijednosti rutinskih biokemijskih pretraga seruma i urina su bile u granicama referentnih vrijednosti. Nalazi bakterioloških i parazitoloških pretraga stolice su bili negativni. Ultrazvučnim pregledom abdomena utvrđeno je blago povećanje jetre s difuznom lezijom parenhima i prisutnost slobodne tekućine u području oko jetre i žučnog mjehura, u maloj zdjelici te obostrano u plućnim bazama. U okviru gastroenterološke obrade učinjena je totalna kolonoskopija kojom je utvrđena prisutnost segmentalnog hemorgijskog i dijelom pseudopolipoznog kolitisa, a PHD nalaz uzorka sluznice debelog crijeva je nalazom patognomoničnih kriptalnih apscesa potvrdio dijagnozu ulceroznog kolitisa. Učinjena je i biopsija kožnih promjena te su u PHD nalazu biopтата kože bili viđeni gusti infiltrati zrelih neutrofila poglavito smještenih u površinskom sloju dermisa, što je upućivalo na dijagnozu Sweetovog sindroma.

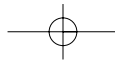
Po postavljanju dijagnoza u bolesnice je uz potrebno simptomatsko i supstitucijsko liječenje započeto i protuupalno liječenje mesalazinom u dozi od 3×1000 mg, u kombinaciji s metilprednizolonom u početnoj parenteralnoj dozi od $62,5$ mg dnevno, koja je postupno smanjivana i zamijenjena peroralnim pripravkom lijeka. Uz provedeno liječenje došlo je do brze normalizacije tjelesne temperature, do postupnog prestanka proljeva i oporavka općeg stanja i tjelesne mase bolesnice te do potpunog povlačenja kožnih promjena, povlačenja otoka šaka i gležnjeva i resorpcije slobodne tekućine iz tjelesnih šupljina. U kontrolnim laboratorijskim nalazima bila je vidljiva normalizacija prethodno povišenih parametara upale (SE i CRP), a kontrolni nalaz elektroforeze serumskih proteina je pokazao poboljšanje albumino-globulinskog odnosa u serumu (albumini 34 g/L, globulini 28 g/L). Bolesnica je



Slika 1. Kožne promjene karakteristične za Sweetov sindrom u bolesnice s ulceroznim kolitisom

Figure 1. Skin changes characteristic for Sweet's syndrome in a patient with ulcerative colitis

nakon trojtjednog bolničkog liječenja otpuštena u stadiju kliničke remisije ulceroznog kolitisa i bez simptoma vancrijevnih manifestacija bolesti.



Tijekom desetomjesečnog razdoblja praćenja ulcerozni kolitis je u naše bolesnice uspješno održavan u remisiji niskim dozama metilprednizolona i mesalazinom u dnevnoj dozi od 3000 mg. Tri mjeseca po otpustu iz Klinike je u bolesnice došlo do relapsa reaktivnog poliartritisa u vidu ponovnog bolnog oticanja zglobova šaka, gležnjeva i ovaj put i koljena. Simptomi reaktivnog poliartritisa su se postupno povukli na primjenu ibuprofena.

Rasprava

Iako je etiologija Sweetovog sindroma u 70 % slučajeva idiopatska [8], mnogobrojne su bolesti i stanja koja se njime povezuju. Jedna od tih bolesti je i ulcerozni kolitis. Češća pojava Sweetovog sindroma u bolesnika s upalnim bolestima crijeva je primijećena 24 godine nakon prvobitnog opisa sindroma [9]. Do sada je u literaturi opisano 40-ak slučajeva razvoja Sweetovog sindroma u bolesnika oboljelih od ulceroznog kolitisa [10].

Patogeneza nastanka ove vancrijevne manifestacije ulceroznog kolitisa je još uvijek nepoznata. Cohen i suradnici smatraju reakciju preosjetljivosti odgovornom za stimulaciju produkcije citokina i posljedičnu neutrofilnu aktivaciju i infiltraciju [11]. Drugo objašnjenje nudi Das sa suradnicima koji smatra da upalom zahvaćena sluznica kolona pobuđuje stvaranje imunološkog odgovora, čiji efektorni mehanizmi oštećuju druga tkiva i organe [12]. Učinkovitost imunosupresivne terapije u liječenju vancrijevnih manifestacija upalnih bolesti crijeva govori u prilog njihovog imunološki uvjetovanog nastanka [12].

Naša bolesnica zadovoljavala je kriterije za postavljanje dijagnoze Sweetovog sindroma, koji se u 87 % slučajeva pojavljuje u osoba ženskog spola [13] između tridesete i pedesete godine života [14]. Jedno populacijsko istraživanje (koje u promatranje nije uključilo reaktivni artritis) utvrdilo je da se po jedna vancrijevna manifestacija bolesti javlja u 6,2 % bolesnika s upalnom bolešću crijeva [15]. S obzirom na istovremenu pojavu Sweetovog sindroma, reaktivnog artritisa i poliserozitisa, naša se bolesnica može uvrstiti u malu skupinu bolesnika s upalnom bolešću crijeva koji razviju multiple vancrijevne manifestacije bolesti, a oni su u prethodno navedenoj populacijskoj studiji činili 0,3 % bolesnika [15]. Pojava Sweetovog sindroma zajedno s drugim vancrijevnim manifestacijama bolesti je u bolesnika s upalnom bolešću crijeva već opisana [14]. Studija koja je istraživala pojavnost vancrijevnih manifestacija u bolesnika s Chronovom bolesti je utvrdila njihovu prisutnost u čak 24 % bolesnika, dok je njih 6 % imalo više od jedne vancrijevne manifestacije [16]. Reaktivni artritis se smatra najčešćom vancrijevnom manifestacijom upalnih bolesti crijeva, dok se rjeđe susreću: episkleritis, aftozni stomatitis, fistule i fisure, tromboemolijski incidenti, primarni sklerozirajući kolangitis, eritema nodosum, pioderma gangrenozum, Sweetov sindrom, itd.

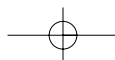
Iako se sistemska primjena kortikosteroida smatra zlatnim standardom u liječenju bolesnika sa Sweetovim sindromom [17], zanimljivo je da je opisana i pojava sindroma u bolesnika liječenih odgovarajućim dozama kortikosteroida [18], kao i u bolesnika liječenih sulfasalazinom [19].

Zaključak

Sweetov sindrom je rijetka kožna osipna bolest nepoznate patogeneze, tijekom koje povišeni parametri upale mogu dijagnostičara upućivati na bakterijsku etiologiju bolesti. U bolesnika sa Sweetovim sindromom uvijek treba tragati za predležecim bolestima. Na temelju dosadašnjih nekontroliranih i nerandomiziranih studija preporučena sistemska primjena kortikosteroida se pokazala učinkovitom u liječenju naše bolesnice s ulceroznim kolitisom, Sweetovim sindromom, reaktivnim poliartritisom i poliserozitisom.

Literatura

- [1] Sweet RD. Acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964; 76: 349–353.
- [2] Whittle CH, Beck GA, Champion RH. Recurrent neutrophilic dermatosis of the face—a variant of Sweet's syndrome. *Br J Dermatol* 1968; 80: 806.
- [3] Reuss-Borst MA, Pawelec G, Saal JG, Horny HP, Müller CA, Waller HD. Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokines in the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol* 1993; 84: 356.
- [4] Reuss-Borst MA, Müller CA, Waller HD. The possible role of G-CSF in the pathogenesis of Sweet's syndrome. *Leuk Lymphoma* 1994; 15: 261.
- [5] Su WPD, Liu HNH. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis* 1986; 37: 167–74.
- [6] Von der Driesch P. Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1994; 76: 349–56.
- [7] Jeanfils S, Joly P, Young P, Le Corvaisier-Pieto C, Thomine E, Lauret P. Indomethacin treatment of eighteen patients with Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 436.
- [8] Matthews PC, Willatts SM. Sweet's syndrome associated with systemic inflammatory response syndrome. *Int Care Med* 1998; 24: 1106–1109.
- [9] Kemmett D, Gawkrödger DJ, Wilson G, Hunter JAA. Sweet's syndrome in Crohn's disease. *BMJ* 1989; 297: 1513–4.
- [10] Ytting H, Vind I, Bang D, Munkholm P. Sweet's syndrome – an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2005; 72: 195–200.
- [11] Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. *Clin Dermatol* 2000; 18: 265–82.
- [12] Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1–13.



- [13] Travis S, Innes N, Davies MG, Daneshmend T, Hughes S. Sweet's syndrome: an unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. The South West Gastroenterology Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 715–20.
- [14] Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003; 42: 761–78.
- [15] Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116–1122.
- [16] Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77: 914–920.
- [17] Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 117–31.
- [18] Paoluzi OA, Crispino P, Amantea 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 Liv Dis* 2004; 36: 361–6.
- [19] Vázquez GJ, Almagro M, del Pozo J, Fonseca E. Neutrophilic pustulosis and ulcerative colitis. *J EADV* 2003; 17: 77–9.