

Współistnienie zespołu Sweeta z wirusowym zapaleniem wątroby typu C – opis przypadku

Coexistence of Sweet's syndrome with hepatitis C – case report

Aleksandra Lesiak, Anna Chruściel, Anna Sysa-Jędrzejowska, Joanna Narbutt

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 6: 542–546

Streszczenie

Zespół Sweeta (*dermatosis acuta febrilis neutrophilica*) jest dermatozą neutrofilową, częściej występującą u kobiet. Charakteryzuje się nagłym wysiewem ognisk rumieniowo-naciekowych, z towarzyszącą gorączką i neutrofilią krwi obwodowej. Zmiany najczęściej umiejscawiają się na tułowie, kończynach górnych i twarzy. Zespół Sweeta uznaje się za zespół paraneoplastyczny, gdyż może niekiedy towarzyszyć rozrostom limfoproliferacyjnym. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek zespołu Sweeta współistniejącego z wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Pacjent, lat 34, został przyjęty do Kliniki z powodu trwającego od 2 dni wysiewu zmian rumieniowo-naciekowych, zlokalizowanych w obrębie skóry czoła, tułowia, kończyn górnych i dolnych. Zmianom towarzyszyło ogólne złe samopoczucie, gorączka i bóle mięśniowo-stawowe. W badaniach dodatkowych wykazano: leukocytozę, neutrofilie, zwiększone stężenia białka C-reaktywnego i transaminaz, podwyższony odczyn Biernackiego oraz obecność przeciwciał anti-HCV. W wykonanym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono miernie powiększoną wątrobę. Na podstawie obrazu klinicznego, wyników laboratoryjnych oraz badania histopatologicznego rozpoznano zespół Sweeta. Po zastosowaniu leczenia glikokortykosteroidami ogólnymi uzyskano całkowite ustąpienie zmian skórnych i dolegliwości ogólnoustrojowych. Pacjenta skierowano do dalszej diagnostyki i leczenia w Poradni Chorób Wątroby, w której pozostaje pod stałą opieką. W przedstawionym przypadku wykazano rzadkie współistnienie zespołu Sweeta z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, co wskazuje na konieczność wykonywania badań wirusologicznych u pacjentów z tą jednostką chorobową.

Słowa kluczowe: zespół Sweeta, wirusowe zapalenie wątroby, HCV.

Abstract

Sweet's syndrome is acute febrile neutrophilic dermatosis, which more frequently appears in women. It is characterized by the sudden onset of tender, red-to-purple infiltrative papules, and nodules which are typically accompanied by fever and peripheral neutrophilia. Skin lesions usually occur on the trunk, upper extremities and face. Sweet syndrome in some cases is treated as a paraneoplastic syndrome as it may be associated with lymphoproliferative disorders. We present a case of Sweet syndrome associated with hepatitis C. A 34-year old man was admitted to the Department of Dermatology because of a crop of erythematous and infiltrative skin lesions located mainly on the forehead, trunk, and upper and lower extremities, lasting for two days. Skin lesions were accompanied by malaise, fever, muscle and joint pains. Laboratory tests showed leukocytosis, neutrophilia, increased CRP and ESR, increase hepatic enzyme values and the presence of anti-HCV antibodies. In USG examination of the abdominal cavity slight hepatomegaly was observed. Based on clinical and histological findings a diagnosis of Sweet's syndrome was established. All skin lesions and general symptoms improved after administration of systemic glucocorticosteroids. In USG examination of the abdominal cavity slight. Because of hepatic abnormalities the patient was next referred to the Department of Liver Disorders, where he is still being followed up. In the presented case we report rare coexistence of Sweet's syndrome with hepatitis C, which indicates the necessity of viral analysis among patients with this entity.

Key words: Sweet's syndrome, viral hepatitis, HCV.

Adres do korespondencji: dr n. med. Aleksandra Lesiak, Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź, tel. +48 42 686 79 81, faks +48 42 688 45 65, e-mail: lesiak_ola@interia.pl

Wstęp

Zespół Sweeta jest dermatozą neutrofilową, 4-krotnie częściej występującą u kobiet. Dotyczy zazwyczaj osób między 30. a 50. rokiem życia. Charakteryzuje się nagłym wysiewem ognisk rumieniowo-naciekowych, rzadziej pęcherzy, pęcherzyków, zmian pęcherzowo-krwotocznych, umiejscowionych w obrębie tułowia, kończyn górnych, głównie grzbietów dłoni i palców, a także na twarzy i w okolicy karku. Charakterystyczna dla zespołu Sweeta jest gorączka i leukocytoza (neutrofilia) krwi obwodowej. W badaniu histopatologicznym skóry zmienionej chorobowo stwierdza się również obfite nacieki neutrofilowe. Zespół ten po raz pierwszy opisał Sweet w 1964 r. [1]. Ze względu na różnorodność obrazu klinicznego w 1986 r. Siu i Liu zaproponowali kryteria diagnostyczne zespołu, które następnie zmodyfikował von den Driesch (tab. 1) [2, 3]. W obu przypadkach do rozpoznania klinicznego konieczne jest spełnienie 2 kryteriów większych i 2 mniejszych.

Zespół Sweeta jest uznawany za zespół paraneoplastyczny, gdyż może niekiedy towarzyszyć rozrostom limfoproliferacyjnym. W tych przypadkach dla obrazu histopatologicznego charakterystyczna jest obecność tzw. komórek Pelgera-Huëta, czyli mielodysplastycznych neutrofilów z niekompletnymi segmentami i kondensacją chromatyny jądrowej [4]. Opisywane są również przypadki współistnienia zespołu z chorobami zapalnymi i infekcyjnymi [5–8]. Fakt ten znalazł odzwierciedlenie w kryteriach diagnostycznych zespołu w modyfikacji von den Driescha [3]. Do kryteriów mniejszych autor zalicza współwystępowanie choroby hematologicznej, układu pokarmowego, ciąży bądź pojawienie się zmian skórnych poprzedzone infekcją górnych dróg oddechowych lub jelitową.

W piśmiennictwie wciąż opisuje się nowe przypadki współistnienia zespołu z różnymi jednostkami chorobowymi

[5–8], jednak istnieje niewiele doniesień dotyczących współistnienia tego schorzenia z wirusowym zapaleniem wątroby, dlatego celem tej pracy jest opis pacjenta, u którego pełnoobjawowy zespół Sweeta współistniał z klinicznie *niemy* wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZWC) [9, 10]. Na podstawie danych dotyczących etiopatogenezy tej choroby nie można wykluczyć infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) jako czynnika spustowego dla wystąpienia zespołu Sweeta.

Opis przypadku

Do Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi zimą 2008 r. przyjęto 34-letniego chorego z powodu trwającego od 2 dni wysiewu zmian rumieniowo-naciekowych, zlokalizowanych w obrębie skóry czoła, tułowia, kończyn górnych i dolnych (ryc. 1). Zmianom towarzyszyły objawy ogólnoustrojowe, tj. złe samopoczucie, osłabienie, gorączka (do 40°C) oraz bóle mięśniowo-stawowe. Badaniem klinicznym stwierdzono dodatkowo objawy zapalenia oskrzeli. Podczas hospitalizacji wykonano badania laboratoryjne, w których odnotowano: leukocytozę ($10,9 \times 10^3/\text{mm}^3$), neutrofilie (80%), zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (49 mg/l), podwyższony odczyn Biernackiego (80 mm/godz.), zwiększone wartości transaminaz (AlAT 209 U/l, AspAT 62 U/l) oraz obecność przeciwciał anti-HCV. Nie wykazano obecności przeciwciał przeciwjądrowych typu ANCA (cANCA i pANCA). W wykonanym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono miernie powiększoną wątrobę. Pobrano również wycinek skóry ze zmian chorobowych do badania histopatologicznego, w którym wykazano cechy odpowiadające wczesnej fazie zespołu Sweeta, tzn. rozsia-

Tab. 1. Zespół Sweeta – kryteria rozpoznania

Su i Liu 1986 [2]	von den Driesch 1994 – modyfikacja [3]
<p>■ kryteria większe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nagłe pojawienie się bolesnych samoistnie lub uciskowo, sinoczerwonych zmian rumieniowo-obrzękowych – przewaga nacieku neutrofilowego, bez cech zapalenia naczyń w badaniu histopatologicznym 	<p>■ kryteria większe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – bolesne zmiany rumieniowo-guzowate, – naciek neutrofilowy bez cech pierwotnego leukocytoklastycznego zapalenia naczyń w badaniu histopatologicznym
<p>■ kryteria mniejsze:</p> <ul style="list-style-type: none"> – gorączka lub cechy infekcji w wywiadzie – objawy zapalenia stawów – zapalenie spojówek – obwodowa leukocytoza – szybka regresja zmian skórnych po zastosowaniu ogólnej kortykoterapii 	<p>■ kryteria mniejsze:</p> <ul style="list-style-type: none"> – gorączka powyżej 38°C – współwystępowanie choroby hematologicznej lub choroby układu pokarmowego, lub ciąży, lub pojawienie się zmian skórnych poprzedzone infekcją górnych dróg oddechowych lub jelitową – szybkie ustępowanie zmian pod wpływem leczenia steroidami lub jodkiem potasu – kryteria laboratoryjne (3 z 4 muszą być spełnione): <ul style="list-style-type: none"> • OB > 20 mm/godz. • CRP powyżej normy • leukocytoza > 8000/mm³ • neutrofilia > 70%



Ryc. 1. Obraz kliniczny. Zmiany skórne rumieniowo-naciekowe w obrębie przedramienia (A), kończyn dolnych (B), powierzchni dłoniowej ręki (C) oraz grzbietów stóp (D)

ne nacieki złożone z granulocytów obojętnochłonnych, limfocytów, komórek plazmatycznych, umiejscowione w warstwie siateczkowej skóry właściwej (ryc. 2.).

Zastosowano leczenie ogólne kortykosteroidami (prednizon w dawce początkowej 50 mg/dobę). Ze względu na cechy infekcji górnych dróg oddechowych wdrożono antybiotykoterapię, preparaty przeciwhistaminowe oraz leczenie miejscowe. W ciągu kilku dni uzyskano całkowite ustąpienie zmian skórnych i dolegliwości ogólnoustrojowych. Obraz kliniczny, wyniki badań dodatkowych oraz natychmiastowa poprawa po leczeniu kortykosteroidami pozwoliły na rozpoznanie zespołu Sweeta. U pacjenta zostały spełnione oba kryteria większe i 3 kryteria mniej-

sze wg Su i Liu oraz w modyfikacji von den Driescha [2, 3]. Z powodu dodatknych badań serologicznych pacjenta skierowano do dalszej diagnostyki i leczenia w Poradni Chorób Wątroby. U pacjenta stwierdzono obecność wirusa HCV o genotypie 1 b. Chorego zakwalifikowano do biopsji wątroby w celu ustalenia wskazań do ewentualnego leczenia przeciwwirusowego interferonem α i ribawiryną.

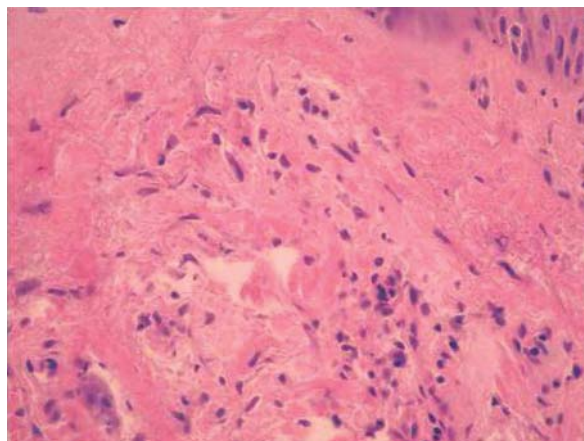
Omówienie

Wiele opisywanych w piśmiennictwie przypadków współistnienia zespołu Sweeta z chorobami nowotworowymi, zapalnymi, a także infekcyjnymi wskazuje na ko-

nieczność przeprowadzania rozszerzonej diagnostyki u chorych z tym rozpoznaniem [5–8]. Przypuszcza się, że rozwój zmian skórnych i narządowych w przebiegu tego zespołu wiąże się z reakcją nadwrażliwości na antygeny bakteryjne, wirusowe lub nowotworowe, a potwierdzeniem tej hipotezy jest szybkie ustępowanie zmian po zastosowaniu kortykosteroidów [5, 7, 8].

Zespół Sweeta podzielono na kilka typów ze względu na choroby współistniejące oraz wywiad dotyczący przyjmowanych leków. Wyróżniono typ klasyczny/idiopatyczny, występujący najczęściej, typ związany z chorobami nowotworowymi, infekcyjnymi, zapalnymi, z ciążą oraz zespół polekowy [3, 8]. Różni autorzy częstość współistnienia zespołu Sweeta z chorobami nowotworowymi określają na 11–54% wszystkich przypadków. Może on towarzyszyć rozrostom hematologicznym, a także nowotworom gruczołu piersiowego, układu pokarmowego i moczowo-płciowego [5–8, 11–13]. Wśród chorób zapalnych opisuje się przede wszystkim przypadki współistnienia tej dermatozy z chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, reumatoidalnym zapaleniem stawów, *polychondritis* i zapaleniem skórno-mięśniowym [5, 14–16]. Zespół może być poprzedzony infekcjami górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Najczęściej opisywanymi czynnikami infekcyjnymi są: *Salmonella* spp., streptokoki i *Yersinia*. Rzadziej odnotowuje się infekcje dróg moczowych, wirusowe zapalenie płuc, zapalenie migdałków, gruźlicę, inne mikobakteriozy, toksoplazmozę, zakażenia CMV, HSV, HIV oraz *Helicobacter pylori* [5, 7, 8].

Diagnostykę w kierunku chorób współistniejących należy rozważyć szczególnie u pacjentów, u których obserwuje się kolejne nawroty choroby i oporność na leczenie. Większe prawdopodobieństwo współistnienia zespołu z innymi chorobami stwierdza się również, gdy obraz kliniczny jest niecharakterystyczny, z przewagą zmian pęcherzykowych, pęcherzowych, krostkowych, owrzodzeniami, zmianami w obrębie jamy ustnej i niedokrwiistością [5, 17]. Charakterystyczne dla tej dermatozy szybkie ustępowanie zmian pod wpływem leczenia kortykosteroidami lub jodkiem potasu nie zawsze jednak świadczy o całkowitym wyleczeniu i nie zwalnia z obowiązku dalszej diagnostyki i okresowej kontroli lekarskiej. Doniesienia piśmiennictwa świadczą o możliwości szybkiego ustępowania zmian, mimo współistniejącej, nieleczonej infekcji po zastosowaniu ogólnie kortykosteroidów. Przypadki zespołu Sweeta opisywane początkowo jako idiopatyczne okazywały się skórną manifestacją wczesnego stadium choroby nowotworowej. Wystąpienie objawów zespołu może stanowić szansę na wykrycie nowotworu, choroby infekcyjnej lub zapalnej o ciężkim przebiegu we wczesnym stadium, a tym samym zwiększyć szansę ich wyleczenia. W opisywanym przypadku obserwowano również w ciągu kilku dni całkowite ustąpienie zmian skórnych, a także dolegliwości podmiotowych i objawów ogólnych. Do rozpoznania infekcji HCV, przebiegającej bez objawów,



Ryc. 2. Obraz histopatologiczny zmian skórnych

mogących sugerować jej wystąpienie, doprowadziły podstawowe badania laboratoryjne wykonywane rutynowo w warunkach szpitalnych, dostępne również w warunkach ambulatoryjnych.

W piśmiennictwie istnieją jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące współistnienia zespołu Sweeta z WZWB i WZWC oraz autoimmunologicznym zapaleniem wątroby [5, 6, 15]. Nie można jednak wykluczyć, że u części chorych z tzw. idiopatycznym zespołem Sweeta infekcja wirusowa nie została zdiagnozowana. Na świecie HCV zakażonych jest ok. 130–170 mln ludzi, w Polsce ok. 700 tys. [19]. Samoistna eliminacja wirusa następuje w 15–50% przypadków, jednak głównie przy objawowym przebiegu ostrego WZWC. Ocenia się, że 70–80% przypadków tej choroby ma bezobjawowy, a w dużej części bezobjawowy przebieg okresu ostrego choroby. Z tego powodu znacznej części zakażeń nie rozpoznaje się w okresie ostrym. Stosunkowo często na rozpoznanie WZWC naprowadza stwierdzenie zwiększonego stężenia aminotransferaz. U chorych, u których infekcja przebiega bezobjawowo bądź objawy nie wskazują na chorobę wątroby, co utrudnia jej rozpoznanie, rozwija się zapalenie przewlekłe, a u 5–20% z nich dochodzi w ciągu 20–25 lat do marskości wątroby. Niekiedy WZWC ujawnia się dopiero po wielu latach od zakażenia, na etapie marskości bądź raka wątroby. Wczesne wykrycie zakażenia zwiększa szansę na skuteczną terapię i powrót do zdrowia [19, 20].

Zakażenie HCV może również prowadzić do wystąpienia innych zmian skórnych. Opisywane są przypadki współistnienia tego zakażenia z zapaleniem naczyń, krio-globulinemią mieszaną, porfirią skórną późną, rumieniem guzowatym, liszajem płaskim, świałem, suchością skóry oraz tysiemiem [21–23].

Niewielka liczba doniesień dotyczących współistnienia zespołu Sweeta z WZWC uniemożliwia odpowiedź na pytanie, czy wirusowe zapalenie wątroby obserwuje się częściej u pacjentów z tą jednostką chorobową. Stwierdzenie typowych zmian i rozpoznanie zespołu, podobnie

jak w prezentowanym przypadku, powinno zobowiązać lekarza do poszukiwania choroby współistniejącej, mimo dobrej odpowiedzi na stosowane leczenie. Wobec braku innych objawów, może być to jedyna szansa na wykrycie chorób towarzyszących oraz wdrożenie wczesnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Prezentowany przypadek współistnienia zespołu Sweeta z WZWC jest kolejnym dowodem wskazującym na konieczność wykonywania badań wirusologicznych u pacjentów z tym schorzeniem.

Praca finansowana z funduszy prac statutowych nr 503-1019-1.

Piśmiennictwo

- Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *J Dermatol* 1964; 76: 349-56.
- Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis* 1986; 37: 167-74.
- Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 535-56.
- Magro CM, De Moraes E, Burns F. Sweet's syndrome in the setting of CD34 – positive acute myelogenous leukemia treated with granulocyte colony stimulating factor: evidence for a clonal neutrophilic dermatosis. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 90-6.
- Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 34.
- Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003; 42: 761-78.
- Wallach D, Vignon-Pennamen MD. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1066-71.
- Burall B. Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *Dermatol Online J* 1999; 5: 8.
- Baz K, Yazici AC, Kaya TI, et al. Neutrophilic dermatosis of hands (localized Sweet's syndrome) in association with hepatitis C and sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 377-9.
- Tan E, Yosipovitch G, Giam YC, Tan SH. Bullous Sweet's syndrome associated with acute hepatitis B infection: a new association. *Br J Dermatol* 2000; 143: 914-6.
- Uhara H, Saida T, Nakazawa H, Ito T. Neutrophilic dermatoses with acute myeloid leukemia associated with an increase of serum colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (2 Suppl 1): S10-2.
- Teng JM, Draper BK, Boyd AS. Sweet's panniculitis associated with metastatic breast cancer. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (2 Suppl): S61-2.
- Hussein K, Nanda A, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) associated with adenocarcinoma of prostate and transitional cell carcinoma of urinary bladder. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 597-9.
- Spencer B, Nanavati A, Greene J, Butler DF. Dapsone-responsive histiocytoid Sweet's syndrome associated with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (2 Suppl 1): S58-60.
- Ali M, Duerksen DR. Ulcerative colitis and Sweet's syndrome: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 296-8.
- Yamauchi PS, Turner L, Lowe NJ, et al. Treatment of recurrent Sweet's syndrome with coexisting rheumatoid arthritis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (3 Suppl 2): S122-6.
- Vestergaard C, Soelvesten H, Ramsing M, et al. Sweet's syndrome and relapsing polychondritis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 426-7.
- Narbutt J, Erkiert A, Torzecka JD, Kwiecień A. Czy znajomość skórnych zespołów paraneoplastycznych może być przydatna we wczesnym rozpoznaniu chorób nowotworowych. *Onkol Pol* 2003; 6: 117-22.
- Kumar A, Helwig K, Komar MJ. Sweet's syndrome in association with probable autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 349-50.
- Baldo V, Baldovin T, Trivello R, Floreani A. Epidemiology of HCV infection. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1646-54.
- Magdzik W. Wirusowe zapalenie wątroby typu C. Najbardziej istotne aspekty epidemiologiczne. *Przeegl Epidemiol* 2006; 60: 751-7.
- Maticic M, Poljak M, Lunder T, et al. Lichen planus and other cutaneous manifestations in chronic hepatitis C: pre- and post-interferon-based treatment prevalence vary in a cohort of patients from low hepatitis C virus endemic area. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 779-88.
- Harden D, Skelton H, Smith KJ. Lichen planus associated with hepatitis C virus: no viral transcripts are found in the lichen planus, and effective therapy for hepatitis C virus does not clear lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 847-52.
- Berk DR, Mallory SB, Keeffe EB, Ahmed A. Dermatologic disorders associated with chronic hepatitis C: effect of interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 142-51.