

AML FAB M4'e Eşlik Eden Sweet Sendromu Olgusu

Sweet's Syndrome Accompanying Acute Myelomonocytic Leukemia (AML FAB-M4)-A Case Report

Özger Akarsu, Ekmel Burak Özşenel, Serdar Kurnaz, Mustafa Tuğrul, Mesut Ayer*, Süleyman Coşgun, Fuat Şar, Rümeyza Kazancıoğlu**, Savaş Öztürk**

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

*S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

**S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Sweet sendromu akut febril nötrofilik dermatoz olarak tanımlanan bir deri hastalığıdır. Enfeksiyon hastalıklarına, malignitelere eşlik edebilir. En sık akut myeloblastik lösemide görülür. Kortikosteroid tedavisine dramatik olarak iyi yanıt verir. Burada kortikosteroid tedavisine hızla yanıt veren Sweet sendromlu bir AML M4 olgusu sunulmuştur. (*Haseki Tıp Bülteni* 2010; 48: 44-6)
Anahtar Kelimeler: Myelomonositik lösemi, Sweet sendromu, AML-M4, büllöz lezyonlar

Abstract

Sweet's syndrome is a skin disease, which can be described as acute febrile neutrophilic dermatosis and can accompany infectious diseases and malignancies. Sweet's syndrome is most often seen with myeloblastic leukemia. There is dramatically good response to corticosteroids in this syndrome. Here, we present a case of AML-M4 and Sweet's syndrome, who responded rapidly to corticosteroid treatment. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2010; 48: 44-6)

Key Words: Myelomonocytic leukemia, Sweet's syndrome, AML-M4, bullous lesions

Giriş

Akut Myeloid Lösemi (AML); hematopoetik öncü hücrelerde edinsel bir somatik mutasyon sonucu gelişen klonal bir hastalıktır (1). Akut myeloid lösemiler her yıl yaklaşık olarak 2.3/100.000 oranında görülür (2). Myelomonositik lösemi tüm AML vakalarının % 20-30'unu oluşturur. Akut myeloid lösemilerde M4 alt tipindeki lösemi hücrelerini myeloid ve monositik farklılaşma gösteren blastik hücreler meydana getirir (1,2). Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, enfeksiyon ile veya enfeksiyona bağlı olmadan ateş, anormal hemostaz bulguları (kanama, ciltte kolay morarma) olabilir. Fizik muayene sırasında lenfadenomegali, hepatosplenomegali, sternal hassasiyet saptanabilir.

Sweet Sendromu; etyolojisi bilinmeyen, nadir görülen, genellikle enfeksiyonları (üst solunum yolu, gastrointestinal sistem), inflamatuvar hastalıkları, gebeliği, bazı ilaçların kullanımını, hematolojik maligniteleri, otoimmün hastalıkları ve solid organ tümörlerini takiben ortaya çıkan ateş, periferik lökositoz, yüz, boyun, üst ekstremitelerde ağrılı, eritemli

psödoveziküller ve büller ile karakterize, histopatolojide vas-külit olmadan dermal nötrofilik infiltrasyonla seyreden bir dermatozdur (3-6). En sık AML'lerde görülür (7,8).

Burada bir AML M4 olgusuna; tipik lezyonları ve tanı kriterlerinin pek çoğu ile eşlik eden, kortikosteroid tedavisine yanıtı bir Sweet sendromu olgusu sunmayı ve bu sayede çoğunlukla malignitelere eşlik eden bu sendromun lezyonlarının klinisyenler tarafından tanınmasını sağlamayı amaçladık.

Olgu

Kırk yedi yaşındaki kadın hasta halsizlik, yaygın vücut ağrısı, ateş yükselmesi şikayetleri ile acil dahiliye polikliniğimize başvurdu. Hemogramında anemi, lökositoz, trombositopeni saptanması üzerine hastanemize yatırıldı. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu orta-iyi, kan basıncı 110/60 mmHg, nabız 120/dk, ateş 38°C idi. Kardiyak muayenede tüm odaklarda 1-2/6 sistolik üfürüm mevcut idi. Batın muayenesinde hassasiyet veya organomegali saptanmadı. Lenfadenopati saptanmadı. Hastanın gelişinde herhangi bir cilt lez-

yonu yoktu. Laboratuvar incelemelerinden hemogramında; lökosit: 105000/ μ L, RBC: 1.390.000/ μ L, Hgb: 5.8 gr/dL, Hct: %16.3, MCV: 117 fL, trombosit: 47.000/ μ L, ESR: 140 mm/saat, CRP: 309 mg/dL olarak saptandı. Biyokimya tetkiklerinde ise LDH: 1241 U/L, ferritin: 1454 ng/mL, ürik asit: 8.2 mg/dL olarak bulundu. Diğer rutin biyokimya tetkikleri ve tiroid fonksiyon testlerinde anormallik saptanmadı. Hastanın yapılan periferik yaymasında %2 çomak, %5 PNL, %16 Monosit, %12 Lenfosit, %65 atipik hücre izlendi. Görülen atipik hücreler heterojen büyüklükte, gevşek kromatinli, 2-3 adet nükleol içeren, çekirdek kenar düzensizliği gösteren, bazıları monositoid yapıda, granülsüz bazofilik sitoplazmalı, bir kısmı sitoplazmik granül içeren mononükleer hücreler şeklindeydi. Kemik iliği biyopsi sonucunda hücreden zengin kemik iliği, diffüz paternde immatür hücre infiltrasyonu, myeloid ve eritroid dizilerde baskılanma, sayıca azalmış displastik megakaryositler saptandığı belirtildi. Flow sitometride: CD13; %67, CD33; %71, CD34; %16, HLA-DR; %28, MPO; %46 olarak saptandı. Bu bulgular eşliğinde "Akut Myelomonositer Lösemi, FAB AML-M4" tanısı konuldu.

Hastanın yapılan tüm batın ultrasonografisinde dalak transvers çapı artmış, kranio-kaudal çapı normal olarak görüldü. Ateşli dönemlerde gönderilen idrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Hastaya hematoloji konsültasyonu yapılarak AML'lerde uygulanan standart kemoterapi kürünün başlanması (*Cytosine-arabinoside*+*Daunorubicine* {3+7}) planlandı. Tedavinin ilk 3 günü *daunorubicine* 88 mg yavaş infüzyon şeklinde, *cytosine-arabinoside* 7 gün boyunca 195 mg olarak 1000 cc izotonik içinde 24 saat boyunca yavaş infüzyon şeklinde verildi. Tedavi süresince ek olarak günde 3000 cc hidrasyon yapıldı, allopürinol 300 mg/gün, ondansetron HCl 8 mg/gün verildi. Tedavinin 7. gününde hastanın yüz, her iki ön kol ve dirsek üst bölgesinde papülo-veziküler lezyonlar gelişti ve 1 gün sonrasında bu lezyonlar büllöz karakter aldı (Resim 1). Ateşsiz seyreden hastanın tekrar 38.5 °C'ye varan ateş yüksekliği ol-



Resim 1. Büllöz lezyonlar

du. Mukozal tutulum gözlenmedi. Enfeksiyon hastalıkları ve cildiye ile konsülte edilen hastada herhangi bir enfeksiyon düşünülmezken lezyonların lokalizasyonu, karakteri ve tutulum şekli primer hastalık göz önüne alınarak Sweet Sendromu düşünüldü. Punch biyopsi yapıldı ve biyopsi sonrası hastaya steroid (iv metilprednizolon 80 mg) ve antihistaminik (feniramin ampul) tedavi başlandı. Ertesi gün lezyonların gerilediği, büllöz karakterin kaybolduğu görüldü. Deri lezyonlarından alınan punch biyopsinin histopatolojik incelemesinde; kesitlerde nötrofillerden zengin diffüz dermatit tablosunun görüldüğü, ayrıca lösemik infiltrasyona rastlanmadığı ve bu bulguların sweet sendromu ile uyumlu olduğu belirtildi. Sweet sendromuna yönelik verilen tedavi ile takip eden 3 hafta içerisinde lezyonlar gerileyerek kayboldu (Resim 2). Sonrasında steroid dozu da azaltılarak 6. haftada kesildi.

Tartışma

Sweet sendromu ilk kez 1964 yılında Robert Douglas Sweet tarafından akut febril nötrofilik dermatoz olarak tanımlanan, ateş, nötrofilik lökositoz, ağrılı eritematöz plaklar ve lezyon bölgelerinde dermiste yoğun nötrofilik infiltrasyon ile karakterize bir deri hastalığıdır (6-9). Tipik lezyonlar yüz, boyun ve üst ekstremitelerde ağrılı, eritemli psodovezikül-büller şeklinde görülür (10). Sweet Sendromunda patogenezi henüz bilinmemekle beraber bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu ve altta yatan malignitenin gidişatından bağımsız olarak kortikosteroid tedavisine dramatik olarak iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (11). Vücutta bilinmeyen antijenlere karşı T lenfositlere bağımlı hücrel immun cevapla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu immun cevap histositler ile nötrofillerin aktivasyonu ve kemotaksisine neden olan çeşitli sitokinlerin aktivasyonu ve salınımı şeklinde olmaktadır (10-12).

Sendrom klasik (idiyopatik), malignite ile ilişkili ve ilaçların indüklediği sweet sendromu olarak üç grupta sınıflandı-



Resim 2. Gerilemiş cit lezyonları

Tablo 1. Sweet sendromu tanı kriterleri**Major kriterler**

1. Ani başlangıçlı ağrılı eritematöz papül ve plaklar
2. Histopatolojik kanıtlar: lökositoklastik vaskülit olmaksızın yoğun nötrofilik infiltrat

Minör kriterler

1. Ateş>38°C
2. Hematolojik veya visseral maligniteler, inflamatuvar hastalıklar, gebelikle birliktelik; öncesinde üst solunum yolu veya gastrointestinal enfeksiyon ya da aşılama hikayesi
3. Sistemik kortikosteroid ya da potasyum iyodür tedavisine hızlı yanıt
4. Anormal laboratuvar bulguları (dört bulgudan üçünün olması): >20mm/h sedimentasyon yüksekliği, pozitif CRP, >8000 / μ L lökositöz, >%70 nötrofili

riabilir. En sık idiyopatik tipi görülmektedir (13). Sendrom, genellikle 30-50 yaşları arasında ortaya çıkar. Sweet sendromu sıklığında herhangi bir ırk ve cinsiyet ayrımına rastlanmazken idiyopatik ve ilaçlarla ilişkili olan formu kadınlarda daha fazla görülür (14). En sık Akut miyeloid lösemi olmak üzere hematolojik malignitelerde sweet sendromu görülür (15). Burada sunulan olgu da FAB AML-M4 tanısı konulan bir hastaydı. Solid organ tümörlerinden ise en sık olarak genitouriner sistem, meme ve gastrointestinal sistem tümörlerine Sweet Sendromu eşlik eder. Ayrıca enfeksiyonlar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, sarkoidoz ve gebelik sendroma eşlik edebilir (16). Sweet sendromu tanı kriterleri Tablo 1'de yer almaktadır. Tabloda yer alan her iki majör kriter ile beraber 2 minör kriterin bulunması tanıyı koydurur (17). Sweet sendromunun standart tedavisi kortikosteroidlerle yapılır. Sık rekürrenslere dolaylı uzun süreli düşük doz tedavi gerekebilir (14,15). Tedaviye dirençli hastalarda diğer ilaçlar kullanılabilir. Satüre potasyum iyodür, kolşisin, dapson, doksisiklin, klofazimin, klorambusil, aspirin, indometazin ve siklosporin başarılı tedavi seçenekleridir (14,15-17).

Sunduğumuz olguda da metilprednizolon tedavisinin bir gün sonrasında lezyonların gerilediği gözlemlendi. Olgumuzda büllöz karakterdeki lezyonların görülmesi, deri biyopsisinde dermiste nötrofilik infiltrasyonun gözlenmesi Sweet sendromu tanısını destekleyen majör kriterleri, ateşin eşlik etmesi, hematolojik malignitenin olması ve kortikosteroid tedavisi sonrası deri lezyonlarında hızla gerileme gözlenmesi de Sweet Sendromu tanısını destekleyen minör kriterleri oluşturmaktadır. Ayrıca yaptığımız literatür taramalarında da hematolojik malignitelerin ortaya çıkmasından aylar önce görülen bazı Sweet sendromu vakalarının olduğu görüldü, fakat hastamızın hikayesinde öncesine ait herhangi bir lezyon yoktu (18).

Sonuç olarak Sweet sendromunun özellikle malignitelerle eşlik eden bir hastalık olduğu bilinmeli, hatta maligniteler ortaya çıkmadan aylar önce görülebileceği de göz önüne alınırsa bu sendromun malignite tetkiki açısından bizi uyarması gerektiği dikkatlerden kaçırılmamalı ve tedaviye iyi yanıtı olsa bile rekürrens görülebileceği, böyle bir durumda da steroid tedavisinin düşük doz ve uzun süreli yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. In: Williams Hematology, Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BC, Kipps TJ, New York: McGraw-Hill Co. 1995. p. 272-98.
2. Rowe JM, Liesveld JL. Treatment and prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Baillier's Clin Haematol* 1996;9:87-105. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)]
3. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and malignancy. *Am J Med* 1987;82:1220-6.
4. Thompson DF, Montarella KE. Drug-Induced Sweet's Syndrome. *Ann Pharmacother* 2007;41:802-11. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
5. Cohen PR. Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:34. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
6. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964;76:349-56. [[Abstract](#)]
7. Hatch ME, Farber SS, Superfon NP, Ligorsky RD, Williams HE. Sweet's syndrome associated with chronic myelogenous leukemia. *JAOA* 1989;89:363. [[Abstract](#)]
8. Heer-Sonderhoff AH, Arning M, Wehmeier A, Südhoff T, Zumdick M. Neutrophilic dermal infiltrates in granulocytopenic patients with acute leukemia. *Ann Hematol* 1995;71:257-61. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
9. Höningmann H, Wolff K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Dermatology in General Medicine*. Ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen. New York, Mc Graw Hill Book Co 1993;1152-5.
10. Vance E, Granter S, Skarin A. Sweet's syndrome. *J Clin Oncol* 1997;15:860-1. [[PDF](#)]
11. Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis* 1986;37:167-74. [[Abstract](#)]
12. Avivi I, Rosenbaum H, Levy Y, Rowe J. Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: a review of the literature. *Leuk Res* 1999;23:323-30. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
13. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:117-31. [[Abstract](#)]
14. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Pustular diseases. *Dermatology*. 2. Baskı. Berlin: Springer-Verlag, 2000;583-4.
15. Evans AV, Sabroe RA, Liddell K, Russell-Jones R. Lymphocytic infiltrates as a presenting feature of Sweet's syndrome with myelodysplasia and response to cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 2002;146:1087-90. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
16. Cohen PR, Kurzrock R. Chronic myelogenous leukemia and Sweet syndrome. *Am J Hematol* 1989;32:134-7. [[Abstract](#)]
17. Höningmann H, Ohen PR, Wolff K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's Syndrome) *Dermatology in General Medicine*. Ed. Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF. 4. baskı. New York, McGraw-Hill, 2003;949-56.
18. Corazza M, Lauriola MM, Borghi A, Marzola A, Virgili A. Sweet's Syndrome: A Retrospective Clinical, Histopathological and Immunohistochemical Analysis of 11 Cases. *Acta Derm Venereol* 2008;88:601-6. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]