

SINDROM SWEET ASOCIAT CU ERITEM NODOS LA PACIENTĂ CU COLITĂ ULCERATIVĂ

E. F. GEORGESCU*, GABRIELA PÎRGĂ**, IULIANA GEORGESCU**,
FLORENTINA ILEANA CRISTOVICI***, ANA CLAUDIA GEORGESCU****,
CRISTIANA SIMIONESCU*****

Craiova

Rezumat

Sindromul Sweet sau dermatoza acută febrilă neutrofilică, este un proces patologic caracterizat prin febră, papule și plăci eritematoase, sensibile, bine delimitate, neutrofilie și infiltrat dens cu neutrofile în derm și edem al dermului papilar în absența vasculitei. Acesta poate să apară în absența altei boli, dar uneori este asociat cu stări maligne sau inflamatorii și poate fi indus de diverse medicamente. Tratamentul sistemic cu glucocorticoizi este în general eficient dar necesită cure prelungite pentru a împiedica recidivele.

Raportarea cazului: o femeie în vârstă de 37 ani cu un îndelung istoric de colită ulcerativă face un puseu acut. Simultan, pe partea dorsală a toracelui și rădăcina membrelor superioare, își face apariția o erupție formată din papule și plăci eritematoedematoase, nepruriginoase. De asemenea, câteva leziuni nodulare apar pe extremitățile inferioare. Diagnosticul dermatologic este de sindrom Sweet și eritem nodos. După corticoterapie sistemică leziunile se remit rapid. Cinci luni mai târziu pacienta este examinată și este încă în remisiune clinică a bolii digestive și nu are semne de recidivă a erupției cutanate.

Concluzie: O cunoaștere mai amănunțită a manifestărilor similare și concomitente de sindrom Sweet și eritem nodos ce apar la pacienți cu boala inflamatorie intestinală ar putea duce în viitor la identificarea unui mecanism fundamental comun al patogenezei lor.

Cuvinte cheie: sindromul Sweet, eritem nodos, colită ulcerativă.

Summary

Sweet syndrome or acute febrile neutrophilic dermatosis, is a process characterized by fever, red tender well-demarcated papules and plaques, neutrophilia and dense neutrophilic dermal infiltrate with papillary dermal edema in the absence of vasculitis. It may occur in the absence of other disease, but is often associated with malignant or inflammatory conditions and may be induced by various medications.

Treatment with systemic glucocorticoids generally is successful but require prolonged courses to suppress recurrences.

Case report: A 37-year old woman with a history of long-standing ulcerative colitis experienced an acute attack. Simultaneous, a cutaneous eruption formed of papules and erythematous, edematous plaques arose on the back of the trunk and the upper extremities without pruritus. Also, some nodular lesions arose on the lower extremities. Dermatological diagnosis is Syndrome Sweet and erythema nodosum. Remission occurred rapidly and the skin lesions resolved after systemic corticotherapy. Five months later the patient is currently still in clinical remission of her digestive disease and developed no signs of recurrent exanthema.

Conclusion: A better knowledge of the similar and simultaneous manifestations of Sweet syndrome and Erythema Nodosum which occur to patients with inflammatory bowel disease can identify, in the future, a fundamental common pathogenic mechanism.

Keywords: Sweet syndrome, erythema nodosum, ulcerative colitis.

DermatoVenerol. (Buc.), 52: 33-38

* Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Filantropia Craiova.

** Policlinica „Buna Vestire” Craiova.

*** Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic de Urgență Craiova.

**** Clinica Medicală II, Spitalul Clinic de Urgență Craiova.

***** Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic de Urgență Craiova.

Descris în 1964 la opt paciente (1) sindromul Sweet se caracterizează prin debut brusc cu febră, leucocitoză și o erupție formată din papule și plăci eritematoase bine delimitate care histopatologic prezintă un infiltrat dens cu neutrofile în derm (2). De fapt, sindromul Sweet este prototipul dermatozelor neutrofilice (3). El poate să apară atât ca un patofenomen izolat cât și în contextul unor boli neoplazice sau inflamatorii. Asocierea sindromului Sweet cu boala inflamatorie intestinală a fost rar raportată. De asemenea, apariția simultană a sindromului Sweet și eritemului nodos la un pacient nu este un fapt obișnuit. Ambele boli sunt dermatoze reactive care au mai multe aspecte superpozabile. Deși clinic distincte, sindromul Sweet și eritemul nodos reprezintă componente ale unui spectru de dermatoze reactive în continuă creștere. Asocierea lor sugerează implicarea în ambele boli a unor mecanisme patogenice comune (4).

Noi prezentăm o pacientă cu un îndelung istoric de colită ulcerativă care, în plin puseu acut al bolii digestive, dezvoltă o erupție cutanată tipică de sindrom Sweet și concomitent un eritem nodos.

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 37 ani este în observație clinică și paraclinică pentru o colită ulcerativă decelată în urmă cu 6 ani, boala evoluând în pusee acute cu perioade de acalmie din ce în ce mai scurte. În prezent, pacienta suferă o nouă exacerbare a bolii digestive prezentând scaune lichide frecvente cu mucozități, puroi și sânge,



Fig. 1. Leziuni eritematopapuloase și plăci eritemato-edematoase dispuse pe spate și gât

dureri abdominale, astenie, anorexie și febră oscilând între 38 și 39 °C. Concomitent cu aceasta își face apariția o erupție cutanată cu elemente eritematopapuloase, unele cu deprimare centrală cu evoluție centrifugă formând plăci, dispusă superior pe spate, pe gât, față și brațe. Deosebit de aceste leziuni, altele de tip nodular, reduse numeric, apar pe gambe. Tabloul cutanat survine în contextul unei stări febrile cu artralгии și alterare a stării generale.

În antecedentele imediate nu se regăsesc alte suferințe precum angină, rinită, bronșită, artrită și nici efectuarea vreunei vaccinări. Cu excepția colitei ulcerative, antecedentele personale sunt lipsite de importanță.

Examenul clinic constată o paloare accentuată, tahicardie, o sensibilitate pe cadrul colic și un discret meteorism.

Examenul dermatologic constată prezența a două tipuri de erupții în raport cu localizarea:

1. Superior pe spate, pe gât, umeri, brațe și față erupția este formată din papule și plăci eritematoase, edematoase, cu diametre variind între 0,5-2 cm, bine delimitate, înconjurată de un eritem și un edem mai puțin pronunțate. Câteva dintre aceste elemente sunt pustuloase iar una chiar ușor ulcerată (fig. 1, 2).
2. Pe gambe erupția este constituită din câteva elemente nodulare dermohipodermice cu diametre de aproximativ 2 cm, rău conturate, calde, sensibile, cu tegumentul supraincandescent de culoare la început roșie, apoi violacee, albastră, verzuie și în final galbenă (fig. 3).



Fig. 2. Leziuni eritematopapuloase și plăci eritemato-edematoase pe spate, laterocervical drept, pe față, preauricular și pe umărul drept

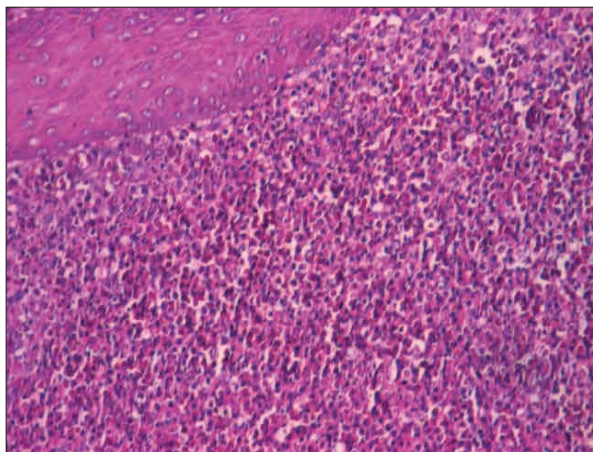


Fig. 3. Leziuni nodulare – tip eritem nodos pe gambe

Analizele ce rețin atenția sunt: VSH 36 mm/oră, leucocitoza – 11.000/mm³, neutrofilie – 75%. Restul analizelor de laborator curente sunt în limite normale.

Examenul bacteriologic dintr-o leziune pustuloasă rămâne de asemenea negativ.

Biopsia cutanată efectuată din leziunea superficial ulcerată de pe brațul drept, pe secțiuni colorate cu hematoxină – eozină, arată infiltrat cu numeroase neutrofile, edem în dermul papilar și eritrocite extravazate (fig. 4). Imaginile



histologice pe fragmente prelevate dintr-o leziune nodulară de pe gamba stângă sunt nespecifice: infiltrat inflamator granulomatos compus din polinucleare, limfocite, histiocite, hematii, în jurul vaselor sanguine dilatate cu pereți îngroșați și endoteliu tumefiat.

Diagnostic dermatologic: sindrom Sweet asociat cu eritem nodos.

Colonoscopic se constată edem, exudat, eroziuni în hartă geografică sângerânde, continue pe întreg colonul stâng, cu evoluție centripetă, reconfirmând diagnosticul de colită ulcerativă. (fig. 5)

Terapeutic s-a recurs la corticoterapie sistemică, sub care leziunile cutanate au involuat rapid, concomitent cu atenuarea simptomatologiei digestive.

Evoluția post terapeutică este favorabilă, o reexaminare a pacientei cinci luni mai târziu constată că ea se prezintă încă în remisiune clinică atât cutanată cât și digestivă.

Discuții

Sindromul Sweet este o erupție cutanată explozivă formată din una sau mai multe plăci eritematoase, reliefate, sensibile, localizate pe membre, față sau gât, care survine cel mai adesea la femei de vârstă medie și se însoțește de alterare a stării generale (5). Inițial, această entitate a fost denumită dermatoză acută febrilă neutrofilică pentru ca ulterior să-i fie atribuit numele de sindrom Sweet. De regulă sunt afectați adulții de

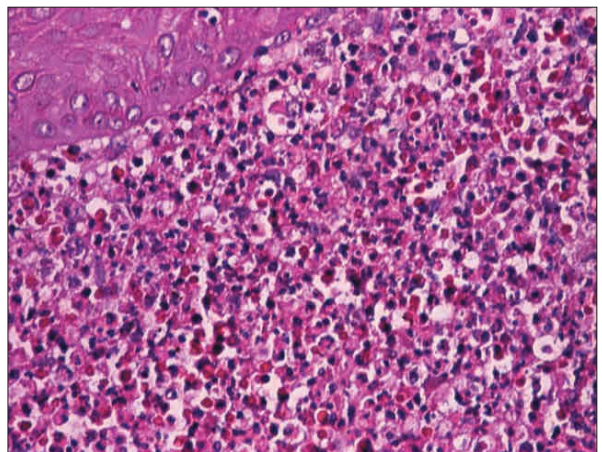


Fig. 4. Biopsia cutanată dintr-o placă eritematoedematoasă ușor ulcerată, arătând prezența unui abundent infiltrate inflamator bogat în neutrofile în derm

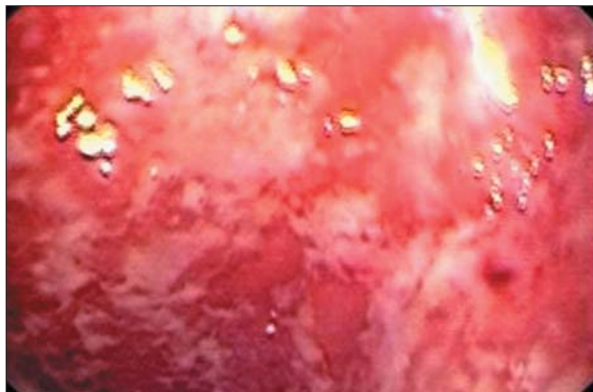


Fig. 5. Imagini colonoscopice de edem, exudat, eroziuni în hartă geografică sângerânde la nivelul mucoasei colonului stâng – sugestive de colită ulcerativă

vârstă medie, mai frecvent femeile decât bărbații și rar copiii sau persoanele vârstnice.

Patogeneza nu este clară. Ipoteza actuală sugerează că această boală este corelată cu o reactivitate imunologică alterată. Răspunsul în general favorabil la tratamentul antiinflamator și imunomodulator susține această ipoteză. Între citokinele potențial implicate sunt interleukinele (IL-1, IL-3, IL-6 și IL-8), factorul de stimulare a coloniei de granulocite, factorul stimulator al coloniei granulocit-macrofag și interferonul γ (6, 7). Așadar, sindromul Sweet pare să rezulte din stimularea unei cascade de citokine care poate fi responsabilă de activarea locală și sistemică a neutrofilelor și histiocitelor (8).

Sindromul Sweet este asociat cu infecții, boli autoimune, boala inflamatorie intestinală, malignități și administrarea unor medicamente sugerând o reacție de hipersensibilitate (3).

Clinic, aspectul este destul de stereotip. După o fază prodromică inconstantă asociind artralgi, faringită, conjunctivită, într-un context febril, apare o erupție formată din elemente inflamatorii dermo-hipodermice. Leziunile sunt papule și plăci eritematoase cu tentă violacee, reliefate, foarte bine delimitate, în mare parte cu evoluție centrifugă și deprimare centrală precum cele ale eritemului polimorf, altele realizând prin confluență placarde mamelonate, iar altele veziculoase sau pustuloase sterile. Aspecte de pseudocelulită ca și forme ulcerate pot fi observate (9). Leziunile sunt dureroase, dar nu pruriginoase, în general reduce numeric, dar uneori pot fi și multiple, diseminate, uneori la început, asimetric, apoi simetric. Tipic ele sunt

localizate pe membrele superioare, față, gât, mai rar pe trunchi, membre inferioare. În afara febrei, starea generală poate fi foarte alterată. Artralgiile sunt cele mai frecvente simptome, dar și tendinite, mialgii sunt posibile (10). Afecțiuni oculare, articulare, pulmonare, hepatice, renale, cardiace și pancreatice au fost descrise (11).

Ca *anomalii biologice* se semnalează o creștere a vitezei de sedimentare a sângelui și o polinucleoză neutrofilică în condițiile unor prelevări bacteriologice negative.

Histopatologic, cel mai pregnant aspect este acela de infiltrat dens cu neutrofile în dermul superficial și edem în dermul papilar. Celule mononucleare și ocazional eozinofile pot fi prezente. Imagini adiționale sunt leucocitoclazie și vezicule sau bule (12). De asemenea, există o alterare discretă a vaselor dilatate, o turgescență a celulelor endoteliale dar nu o veritabilă vasculită necrotizantă. Studiile în imunofluorescență directă nu au evidențiat nici un depozit de imunoglobuline (9).

Evolutiv, erupția se remite adesea spontan în 5-6 săptămâni lăsând pigmentări reziduale. Recidivele sunt posibile exact pe locurile anterior afectate.

Formele clinice de prezentare ale sindromului Sweet pot fi izolate sau asociate cu alte tulburări, fie parainflamatorii (exemplu infecții, vaccinări, boli autoimune), fie paraneoplazice (boli mieloproliferative sau malignități solide), cu o frecvență de 10-30% din cazuri (13).

Diagnosticul dermatozei acute febrile neutrofilice în descrierea inițială a lui Sweet (1, 2) necesită patru semne principale: febră; leucocitoză neutrofilică periferică; apariția bruscă a erupției de plăci reliefate, adesea dureroase pe membre, față și gât; infiltrat neutrofilic dens în derm fără vasculită.

În 1986, Su și Liu au propus un alt set de criterii pentru diagnosticul sindromului Sweet (14). Potrivit acestei scheme, criteriile majore sunt: debut brusc cu apariția de plăci sensibile eritematoase sau violacee sau de noduli; infiltrat predominant neutrofilic în derm fără vasculită leucocitoclastică. Criteriile minore potrivit acestei clasificări includ: episod febril recent sau infecție dovedită; febră, artralgie, conjunctivită sau malignitate profundă; leucocitoză; un răspuns favorabil la steroizi sistemici și nu la antibiotice.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe prezența ambelor criterii majore plus cel puțin două criterii minore (14).

Tabelul 1. Criteriile de diagnostic ale sindromului Sweet (după Cohen – Clin Dermatol 2000, 18-265)

Criteria	Clasic/asociat cu malignitate	Indus de medicamente
1	Debut brusc cu plăci eritematoase sensibile sau noduli	
2	Evidențierea histopatologică a unui infiltrat dens neutrofilic fără vasculită leucocitoclastică.	
3	Febră > 38°C	
4	Asocierea cu malignitate, boală inflamatorie, sarcină sau precedată de infecție respiratorie superioară sau gastrointestinală sau de vaccinare.	Relație temporală între: ingestia de medicament și prezentarea clinică sau recurența leziunilor după reintroducerea medicamentului incriminat.
5	Răspuns excelent la tratamentul cu glucocorticoizi sistemici sau iodură de potasiu.	Rezoluția leziunilor după încetarea administrării medicamentelor incriminate sau tratament cu corticosteroizi
6	Anomalii de laborator la prezentare (3 din 4): VSH > 20 mm/oră, proteina C reactivă +, leucocite > 8000/mm ³ , neutrofile > 70%.	
Diagnostic	Primele 2 criterii majore + 2 dintre cele 4 criterii minore.	Toate cele 5 criterii.

Mai recent, a fost elaborată o altă schemă de diagnostic incluzând 6 criterii, dintre care 2 majore și 4 minore (tab. 1), pentru diagnostic fiind necesare cele două criterii majore și două criterii minore.

Diagnosticul diferențial al sindromului Sweet trebuie făcut cu: dermatoze corelate cu *by pass*, celulite sau erizipel, eritem nodos, eritem multiform, erythema elevatum diutinum și pyoderma gangrenosum (12).

Terapeutic, sindromul Sweet răspunde rapid la glucocorticoizi sistemici. Un tratament mai îndelungat poate fi necesar pentru a suprima recidivele care sunt obișnuite. Local, tratamentul constă în administrarea de topice cu glucocorticoizi.

Ca alternative terapeutice sunt citate iodura de potasiu, colchicina, indometacina, dapsona, ciclosporina, ciclofosfamida, clorambucilul și clofazimina (12).

Asocierea sindromului Sweet cu bolile inflamatorii intestinale a fost rar semnalată și mai degrabă cu colita ulcerativă decât cu boala Crohn (15). El a fost descris în diverse stadii evolutive ale bolii digestive astfel încât poate fi considerat ca una din manifestările extraintestinale ale acesteia (16). În 67-80% din cazuri dermatoza însoțește boala activă intestinală, dar în 21% din cazuri ea poate să preceadă debutul simptomelor acesteia și de asemenea, a fost raportată survenind la trei luni după proctocolectomia efectuată pentru colita ulcerativă (17). Sindromul Sweet survenind în faza acută a bolii Crohn, a fost

descriș și fapt important, tratamentul cu prednison și mesalazină a dus la ameliorarea atât a leziunilor cutanate cât și a bolii intestinale (18). Evoluția unui sindrom Sweet în pusee recidivante concomitente cu reactivarea bolii Crohn și a colitei ulcerative a fost la fel descrișă, pledând pentru o relație patogenică între boala inflamatorie intestinală și boala cutanată și implicit pentru necesitatea recunoașterii dermatozei (13).

Cât privește eritemul nodos, acesta este o hipodermită nodulară caracterizată prin apariția bruscă de noduli dureroși localizați în special pe gambe. Nodulii sunt ridicături ferme la palpare, cu suprafața eritematoasă sau de culoarea pielii normale. Histologic, sunt caracterizați printr-o inflamație acută a joncțiunii dermo-hipodermice și septurilor interlobulare ale grăsimii hipodermice, evoluând fără necroză și nici sechele. Aspectul histologic este același oricare ar fi cauza eritemului nodos și prin urmare este vorba de un proces inflamator lipsit de specificitate (19).

Cauzele eritemului nodos sunt multiple și în cea mai mare parte infecțioase. Printre cauzele cele mai rare se numără și enteropatia inflamatorie (boala Crohn sau mai ales, colita ulcerativă) (19). Se consideră în prezent, că eritemul nodos este una din manifestările extraintestinale ale bolilor inflamatorii intestinale, fiind aproape la fel de frecvent observat ca și pyoderma gangrenosum, cea mai comună asociere (20).

Pe serii mari, incidența eritemului nodos este de 7% la pacienții cu colită ulcerativă și de 4% la

cei cu boala Crohn (21, 22, 23). În general, este concomitent cu un puseu evolutiv al bolii intestinale, rar poate să preceadă semnele digestive cu mai multe luni (19). Mai interesante ni se par cazurile, rar raportate în literatură, în care colita ulcerativă a fost asociată cu două dermatoze, sindrom Sweet și eritem nodos (4, 20, 24), sau sindrom Sweet și pyoderma gangrenosum (25). În toate aceste cazuri, ca și în cel expus de noi, leziunile cutanate s-au remis rapid în urma tratamentului bolii de fond cu steroizi iar într-unul refractar la această terapie, cu tacrolimus (20), sugerând posibilitatea existenței unei corelații patogenice dintre cele două afectări, intestinală și cutanată. Pe de altă parte, atât sindromul Sweet cât și eritemul nodos sunt dermatoze reactive care au un spectru de manifestări în continuă creștere, o suprapunere a lor putând oricând să apară (26).

Concluzie

O cunoaștere mai amănunțită a manifestărilor concomitente de sindrom Sweet și eritem nodos ce apar la pacienți cu boala inflamatorie intestinală ar putea duce în viitor la identificarea unui mecanism fundamental comun al patogenezei lor.

Intrat în redacție: 21.6.2007

Bibliografie

1. Sweet R. D. – An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br. J. Dermatol* 1964; 74: 349-356.
2. Sweet R. D. – Acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br. J. Dermatol* 1979; 100: 93-99.
3. Gurushankar Govindarajan, Bashir Q., Kuppaswamy S., Brooks C. H. – Sweet Syndrome Associated with Furosemide – *South Med J.* 2005; 98(5): 502-572.
4. Waltz K. M., Long D., Marks J. G., Billingsley E. M. – Sweet's syndrome and erythema nodosum: the simultaneous occurrence of 2 reactive dermatoses. *Arch Dermatol* 1999; 135:62-6.
5. Ryan T. J. & Wilkinson D. S. – Acute febrile neutrophilic dermatosis in: Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G. – *Textbook of Dermatologic Blackwell Scientific publications*, 3 rd ed 1982, 1020.
6. Reusse-Borst M. A., Pawelec G., Saal, J. G. et al – Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokine in the pathogenesis of the disease. *Br. J. Haematol* 1993; 84: 356-58.
7. Reusse-Borst M. A., Muller C. A., Waller H. D. – The possible role of G-CSF in the pathogenesis of Sweet's syndrome. *Leuk Lymphoma* 1994; 15: 261-64.
8. Nifosi G. – La syndrome di Sweet Esperienza personale e revisione della litterature - *Minerva Med* 2001; 92(1): 49-55.
9. Harms M. – Dermatoze aigue febrile neutrophilique Syndrome de Sweet in Saurat J. H. *Dermatologie* – ed Masson – Paris 1990; 501-503.
10. Harms M. – Saurat J. H. – Syndrome de Sweet. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110; 461-468.
11. Vignon-Pennamen M. D. – The extracutaneous involvement in the neutrophilic dermatoses. *Clin Dermatol* 2000; 18:339.
12. Cohen P. R. et al – Sweet's syndrome. A neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. *Clin. Dermatol* 2000; 18:265.
13. Actis G. C., Lagget M., Ciancio A. et al – Recurrent Sweet's syndrome in reactivated Crohn's disease J. *Clin Gastroenterol* 1995 Dec. 21: 317-319.
14. Su WP, Liu H. N. – Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis* 1986; 37: 167-74.
15. Pintado A. J. G., Dona M. A., Abad S. A. – Sweet's syndrome and intestinal inflammatory disease A case report and review of the literature *An Med Interna* 2002; 19(8): 419-22.
16. Rappaport A., Shaked M., Landau M., Dolev E. – Sweet's syndrome in association with Crohn's disease: report of a case and review of the literature *Dis Colon Rectum* 2001 Oct; 44(10) 1526-29.
17. Travis S., Innes N. Davies M. G. et al – Sweet's syndrome: an unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. The South West Gastroenterology Group – *Eur J. Gastroenterol Hepatol* 1992; 9: 715-20.
18. Beylot-Barry Ly S. M., Beyssac R., Doutre M. S., Beylot C. – Sweet's syndrome associated with Crohn disease *Rev Med. Interne* 1995; 16: 931-33.
19. Collège Des Enseignants Mise – au point thematique Orientation diagnostique devant un erythème nouveau. – *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: A8-A11.
20. Fellermann K., Rudolph B., Witthöf T. et al – Sweet syndrome and erythema nodosum in ulcerative colitis, refractory to steroids: successful treatment with tacrolimus. *Med. Clin* 2001; 96: 106-8.
21. Burgdorf W. – Cutaneous manifestation of Crohn disease. *Gut* 11 (1). 1970: 18-26.
22. Mirowski G. W., Berger T. G. – Oral and cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. In Sleisenger & Fortran's *Gastrointestinal and Liver Disease* 6th Ed WB Saunders Company 1998, 439-53.
23. White J. W. – Erythema nodosum. *Dermatol Clin* 1985; 3:119.
24. Schlegel Gómez R., Kiesewetter F. von den Drisch P., Hornstein O. P. – Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) and erythema nodosum in Crohn disease *Hautartz* 1990; 41: 398-401.
25. Benton E. C., Rutherford D, Hunter J. A. - Sweet's syndrome and pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 77-80.
26. Salmon P., Rademaker M. Edward S. L. – A continuum neutrophilic disease occurring in a patients Whit ulcerative colitis *Austral J. Dermatol* 1982; 30: 116-18.