

Zespół Sweeta w chorobie Kostmanna – związek z pegfilgrastymem

Sweet's syndrome in Kostmann disease – association with pegfilgrastim

Anna Lis-Święty¹, Ligia Brzezińska-Wcisło¹, Sławomira Kyrzcz-Krzemień², Iwona Rogala-Poborska¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

²Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Sławomira Kyrzcz-Krzemień

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 3: 135–137

Streszczenie

Zespół Sweeta charakteryzuje się rumieniowo-obrzękowymi ogniskami z naciekami neutrofilowymi w górnej części skóry właściwej, często z towarzyszącą gorączką i zwiększoną liczbą neutrofilów we krwi obwodowej. Opisano wystąpienie zmian po terapii różnymi lekami, m.in. all-trans-kwasem retinowym, karbamazepiną, hydralazyną, lewonorgestrelm/etynylestradiolem, minocykliną, trimetoprymem/sulfametoksazolem, i czynnika stymulującym wzrost kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony stimulating factor* – G-CSF). W artykule przedstawiono przypadek zespołu Sweeta wywołanego pegfilgrastymem (G-CSF w formie pegylowanej o przedłużonym działaniu) u 23-letniej chorej z ciężką wrodzoną neutropenią (ang. *severe congenital neutropenia* – SCN) – chorobą Kostmanna. Dotychczas opisane przypadki zespołu Sweeta indukowanego przez G-CSF dotyczyły głównie chorych leczonych z powodu powikłań w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego.

Słowa kluczowe: zespół Sweeta, czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów, choroba Kostmanna.

Abstract

Sweet's syndrome is characterized by erythematous-oedematous lesions with neutrophilic infiltrate in the upper part of the dermis, often accompanied by fever and increased count of neutrophils in the peripheral blood. The forms induced by various medications: all-trans retinoic acid, carbamazepine, hydralazine, levonorgestrel/ethinyl estradiol, minocycline, trimethoprim/sulfamethoxazole and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). A case of pegfilgrastim-induced (recombinant human G-CSF) Sweet's syndrome in a 23-year-old woman with severe congenital neutropenia (SCN) (Kostmann disease) is presented. Thus far reports of G-CSF-induced Sweet's syndrome have been related to patients treated because of complications in the course of haematological malignancies.

Key words: Sweet's syndrome, granulocyte colony-stimulating factor, Kostmann disease.

Wstęp

Zespół Sweeta (ang. *Sweet syndrome* – SS), czyli ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, został opisany po raz pierwszy w 1964 r. przez Roberta Sweeta. Schorzenie charakteryzuje się rumieniowo-obrzękowo-naciekowymi ogniskami z gromadzeniem neutrofilów w górnej części skóry właściwej, często towarzyszą mu gorączka i zwiększona liczba neutrofilów we krwi obwodowej (nie występują u osób z neutropenią) [1]. Do mniej typowych postaci skórnych zalicza się zmiany pęcherzowe, krostkowe, ograniczony obrzęk

lub wykwyty przypominające ropnie [1]. Może dojść do zmian pozaskórnych, m.in. objawów ocznych, stawowych, zajęcia błon śluzowych jamy ustnej i narządów wewnętrznych [1, 2]. Zależnie od podłoża chorobowego SS klasyfikowany jest jako idiopatyczny, związany ze stanami zapalnymi (infekcje, choroby autoimmunologiczne, szczepienia), paraneoplastyczny (schorzenia rozrostowe układu krwiotwórczego, nowotwory złośliwe narządów wewnętrznych), związany z ciążą [1, 3, 4]. Osobną grupę stanowi polekowy SS – opisano wystąpienie zmian po leczeniu różnymi lekami,

Adres do korespondencji: dr n. med. Anna Lis-Święty, Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice, tel. +48 32 256 11 82, e-mail: kikderm@sum.edu.pl

m.in. all-trans-kwasem retinowym, karbamazepiną, hydralazyną, lewonorgestrellem/etynyl estradiolem, minocykliną, trimetoprymem/sulfametoksazolem, i czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony stimulating factor* – G-CSF) [5–7].

Rekombinowany ludzki G-CSF jest szeroko stosowany w schorzeniach hematologicznych powikłanych neutropenią w celu mobilizacji obwodowych komórek progenitorowych krwi do podziałów oraz w leczeniu wrodzonych neutropenii i zespole nabytego niedoboru odporności [7]. Celem pracy jest przedstawienie przypadku zespołu Sweeta wywołanego pegfilgrastymem (G-CSF w formie pegylowanej o przedłużonym działaniu) u 23-letniej chorej z ciężką wrodzoną neutropenią (ang. *severe congenital neutropenia* – SCN) – chorobą Kostmanna.

Opis przypadku

Chorą, lat 23, z rozpoznaną w 10. roku życia chorobą Kostmanna, z powodu współistniejących poważnych powikłań infekcyjnych w obrębie jamy brzusznej (ropień otrzewnej w dole biodrowym prawym i perforacja końcowego odcinka jelita krętego w 2005 r., wielokrotne zabiegi operacyjne w celu odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego powikłane obecnością przetoki moczowej pęcherzowo-otrzewnowej z urosepsą w latach 2005–2006), długo leczono G-CSF w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach. Kobieta od grudnia 2006 r. zamiast wcześniej stosowanego lenograstymu otrzymywała pegfilgrastym – G-CSF w formie pegylowanej o przedłużonym działaniu w dawce 6 mg s.c. co 4 tyg. W tym czasie zauważono pojawienie się zmian skórnych o charakterze rumieniowo-naciekowym i pęcherzowo-krwotocznym w obrębie kończyn dolnych oraz zaostrzenie objawów ze strony jamy brzusznej (ostra niedrożność przewodu pokarmowego), wymagających hospitalizacji na oddziale chirurgicznym. Po zastosowaniu kortykosteroidów (sól sodowa fosforanu deksametazonu 16 mg/dobę) obserwowano regresję zmian skórnych. Chorą skierowano do Kliniki Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w lutym 2007 r. z powodu zaostrzenia zmian skórnych przy próbie wycofania się z kortykosteroidoterapii. Przy przyjęciu do Kliniki stwierdzono na powierzchniach grzbietowych stóp ogniska rumieniowo-naciekowe z obecnością nadżerek pokrytych strupami. Na kończynach górnych i powierzchniach przednich podudzi obecne były pojedyncze przebarwienia pozapalne, blizny pooperacyjne w obrębie podbrzusza prawego oraz szczelinowate owrzodzenie z wyciekaniem treści jelitowej. W badaniu fizykalnym stwierdzono ponadto cechy ogólnego wyniszczenia (wzrost 165 cm, waga 45,8 kg) i zaniki mięśniowe. W wykonanych badaniach dodatkowych wykazano następujące odbiegające od norm wyniki: leukopenia 2,3 G/l, neutrofile 1,7 (w rozmazie stanowiły 71,3%), aminotransferaza asparaginianowa AspAT 61 IU/l (norma do 42), aminotransferaza alaninowa AlAT 190 IU/l (norma do 40), fosfataza alkaliczna 107 IU/l (norma do 92), γ -glutamyl-

transpeptydaza GGTP 56 IU/l (norma do 24), immunoglobulina M IgM 6,81 g/l (norma do 2,3). W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej zaobserwowano powiększenie wątroby i śledziony. W badaniu histopatologicznym wycinka pobranego ze zmiany rumieniowo-naciekowej na skórze wykryto naciek neutrofilowy i obrzęk w górnej części skóry właściwej oraz rozrost naczyń, cechy charakterystyczne dla SS.

W czwartej dobie hospitalizacji wg zaleceń hematologa podano chorej pegfilgrastym w dawce 6 mg s.c., co spowodowało po 4 dniach zaostrzenie zmian skórnych, potwierdzając związek ze stosowanym preparatem. Jednocześnie obserwowano nasilenie objawów ze strony jamy brzusznej (ropna wydzielina z przetoki jelitowej) oraz wzrost leukocytozy 10,0 G/l i bezwzględnej liczby neutrofilów 9,2 G/l (w rozmazie 92,2%). Chorą przekazano ponownie na oddział chirurgiczny. Po zastosowaniu kortykosteroidów (sól sodowa fosforanu deksametazonu 16 mg/dobę ze stopniową redukcją dawki po tygodniu terapii) w ciągu 3 tyg. uzyskano całkowite ustąpienie ognisk rumieniowo-naciekowych na kończynach dolnych oraz dobrą odpowiedź w zakresie zmian jelitowych. Chorą wypisano z oddziału chirurgicznego w stanie ogólnym dobrym i do chwili obecnej nie wymaga terapii G-CSF.

Omówienie

Zespół Sweeta należy do najczęstszych dermatoz neutrofilowych indukowanych przez G-CSF [8]. Obraz kliniczny może być typowy lub zmiany chorobowe bardziej przypominają rumień wielopostaciowy, piodermię zgorzelinową. Występuje również postać pęcherzowa [7, 8]. Zmiany skórne pojawiają się zwykle po ok. 4 dniach od wdrożenia terapii G-CSF [8]. W przypadku chorych z aplazją szpiku leczonych G-CSF obraz histologiczny wycinka skórznego może wykazywać szczególne cechy. Obok klasycznych cech histologicznych SS, do których należy naciek neutrofilowy i obrzęk w górnej części skóry właściwej, mogą być obecne atypowe histocyty oraz rozrost naczyń [9]. Obecnie uważa się także, że w obrazie histopatologicznym SS towarzyszyć może zapalenie naczyń, a jego stwierdzenie nie powinno wykluczać rozpoznania tej choroby [10]. Cytokina G-CSF odgrywa prawdopodobnie kluczową rolę w patogenezie SS. Wiadomo, że w zespole dochodzi do akumulacji neutrofilów w skórze [1, 9, 10]. Zjawisko to przynajmniej częściowo zależy od endogennego G-CSF (źródłem mogą być fibroblasty, makrofagi, komórki śródbłonkowe aktywowane przez komórki T lub cytokiny) lub egzogenego G-CSF jako składowej postępowania chemioterapeutycznego [1, 7]. Potwierdzeniem roli tej cytokiny w patogenezie SS jest przypadek pacjenta z wewnątrzwątrobowym rakiem przewodów żółciowych, którego komórki produkowały G-CSF [11]. Cytokina G-CSF prawdopodobnie za pośrednictwem receptorów IgG o wysokim powinowactwie indukuje proliferację komórek pnia, wpływa na różnicowanie się neutrofilów i ich przeżycie, co przyczynia się do obwodo-

wego wzrostu liczby neutrofilów i tworzenia się nacieków neutrofilowych w skórze [1, 12]. U chorych z SS wykazano znaczny wzrost stężenia G-CSF krótko przed pojawieniem się objawów i jego zmniejszenie w czasie ustępowania zmian chorobowych [12]. Prowokacja objawów była zależna od dawki G-CSF [13]. Liczba rozpoznawanych przypadków jatrogennej SS indukowanego przez G-CSF stale rośnie. Wystąpienie SS opisano po leczeniu różnymi preparatami G-CSF – lenograstymem, filgrastymem, sargramostymem, pegfilgrastymem [7, 13, 14]. Doniesienia najczęściej dotyczą chorych leczonych z powodu powikłań w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego [7, 13–15]. Istnieją także pojedyncze opisy przypadków wystąpienia SS po podaniu G-CSF osobie zdrowej – dawcy komórek macierzystych – oraz dzieciom z anemią aplastyczną i chorobą spichrzeniową glikogenu typu Ib [16–18]. Istotne wskazanie do stosowania G-CSF stanowi także grupa chorych z wrodzonymi neutropeniami [19]. Ciężka wrodzona neutropenia określana także mianem zespołu lub choroby Kostmanna została po raz pierwszy opisana w 1956 r. u 6 szwedzkich dzieci jako zaburzenie mielopoezy w postaci zablokowania dojrzewania na etapie promielocyt/mielocyt [20]. Schorzenie dziedziczone jest w sposób autosomalny recesywny. Nieleczone dzieci cierpią na nawracające stany gorączkowe, infekcje skórne, owrzodzenia jamy ustnej i stany zapalne dziąseł. Zanim do terapii SCN wprowadzono G-CSF, prawie połowa dotkniętych tą chorobą dzieci umierała w pierwszych latach życia [20]. Leczenie SCN za pomocą G-CSF (wg danych SCNIR – *Severe Chronic Neutropenia International Registry*, w 2006 r. było leczonych 374 pacjentów) znacząco poprawiło rokowanie i jakość życia chorych [19, 20]. Konieczność długoterminowej terapii sprawia, że najdogodniejsze są preparaty G-CSF o przedłużonym działaniu, do których należy pegfilgrastym – forma pegylowana stosowana raz w miesiącu. Dotychczas tylko w jednym przypadku stwierdzono wystąpienie SS po zastosowaniu tego preparatu [13]. Leczenie prowadzono z powodu wrodzonej neutropenii, a zmiany chorobowe odpowiadały postaci pęcherzowej. Wcześniejsze leczenie innymi preparatami G-CSF również nie powodowało SS. Można zatem przypuszczać, że unikalne właściwości farmakologiczne pegfilgrastymu wynikają prawdopodobnie z różnej dawki lub stopnia glikozylacji.

Piśmiennictwo

- Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003; 42: 761-78.
- Astudillo L, Sailler L, Launay F, et al. Pulmonary involvement in Sweet's syndrome: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2006; 45: 677-80.
- Jovanović M, Poljacki M, Vujanović L, Duran V. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) after influenza vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 367-9.
- Bayer-Garner IB, Cottler-Fox M, Smoller BR. Sweet syndrome in multiple myeloma: a series of six cases. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 261-4.
- Thompson DF, Montarella KE. Drug-induced Sweet's syndrome. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 802-11.
- Govindarajan G, Bashir Q, Kuppuswamy S, Brooks C. Sweet syndrome associated with furosemide. *South Med J* 2005; 98: 570-2.
- White JM, Mufti GJ, Salisbury JR, du Vivier AW. Cutaneous manifestations of granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 206-7.
- Dereure O, Hillaire-Buys D, Guilhou JJ. Neutrophil-dependent cutaneous side-effects of leucocyte colony-stimulating factors: manifestations of a neutrophil recovery syndrome? *Br J Dermatol* 2004; 150: 1228-30.
- Abecassis S, Ingen-Housz-Oro S, Cavellier-Balloy B, et al. Particular histological features of a case of Sweet's syndrome induced by G-CSF. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 369-72.
- Ratzinger G, Burgdorf W, Zelger BG, Zelger B. Acute febrile neutrophilic dermatosis: a histopathologic study of 31 cases with review of literature. *Am J Dermatopathol* 2007; 29: 125-33.
- Shinojima Y, Toma Y, Terui T. Sweet syndrome associated with intrahepatic cholangiocarcinoma producing granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1103-4.
- Kawakami T, Ohashi S, Kawa Y, et al. Elevated serum granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with active phase of Sweet syndrome and patients with active Behcet disease: implication in neutrophil apoptosis dysfunction. *Arch Dermatol* 2004; 140: 570-4.
- Draper BK, Robbins JB, Stricklin GP. Bullous Sweet's syndrome in congenital neutropenia: association with pegfilgrastim. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 901-5.
- Kumar G, Bernstein JM, Waibel JS, Baumann MA. Sweet's syndrome associated with sargramostim (granulocyte macrophage colony stimulating factor) treatment. *Am J Hematol* 2004; 76: 283-5.
- Thompson MA, Dyson SW, Faderl S. Sweet's syndrome in chronic lymphocytic leukemia associated with neutropenic fever and granulocyte colony stimulation factor. *Am J Hematol* 2006; 81: 703-5.
- Oiso N, Watanabe K, Kawada A. Granulocyte colony-stimulating factor-induced Sweet syndrome in a healthy donor. *Br J Haematol* 2006; 135: 148.
- Garty BZ, Levy I, Nitzan M, Barak Y. Sweet syndrome associated with G-CSF treatment in a child with glycogen storage disease type Ib. *Pediatrics* 1996; 97: 401-3.
- Shimizu T, Yoshida I, Eguchi H, et al. Sweet syndrome in a child with aplastic anemia receiving recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 282-4.
- Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al.; Severe Chronic Neutropenia International Registry. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006; 107: 4628-35.
- Carlsson G, Andersson M, Pütsep K, et al. Kostmann syndrome or infantile genetic agranulocytosis, part one: celebrating 50 years of clinical and basic research on severe congenital neutropenia. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1526-32.