

Atypisches Sweet-Syndrom bei bekannter Fanconi-Anämie

Atypical Sweet's Syndrome in a Patient with Fanconi Anemia

Autoren

E. Fischer, P. von den Driesch

Institut

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Zentrum für Hautkrankheiten am Klinikum Stuttgart

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-995667
Akt Dermatol 2008; 34:
128–131 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Peter von den Driesch
Klinik für Dermatologie und
Allergologie
Zentrum für Hautkrankheiten
am Klinikum Stuttgart
Priessnitzweg 24
70374 Stuttgart
pdriesch@kbc-intern.de

Zusammenfassung

Beim Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose) handelt es sich um ein akutes Krankheitsbild, bei dem sich neben einer deutlichen Allgemeinzustandsverschlechterung charakteristische infiltrierte erythematöse und schmerzhafte Plaques vor allem an Gesicht, Hals, Stamm und Extremitäten zeigen. Die genaue Äthiopa-

thogenese ist unklar. Insbesondere bei einem Auftreten mit hämatologischen Erkrankungen und nichtinfektiösen Darmentzündungen wird in der Literatur ein abweichendes klinisches Bild mit Ulzerationen und Pusteln als *atypisches Sweet-Syndrom* beschrieben. Einen solchen Fall bei bekannter Fanconi-Anämie stellen wir in der vorliegenden Kasuistik vor.

Einleitung

Ein Zusammenhang zwischen Sweet-Syndrom und hämatologischen Systemerkrankungen ist in der gängigen Literatur bekannt. Das Auftreten bei Fanconi-Anämie wurde erstmals 1989 von Baron et al. anhand von 3 Patienten im Alter von 7, 12 und 25 Jahren beschrieben [1]. Vorgestellt wird der Fall eines 36-jährigen Patienten mit Fanconi-Anämie, dessen Krankheitsbild in den Formenkreis des Sweet-Syndroms eingegliedert werden konnte.

Schrumpfniere rechts, weiterhin Agenesie des rechten Daumens.

Kasuistik

Anamnese

Bei Aufnahme berichtete der Patient, zirka vier Monate zuvor erstmals krustöse Läsionen im Bereich des gesamten Kopfes, insbesondere der behaarten Areale, bemerkt zu haben. In den letzten vier Wochen vor der stationären Aufnahme sei es zur massiven Exazerbation gekommen. Eine ambulant begonnene systemische Antibiose mit Doxycyclin hatte keine Verbesserung erbracht und war bei Übelkeit und AZ-Verschlechterung frühzeitig abgesetzt worden.

Seit der Kindheit bekannt ist das Vorliegen eines Fanconi-Syndroms mit typischen Befunden einer Thrombozyto- und Leukopenie und einer

Dermatologischer und körperlicher Aufnahmebefund

Im gesamten behaarten Kopfbereich sowie den Ohren und der Stirn zeigten sich disseminierte entzündliche und teils pustulöse Herde, an mehreren Stellen krustig impetiginisiert (► **Abb. 1 u. 2**). Nach Ablösung der Krusten sahen wir im Bartbereich livide bullöse Hautveränderungen, aus denen sich nach Inzision ein hämorrhagisch tingiertes Sekret entleeren ließ.

Bei der Ganzkörperuntersuchung weiterhin auffällig waren ein Kleinwuchs von 158 cm und eine Agenesie des Daumens rechts, des Weiteren Ptosis der Augenlider bds. und schwächiger bis kachektischer Habitus. Am Capillitium parietal rechts ein ca. 5 cm messendes kapilläres Hämangiom.

Labor

Pathologisch verändert bei bekannter Fanconi-Anämie Hb 12,1 g/dl, Hkt 36%, Ery 3,43 Mio./ μ l, MCV 105,1 fl, MCH 35,3 pg, Thrombozyten 33 T/ μ l. Deutlich erhöhte Entzündungsparameter wie BSG 45/95 n.W. und CRP im Verlauf bis zu 21,4 mg/dl. Weiterhin auffällig waren pathologische Leberwerte GPT 57 U/l, Gamma GT 485 U/l. Normwertig waren das übrige BB und Diff-BB so-



Abb. 1 Atypisches Sweet-Syndrom: Infiltrierte erythematopustulöse Plaques und einzeln stehende Pusteln in Gesicht- und Bartbereich.



Abb. 3 Abheilung nach 14 Tagen Kortikosteroidtherapie.



Abb. 2 Atypisches Sweet-Syndrom: Infiltrierte erythematopustulöse Plaques in Bereich der Ohren.



Abb. 4 Abheilung nach 14 Tagen Kortikosteroidtherapie.

wie eine ausgedehnte laborchemische Fokussuche inkl. indirekter Immunfluoreszenz, Blutkulturen aerob und anaerob, Lues-Serologie, Hepatitis-Serologie, anti-HIV I/II, Yersinien-AK i. S., C- und P-ANCA, PR3- und MPO-ANCA, Immunkomplexe (C1q), Procalcitonin, AntiStreptodornase, TSH basal, Immundefixations-Elektrophorese i. S., Kryoglobuline, Urin-Status.

Mykologische Untersuchung: Barthaare nativ sowie kulturell negativ.

Abstrichtupfer Wange und Kinn mehrfach: Kein Wachstum von Bakterien und Pilzen.

Histologischer Befund

Orthokeratose, folliculäre Hyperkeratose, prominentes subepitheliales Ödem. Subepithelial um erweiterte Gefäße ein sehr dichtes, fast abszedierendes Infiltrat, maßgeblich bestehend aus neutrophilen Granulozyten. Ausgeprägte Zeichen einer Vasculitis fehlen.

Beurteilung: gut mit einem Sweet-Syndrom zu vereinbaren.

Apparative Untersuchungen

In der Abdomen-Sonografie kein Nachweis abdomineller Organ- oder Lymphknotenfiliae oder einer akuten Entzündung. Leichte intrahepatische Cholestase. Rechte Niere stark hypertroph, linke Niere atroph.

Röntgen-Thorax in 2 Ebenen altersentsprechend unauffällig.

Therapie und Verlauf

Wir stellten anfänglich die Verdachtsdiagnose einer bullösen Impetigo contagiosa unter erhöhter Infektanfälligkeit bei bekannter Fanconi-Anämie und begannen eine breitgefächerte antibiotische intravenöse Therapie mit Ciprobay 500 1-0-1, Claforan 2 g i. v. 1-0-1 und später Sobelin. Lokal desinfizierende Maßnahmen. Unter dieser Therapie kaum Veränderung der Herde im Gesicht und eher Verschlechterung des Allgemeinbefindens.

Nach histologischer Diagnosesicherung eines Sweet-Syndroms verabreichten wir Methylprednisolon in einer Dosis von initial 60 mg, darunter zeigte sich eine eindruckliche rasche und deutliche Verbesserung von Allgemeinzustand und Hautbefund (Abb. 3 u. 4).

Stationär Fortführung der systemischen Steroide in ausschleichender Dosierung, bei Demissio 12 mg 1-0-0, ambulant bei langsamer Dosisreduktion mehrfaches Rezidiv. In den ambulanten Nachkontrollen über mittlerweile 12 Monate war die Beibehaltung einer Steroid-Erhaltungsdosis von 4 mg erforderlich, da es bei Absetzversuchen zu erneuten erythematovesikulären Läsionen kam.

Diskussion

Das Auftreten der akuten febrilen neutrophilen Dermatose (Sweet-Syndrom, SS) wird in der Regel in 4 Gruppen unterteilt (Tab. 3, [2]). Am häufigsten finden sich die typischen sukku-lenten erythematösen Plaques als idiopathischer oder klassischer Typ eines Sweet-Syndroms infektionsassoziiert, vor allem nach Infekten der oberen Luftwege oder des Darms. Eine weitere Form ist der paraentzündliche Typ, er findet sich überwiegend in Zusammenhang mit entzündlichen Systemerkrankungen wie bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Kollagenosen.

In ca. 20% der Fälle lässt sich das Vorliegen eines Tumors nachweisen (paraneoplastischer Typ). Dieser Typ tritt vor allem bei hämatologischen Erkrankungen (Leukämien und Lymphome) auf, seltener bei soliden Tumoren wie z. B. urogenitalen oder gastrointestinalen Malignomen.

In diese Kategorie würden wir auch unseren Patienten einordnen, wobei die Fanconi-Anämie zwar ein 1000-fach erhöhtes Tumorrisiko birgt, an sich aber noch kein Malignom darstellt. Das Auftreten eines Sweet-Syndroms kann aber Hinweis für eine Umwandlung in eine Leukämie sein.

Schwangerschaftsassozierte Fälle eines Sweet-Syndroms sind mit ca. 2% relativ selten, ebenso kann ein Sweet-Syndrom sehr selten medikamentenassoziiert entstehen.

Während beim idiopathischen Sweet-Syndrom eine klare Häufung beim weiblichen Geschlecht nachweisbar ist, besteht bei malignen Grunderkrankungen keine Geschlechterbevorzugung. Bei einer Fanconi-Anämie handelt es sich um eine sehr seltene, genetisch bedingte aplastische Anämie, die mit verschiedenen Fehlbildungen assoziiert sein kann. Beobachtet werden dabei Wachstumsverzögerungen, ein auffällig kleiner Kopfumfang, verschiedene Arten von Skelettanomalien, Fehlbildungen der Nieren, Harnleiter und des Magen-Darmtraktes, Hautanomalien (Pigmentstörungen, „Café-au-lait“-Flecken), Schwerhörigkeit oder auch Herzfehler (Deutsche Fanconi-Anämie-Hilfe e.V.). Das Auftreten eines Sweet-Syndroms bei Fanconi-Anämie, also eines „prämaligen“ Zustands im Gegensatz zu einer voll ausgeprägten Leukämie, wurde erstmals 1989 von Baron et al. anhand von 3 Patienten im Alter von 7, 12 und 25 Jahren beschrieben [1]. Zwei der 3 Patienten zeigten dabei extrakutane Manifestationen, dies war ebenso bei einem 8-jährigen Patienten mit Fanconi-Anämie der Fall, der von McDermott et al. beschrieben wurde [1,3].

Mittlerweile sind unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder des Sweet-Syndroms bekannt. Ein Abweichen von dem durch Sweet 1964 erstmals als schmerzhafte, teils pseudovesikulöse erythematöse Plaques beschriebenen klinischen Bildes scheint

Tab. 1 Diagnostische Kriterien nach Su und Liu, modifiziert nach von den Driesch [2]

Hauptkriterien
– abrupter Beginn mit schmerzhaften erythematösen Plaques oder Knoten
– histopathologisch dichtes neutrophiles Infiltrat in der Dermis ohne Hinweise auf eine leukozytoklastische Vasculitis
Nebenkriterien
– vorausgegangener Infekt (respiratorisch, gastrointestinal oder nach Impfung) oder
– Assoziation mit einer malignen bzw. entzündlichen Erkrankung oder mit einer Schwangerschaft
– begleitet von Perioden von AZ-Verschlechterung und Fieber > 38 °C
– Laborparameter (3 von 4): BSG > 20 mm/h, positives CRP, Leukozytose > 8000, Neutrophile > 70 %
– gutes Ansprechen auf eine Therapie mit systemischen Steroiden oder mit Kaliumiodid
Diagnose: beide Hauptkriterien und 2 von 4 Nebenkriterien

Tab. 2 Therapieoptionen beim Sweet-Syndrom

Methylprednisolon 0,5 – 1,5 mg/kg KG
Kaliumjodid
Colchizin
Dapson
Ciclosporin
Indometacin, Naproxen
Doxyzyclin
TNF-alpha-blockierende Biologicals

Tab. 3 Formen des Auftretens beim Sweet-Syndrom und deren Häufigkeit [2]

1. Klassischer oder idiopathischer Typ (71 %)	respiratorische oder Magen-Darm-erkrankungen
2. Paraneoplastischer Typ (11 %)	hämatologische Erkrankungen (ALM, Lymphome) und solide Tumoren
3. Parainflammatorischer Typ (16 %)	z. B. M. Crohn, Colitis ulcerosa, chronische rheumatoide Arthritis, Hashimoto- Thyreoiditis, Sjögren Syndrom, Yersiniose, Cholecystitis, Pyelonephritis, vulvovaginale Infektionen, Tonsillitis, Otitis media
4. Schwangerschafts-assoziierter Typ (2 %)	
5. selten: medikamenten-assoziert	vor allem G-CSF

insbesondere im Zusammenhang mit paraneoplastischen Erkrankungen gehäuft vorzukommen [4,5].

Vor allem eine zugrunde liegende hämatologische Erkrankung geht Fallberichten zufolge gehäuft mit großflächigen bullösen, ulzerierenden und pustulösen Hautveränderungen einher und kann einen schwerwiegenderen Verlauf mit starker Rezidivneigung ankündigen.

Anhand der gängigen Kriterien lässt sich unser Patient eindeutig dem Sweet-Syndrom zuordnen (Tab. 1, [6]). Im histologischen Präparat ausgeprägte disseminierte Neutrophilie im Corium ohne Vorliegen einer Vasculitis. Auch das ungewöhnliche klinische Bild mit pustulösen und bullösen Hautveränderungen zeigt

sich bei zugrunde liegender hämatologischer Erkrankung passend.

Weiterhin typisch waren das komplett fehlende Ansprechen auf eine breit gefächerte antibiotische Therapie und die rasche Verbesserung von Hautbefund und Allgemeinzustand nach Beginn der systemischen Steroide. Auch die erhöhten Entzündungsparameter wie BSG und CRP sowie die mehrfach sterilen Abstrichergebnisse und das Vorliegen einer Erkrankung aus dem hämatologischen Formenkreis entsprechen den Diagnosekriterien.

Die fehlende Leukozytose und starke Vermehrung der neutrophilen Granulozyten kann im Rahmen der Grunderkrankung erklärt werden, in retrospektiven Studien wird auch über verminderte Neutrophilie in Zusammenhang mit zugrunde liegenden Tumorerkrankungen berichtet [4, 7].

Auch zu den erhöhten Leberwerten finden sich mehrere Korrelate in der Literatur. Hierbei zeigen sich diese Veränderungen üblicherweise als schnell rückläufig unter Therapie [6, 8].

Erfreulicherweise zeigte sich bei unserem Patienten derzeit kein Anhalt für das Vorliegen eines ursächlichen Tumorgeschehens auf dem Boden der Fanconi-Anämie. Bei deutlich erhöhtem Malignomrisiko muss aber auch weiterhin in regelmäßigen Abständen ein Tumorscreening durchgeführt werden.

Goldstandard der Therapie sind die systemischen Steroide, auf die auch unser Patient eine rasche Verbesserung von Allgemeinzustand und Hautveränderungen zeigte. Unser Patient berichtete jedoch in der ambulanten Nachbeobachtung mehrfach über das Auftreten eines Rezidivs beim Versuch, die oralen Kortikosteroide komplett abzusetzen. Auch nach 12 Monaten Follow-up ist noch eine Erhaltungsdosis von 4 mg erforderlich. Angesichts der Fanconi-Anämie haben wir von alternativen Medikationen wie Dapson oder Ciclosporin A abgesehen. Eine Übersicht über weitere Therapieoptionen fasst **Tab. 2** zusammen.

Abstract

Atypical Sweet's Syndrome in a Patient with Fanconi Anemia



Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) represents an acute disease resulting in the occurrence of painful erythematous plaques accompanied by general malaise and fever. Etiology and pathogenesis are almost unclear. Together with haematological diseases and autoimmune bowel diseases a variant of Sweet's syndrome called *atypical Sweet's syndrome* has been described. We report such a patient who suffered from Fanconi's anemia.

Literatur

- 1 Baron F, Sybert VP, Andrews RG. Cutaneous and extracutaneous neutrophilic infiltrates (Sweet syndrome) in three patients with Fanconi anemia. *J Pediatr* 1989 Nov ; 115: 726–729
- 2 von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994 Oct ; 31: 535–556
- 3 McDermott MB, Corbally MT, O'Marcaigh AS. Extracutaneous Sweet syndrome involving the gastrointestinal tract in a patient with Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001 Jan ; 23: 59–62
- 4 Chan HL, Lee YS, Kuo TT. Sweet's syndrome: clinicopathologic study of eleven cases. *Int J Dermatol* 1994 Jun ; 33: 425–432
- 5 Dereure O, Guillot B, Barnéon G, Zabarino P, Guilhaud JJ. Dermatoses aiguës fébriles à neutrophiles et hémopathies malignes: Présentation d'un nouveau cas bulleux et revue de la littérature. *Ann Dermatol Venerol* 1988; 115: 689–701
- 6 von den Driesch P, Schlegel R, Kiesewetter F, Hornstein OP. Sweet's syndrome: Clinical Spectrum and associated conditions. *Cutis* 1989 Sep; 44: 193–200
- 7 van Kamp H, van den Berg E, Timens W, Kraaijenbrink RA, Halie MR, Daenen SM. Sweet's syndrome in myeloid malignancy: a report of two cases. *Br J Haematol* 1994 Feb ; 86: 415–417
- 8 Kemmett D, Hunter JA. Sweet's syndrome: a clinicopathologic review of twenty-nine cases. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Sep; 23: 503–507
- 9 Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007 Jul 26; 2: 34