

## Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuk Hastada G-CSF Kullanımına Bağlı Sweet Sendromu: Olgu Sunumu

Ayşen Türedi Yıldırım ©  
Hüseyin Gülen ©  
Yeşim Yiğit ©  
Peyker Temiz ©

### Sweet Syndrome due to G-CSF Use in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Case Report

#### Öz

Sweet sendromu ateş, artralji, nötrofilik lökositöz ve daha çok yüzde ve üst ekstremitelerde ortaya çıkan ağrılı eritematöz plaklar ve bu lezyon bölgelerinde dermiste yoğun nötrofilik infiltrasyon ile karakterize nadir görülen bir deri hastalığıdır.

Akut lenfoblastik lösemi tanısıyla tedavisi devam eden dokuz yaşında kız hasta yüksek ateş nedeni ile yatırıldı. Febril nötropeniye yönelik empirik geniş spektrumlu antibiyotik ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavileri başlandı. İzleminde antifungal tedavi eklenmesine rağmen, ateş yüksekliği kontrol altına alınamadı. G-CSF tedavisinin 14. gününde bacaklarda ortaya çıkan kırmızı, ağrılı döküntülerin biyopsisi sonucu Sweet sendromu ile uyumlu geldi. G-CSF tedavisi kesilerek intravenöz steroid başlanan olguda ateş kontrol altına alındı ve döküntüler kayboldu.

Uzun süre G-CSF kullanan ve uygun antibiyotik ve antifungallere rağmen, ateşi kontrol altına alınamayan febril nötropenili hastalarda, eritematöz döküntüler geliştiğinde, Sweet sendromu akılda bulundurulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Akut lenfoblastik lösemi, Sweet sendromu, G-CSF, febril nötropeni

#### ABSTRACT

Sweet syndrome is a rarely seen disease characterized with fever, arthralgia, neutrophilic leukocytosis and painful erythematous plaques, and dense neutrophilic infiltration in dermis at lesion sites which occur mostly on the face and upper extremities.

A nine-year-old girl with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia was admitted to the hospital with high fever. Empirical broad spectrum antibiotic and granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) treatments were initiated for febrile neutropenia. Although antifungal therapy was added to the treatment during follow-up, hyperfebrile state could not be resolved. On the 14<sup>th</sup> day of G-CSF treatment, the result of the skin biopsy performed from red, painful eruptions seen on the legs was compatible with Sweet syndrome. G-CSF treatment was discontinued and intravenous steroids were started with resultant control of fever, and resolution of the rash.

Sweet syndrome should be kept in mind when erythematous rashes develop in patients with febrile neutropenia who have been using G-CSF for a long time and who have not been able to control their fever despite appropriate antibiotics and antifungals.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia, Sweet syndrome, G-CSF, febrile neutropenia

Alındığı tarih: 20.04.2019  
Kabul tarihi: 20.05.2019  
Online Yayın tarihi: 06.12.2019

**Ayşen Türedi Yıldırım**  
Manisa Celal Bayar Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Hastanesi  
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,  
45030 Manisa - Türkiye  
✉ aysen\_turedi@hotmail.com  
ORCID: 0000-0002-4451-5108

**H. Gülen** 0000-0002-5374-4957  
**Y. Yiğit** 0000-0002-0255-1266  
Manisa Celal Bayar Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,  
Manisa, Türkiye

**P. Temiz** 0000-0001-6308-0157  
Manisa Celal Bayar Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Patoloji Anabilim Dalı,  
Manisa, Türkiye



## GİRİŞ

Sweet Sendromu (SS) ilk kez 1964 yılında Dr. Robert Douglas Sweet tarafından akut febril nötro-peni bir dermatoz olarak tanımlanmıştır. Tekrarlayıcı, ağrılı plak oluşturan inflamatuvar papüller, ateş, periferik kanda lökositöz ve dermal nötrofilik infiltratlar ile karakterizedir. Genellikle 30-50 yaşları arasında ortaya çıkar. Malignitelerle ilişkili, idiyopatik ve ilaçlarla ilişkili olmak üzere üç tipi vardır. İdyopatik ve ilaçlarla ilişkili olan SS kadınlarda daha fazla görülür. Maligniteye eşlik eden SS olgularında çoğunlukla atipik deri belirtileri mevcuttur <sup>(1)</sup>. Burada akut lenfositik lösemi (ALL)'li dokuz yaş kız hastada granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanımının tetiklediği bir SS olgusu sunulmaktadır.

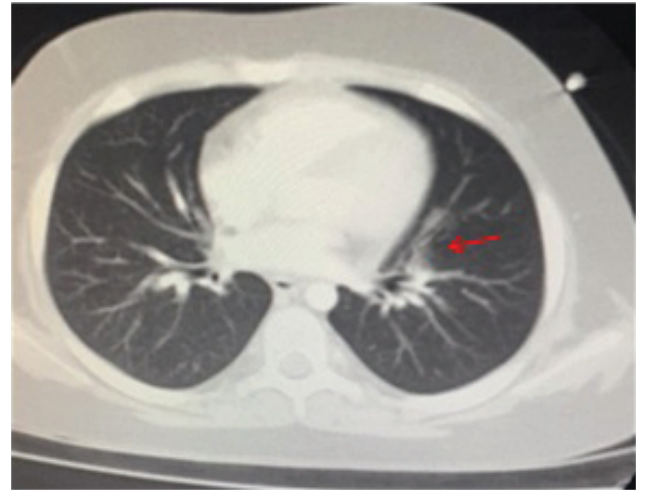
## OLGU SUNUMU

Akut lenfoblastik lösemi tanısı ile izlenen dokuz yaşındaki kız hastaya, ALL BFM-2009 kemoterapi protokolü, protokol II, faz I tedavisinin 29. günü tedavisinden (vinkristin 2 mg/m<sup>2</sup>, doxorubisin 30 mg/m<sup>2</sup>) üç gün sonra, ağır nötropeni saptanması üzerine (Kesin nötrofil sayısı:120/mm<sup>3</sup>) 5 mcg/kg G-CSF başlandı. G-CSF tedavisinin dördüncü gününde ateş ve öksürük ortaya çıktı. Fizik muayenesinde, ağız içinde yaygın mukozit, akciğer oskültasyonunda, bilateral ince raller ve ronküs ile hepatomegali (kot altında 3 cm ele geliyordu) saptandı. Akciğer grafisinde özellik olmayan hastanın kültürleri alınarak, meropenem, amikasin, teikoplanin ve klaritromisin tedavisi başlandı. Febril nötropeninin devam etmesi üzerine tedavinin beşinci gününde lipozomal amfoterisin-B tedaviye eklendi. Kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmadı. Antibiyotik tedavisinin ikinci haftasında hala ateşi olan olguda, sağ kot kavsi ve midklavikuler hattın kesiştiği noktada, cilt altında yaklaşık 2 cm ağrılı, düzgün sınırlı kitle palpe edildi. Ultrasonografik değerlendirmede karın ön duvarında kas içinde bilobe görünümde yaklaşık 12x11 mm'lik heterojen hipokoik periferik ve santral vaskülarite saptanan solid lezyon olarak saptandı. Kitle ile eşzamanlı alt ekstremitelerde yaklaşık 0,5x1 cm boyutta, belirgin makulopapüler, kırmızı, hassas, basmakla solmayan,

palpabl, eritematöz 5-6 adet döküntü (Resim 1) ve üst ekstremitelerde aynı karakterde, yaklaşık 2-3 adet eritematöz döküntü ortaya çıktı. Ateş yüksekliğinin ve akciğer oskültasyon bulgularının sebat etmesi nedeniyle çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) solda perihiler alanda buzlu cam görünümü saptandı (Resim 2). Batın BT'sinde safra kesesinde hidrops ve karın ön duvarında kas içerisinde 1x1cm kitle saptandı (Resim 3). Döküntülerden beş gün

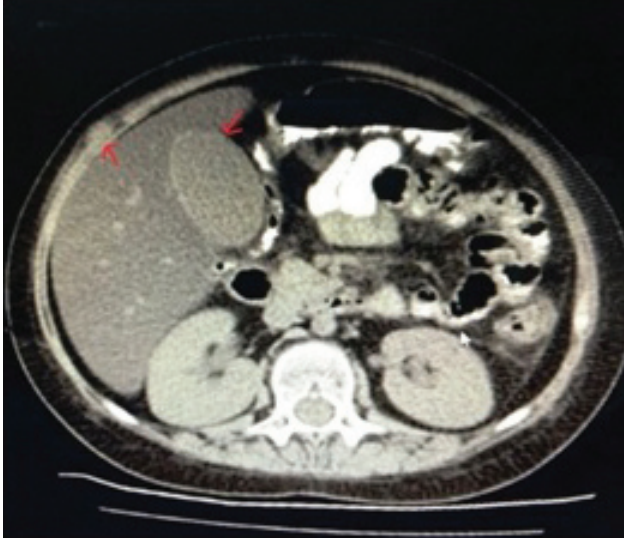


Resim 1. Alt ekstremitelerde eritematöz plaklar.

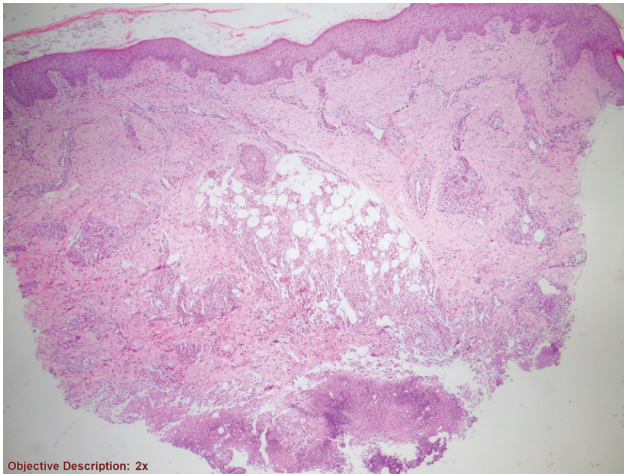


Resim 2. Sol perihiler alanda lokal buzlu cam görünümü.

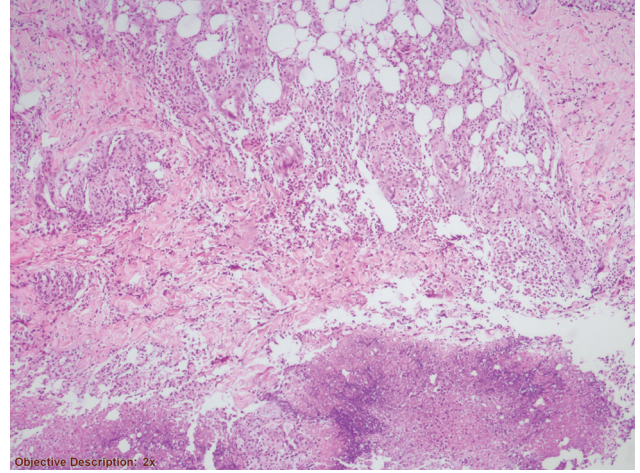
sonra sağ ayak bileğinde ortaya çıkan ağrı, hassasiyet ve şişliğin yumuşak doku USG sinde sıvı koleksiyonuna bağlı olduğu belirlendi. Antibiyotik tedavisinin 20. G-CSF tedavisinin 24. gününde hastanın cilt lezyonu biyopsisinde, yüzeyde ortokeratoz, hafif akantotik epidermis altında dermal damarlarda endotelial belirginleşme, dermiste kollagen lifleri arasında saçılmış nötrofil ve histiositler izlendi. Subkutan yağ dokuda yağ lobulunu tutan, baskın olarak nötrofillerden oluşan yoğun yangısal infiltrasyon ve derin alanlarda nekroz görüldü. PAS ve Gomorinin gümüş boyasıyla spesifik mikroorganizma saptanmadı. Bulgular derin sweet sendromu (nekrotizan sweet



Resim 3. Batın BT de cilt altı kitle ve hidropik safra kesesi.



Resim 4. Dermiste kollagen lifleri arasında saçılmış nötrofil ve histiositler (HE,x20)



Resim 5. Subkutan yağ dokuda yağ lobülünü tutan, baskın olarak nötrofillerden oluşan yoğun yangısal infiltrasyon ve derin alanlarda nekroz (HE,x40)

sendromu) ile uyumlu bulundu (Resim 4-5). Hastanın G-CSF tedavisi kesilerek intravenöz steroid tedavisi (40 mg/gün metilprednizolon) başlandı. Tedavinin ilk üç günü içinde cilt lezyonlarında, solunum bulgularında ve ateşinde gerileme oldu. Bir hafta sonra karın cildindeki nodüler lezyon tamamen kayboldu. Steroid tedavisi bir haftanın sonunda kesildi. Lezyonlarda rekürrens gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Patogenezi halen tam olarak bilinmeyen SS, ağrılı plaklar oluşturan dermal nötrofilik infiltrasyon, ateş yüksekliği, lökositoz ile karakterize ve tekrarlayıcı olabilen bir tablodur. Son yıllarda sitokinlerin, özellikle İnterlökin-1 (IL-1)'in fazla salgılanmasının patogenezi rolü olduğu düşünülmektedir<sup>(1,2)</sup>. İnterlökin-1, keratinositler, endotel hücreleri ve fibroblastlardan granülosit monosit koloni stimule edici faktör (GM-CSF) üretimini arttırmakta ve bu da nötrofil infiltrasyonuna neden olmaktadır. Hematolojik hastalıklarda sitokin salınımının deriyi infiltre eden malign hücrelerden kaynaklanabileceği ya da primer tümörden salınarak bir tür paraneoplastik sendroma yolaçabileceği de öne sürülmektedir<sup>(1,3)</sup>. Olgumuzdaki SS'nun ALL zemininde, ancak primer kanser veya paraneoplastik sendrom sonucu değil, G-CSF kullanımına sekonder geliştiği düşünülmüştür.

Tipik cilt lezyonları yüz, boyun, göğüs üst kısmı,

sırt ve ekstremitelerde yerleşen ağrılı, keskin kenarlı eritematöz plaklardır. Kanser ile ilişkili SS olgularında bül, ülser gibi atipik lezyonlar ve oral mukoza tutulumu gözlenebilir. Sık olmamakla birlikte, baş ağrısı, artralji, miyalji, halsizlik semptomlarıyla birlikte konjunktivit, episklerit, kemik, akciğer, böbrek, santral sinir sistemi, karaciğer ve kemik tutulumları izlenebilir <sup>(1)</sup>. Özellikle hematolojik maliy nitelerde atipik lezyonlar ile birlikte kronikleşmeye eğilim sık görülür <sup>(4)</sup>. Hastamızda artralji ve akciğer tutulumu mevcuttu.

Sweet sendromunda lökositoz (nötrofili), sedimentasyon yüksekliği ve pozitif C reaktif protein sık görülen laboratuvar anormallikleridir. Kanser ile ilişkili SS'da anemi, trombositopeni ve lökopeni izlenebilir <sup>(1-4)</sup>. Özellikle hematolojik kanserli hastalarda lökositoz bulunmayabilir <sup>(5)</sup>. Olgumuzda lökositoz ve nötrofili yoktu. Ancak, ağır nötropeni olması nedeniyle G-CSF almaktaydı. Sweet sendromunun patogenezinde sitokinlerden özellikle IL-1, IL8, G-CSF ve GM-CSF'nin rolü olduğu bilinmektedir. G-CSF nötrofillerin üretimini, aktivasyonu, olgunlaşması ve kemotaksisini uyarır <sup>(6)</sup>. G-CSF uygulanması ile klinik arasındaki zaman üç gün ile bir hafta arasında değişmektedir <sup>(6,7)</sup>. Hastamızda G-CSF uygulamasının dördüncü gününde solunum bulguları ve ateş ile başlayan klinik tabloyu, iki hafta sonra karın cildinde nodüler lezyon, döküntü ve artralji izledi. Sweet sendromu tanısı için major ve minor kriterler kullanılmaktadır (Tablo 1). Klasik SS'nda her iki major kriter ve dört minor kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir <sup>(1)</sup>. Olgumuz tanı için gerekli olan eritematoz döküntüler ve SS ile

uyumlu biopsi bulguları ile iki major kriteri, hematolojik maliy nite varlığı, 38°C'yi gecen ateş ve steroid tedavisine hızlı yanıt bulunması ile de üç minör kriteri karşılıyordu. Sweet sendromunun biopsi bulguları major kriterler arasındadır. Bu nedenle hem doğru tanı koyabilmek hem de tanıyı hızlandırabilmek için, patalog ile hastada düşünülen ön tanılar kesinlikle paylaşılmalıdır.

Sweet sendromunun tedavisinde ilk planda steroidler kullanılmaktadır. Tekrarlayan olgularda uzun süreli düşük doz steroid tedavisi gerekebilir <sup>(4)</sup>. Dirençli hastalarda potasyum iyodür, kolşisin, dapsone, doksisisiklin, klofazimin, klorambusil, aspirin, indometazin ve siklosporin diğer tedavi seçenekleridir <sup>(1,4)</sup>. G-CSF ilişkili SS'da ateş ve cilt lezyonları genellikle ilacın kesilmesinden sonra bile gerileyebilmektedir <sup>(8)</sup>. Hastamızda G-CSF kesilerek steroid tedavisi başlandıktan sonra ilk gün ateş yüksekliği kaybolmuş ve üçüncü gününde artralji ve döküntüleri gerilemiş, birinci hafta sonunda da karın cildindeki nodüler lezyon kaybolmuştur. G-CSF alan febril nötropenili kanser hastalarında, antibiyotiklere yanıtız ateş yüksekliği yanısıra cilt lezyonları ve hatta iç organ tutulumları da eşlik ediyorsa ayırıcı tanıda bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar yanı sıra SS da kesinlikle düşünülmelidir.

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.

**Hasta Onamı:** Alınmıştır.

**Conflict of Interest:** None.

**Informed Consent:** Acquired.

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

**Majör 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 diğer kanserler, inflamatuvar hastalıklar ve gebelikle birliktelik, öncesinde üst solunum yolu veya gastrointestinal enfeksiyon ya da aşılama hikayesi
- 3-Sistemik kortikosteroid veya potasyum iyodür tedavisine hızlı yanıt
- 4-Anormal laboratuvar bulguları (dört bulgudan üçünün olması; sedimentasyon>20 mm/saat, CRP pozitifliği, Lökosit>8000/mm<sup>3</sup> MNS>%70)

**KAYNAKLAR**

1. Akı T, Karıncaoğlu Y, Özcan H, Seyhan ME, Kalaycı B, Karadağ N. Büllöz lezyonların eşlik ettiği idiyopatik Sweet sendromu: Olgu tartışması. Journal of Inonu University Medical Faculty. 2010;11(4):255-8.
2. Bilgili SG, Karadağ AS, Çalka Ö, Bayram İ. Sweet sendromu: 31 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. Türk Derm. 2013;47:33-8. <https://doi.org/10.4274/turkderm.98470>
3. Stevens GJ, Yutronic HJ, Pizarro OJ, Velozo PL. Sweet Syndrome in Pediatrics. A case report. Rev Chil Pediatr. 2018;89(4):511-5.
4. Evans AE, Sabroe RA, Liddell K. Lymphocytic infiltrates as a presenting feature of Sweet's syndrome with myelodysplasia and response to cyclophosphamide. Br J Dermatol.

- 2002;146:1087-90.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04701.x>
5. Tan E, Yosipovitch G, Giam YC. Bullous Sweet's syndrome associated with acute hepatitis B infection: a new association. *Br J Dermatol.* 2000;143:892-918.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03810.x>
  6. Arbetter KR, Hubbard KW, Markovic SN, Gibson LE, Phyliky RL. Case of granulocyte colony-stimulating factor-induced Sweet's syndrome. *Am J Hematol.* 1999;61:126-9.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(199906\)61:2<126::AID-AJH9>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199906)61:2<126::AID-AJH9>3.0.CO;2-8)
  7. Draper BK, Robbins JB, Stricklin GP. Bullous Sweet's syndrome in congenital neutropenia: association with pegfilgrastim. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:901-5.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.12.028>
  8. Nelis S, Azerad MA, Drowart A, Lewalle P, Efira A. Sweet's syndrome induced by pegfilgrastim during a myelodysplastic syndrome AREB2: A case report *Rev Med Interne.* 2019;40(4):258-61.  
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.11.007>