

Sweet Sendromunun Eşlik Ettiği Juvenil Myelomonositer Lösemili Bir Olgu

A CASE REPORT OF JUVENILE MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA PRESENTING WITH SWEET'S SYNDROME

Dr. Serap KARAMAN, Dr. Tiraje CELKAN , Dr. İsa ÖZYILMAZ, Dr. Alp ÖZKAN, Dr. Hilmi APAK, Dr. Yıldız CAMCIOĞLU, Dr. İnci YILDIZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalları

ÖZET

Cilt bir çok hastalığın ilk bulgularını verdiği bir sistemdir. Döküntü ayırıcı tanısı nitelikli ve hızlı olarak yapılsa önemli hastalıkların çoğu çok erken evrelerde tanınabilir. Bir çeşit nötrofilik dermatoz (Sweet Sendromu) döküntüsü nedeni ile 8 ay boyunca takip edilen belirgin hepatosplenomegali ve sitopenisi, döküntülerinden sonra ortaya çıkan Juvenil kronik myelomonositer lösemi (JMML) li bir olgu sunulmuştur. Döküntü ve malignansi ilişkisi vurgulanarak, çocukluk çağında nadir görülen ve düşünülmediğinde tanı konulamayan miyelodisplazi grubu hastalıklara dikkat çekilmek istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sweet sendromu, JMML, malignansi

SUMMARY

Many disease's first clues could be detected in dermis. If skin lesions are immediately resulted with prompt medical consultation, many skin conditions in children could be diagnosed during early periods. Herein a boy with Juvenile chronic myelomonositer leukemia (JMML), followed-up as Sweet Syndrome for 8 month period, in whom hepatosplenomegaly and cytopenia diagnosed after skin lesions, is presented. Skin lesion and relation with malignancies are overviewed and myelodisplasia which are rarely seen in childhood and hardly diagnosed if the the disease not suspected, are mentioned.

Key Words: Sweet syndrome, JMML, malignancy

GİRİŞ

Sweet sendromu (SS), ilk olarak Robert Douglas Sweet tarafından 1964'te tanımlanan akut febril nötrofilik dermatozdur⁽¹⁾. Bu hastalık özellikle üst ekstremitelerde, baş ve boyunda eritematöz ve ödematöz plak veya nodul ile karakterizedir, sıklıkla ateş, halsizlik ve lökositoz ile birlikte⁽²⁾. Cilt biyopsisindeki en karakteristik bulgu vaskulit olmaksızın orta ve üst dermisin matür nötrofiller ile yoğun infiltrasyonudur. Dolayısıyla biyopside damarlarda fibrinoid nekroz, damar duvarının hücreli infiltrasyonu ve eritrosit ekstrasvazasyonu bulunmamaktadır^(3,4). Sweet sendromunun nedeni bilinmemektedir ve vakaların çoğunluğu idiyopatik olarak ortaya çıkmaktadır. Vakaların bir kısmı enfeksiyonlar, aşılar, otoimmün hastalıklar ve neoplastik hastalıklar ile ilişkilidir⁽⁵⁻⁸⁾. Hastaların %

20'si malignansilerle birlikte ve % 85'inden fazlasında hematolojik neoplaziler, bunların da çoğunluğunda akut myeloid lösemi bulunmaktadır^(9,10).

Juvenil myelomonositer lösemi (JMML), çocukluk çağında görülen kronik lösemilerin miyelodisplazi (MDS) grubu içinde gruplandırılarak incelenen bir tipidir⁽¹¹⁾. Hastalık fizyopatolojisinde kök hücrelerin GM-CSF denilen hematopoietik büyüme faktörlerine aşırı duyarlılığı gösterilmiştir. Artmış monosit-makrofaj sistem hücrelerinden salınan TNF ve IL 1 ise normal hemapoezi baskılayıp malign monositlerin artışına neden olur. Bu bir kısır döngü içinde artarak devam eder. Olgular genellikle 2 yaşından küçüktür. Klinik olarak döküntü, lenfadenopati, splenomegali, kanama ve enfeksiyona sık olarak rastlanır. Erkekler daha sık olarak etkilenirler. Laboratuvar olarak lökositoz,

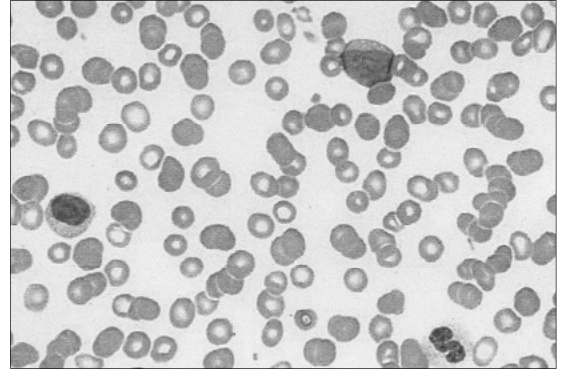


Resim 1. Sweet sendromu tanılı olgunun cilt döküntüleri

monositoz (çoğunlukla $>5000/\text{mm}^3$), kemik iliği ve periferik kanda az sayıda blast varlığı, artmış HbF, artmış immunglobulin ve B 12 vitamin düzeyi saptanır. MDS ayırıcı tanısında monositoz varlığı önemli bir bulgudur⁽¹¹⁾. Olguların % 70'inde genetik anomali saptanmaz. % 15-20 olguda monozomi 7 ve % 7 olguda NF 1 saptanır. Biz bu makalede juvenil myelomonositer lösemi (JMML) ile birlikte giden sweet sendromu olgusunu sunarak literatürde de bildirilen birlikteliğe dikkat çekerek konuyu irdelemeyi amaçladık⁽¹²⁻¹⁵⁾.

VAKA

16 aylık erkek hasta, ilk olarak 8 aylıktan her iki dirsek, sırt, gövde ön yüzde eritemli, ödematöz, deriden kabarık cilt lezyonları ve ateş nedeniyle yatırıldığı hastanede cilt biyopsisi incelemesinde yüzeysel ve derin dermiste yoğun nötrofilik infiltrasyon saptanarak Sweet sendromu tanısı konulmuş. Altta yatan malignansiyi inceleme amaçlı aynı dönemde yapılan kemik iliği incelemesinde myeloid-monositoid seri hücrelerinde artış dışında lösemik hücre infiltrasyonuna rastlanmamış. Hastaya 1.5 mg/kg metilprednizolon başlanmış ve cilt bulguları günler içinde gerilemiş. Bu yatışından 2 ay sonra ateş ve benzer cilt döküntüleri nedeniyle tekrar yatırılarak tetkik edilmiş. Tekrarlanan cilt biyopsisi tekrar Sweet sendromu ile uyumlu bulunmuş (Resim 1). Bundan 4 ay sonra ateş, öksürük ve karın şişliği ile kliniğimize başvuran hastanın fizik incelemesinde, mikrolenfadenomegali, karaciğer 8 cm palpabl, dalak 11 cm palpabl, akciğerde yaygın krepitan ralleri saptandı. Cilt lezyonu yoktu. Hb: 5.2 gr/dl, BK: $71400/\text{mm}^3$, trombosit: $13000/\text{mm}^3$, formülünde % 2 bant, % 47 PNL, % 15 lenfosit, % 5 promyelosit, % 4 myelosit, % 6 normoblast, % 21 monosit saptandı (Resim 2). Kanda B12: 1200 pg/ml, HbF: % 9.7 gr/dl bulundu. Ke-

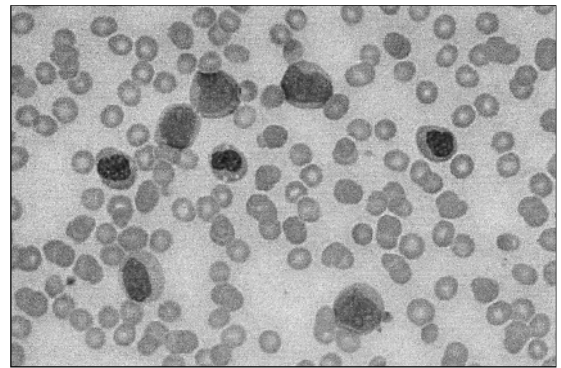


Resim 2. Sweet sendromu tanılı olgunun periferik yayması.

mik iliği incelemesinde hipersellüler, myeloid ve eritroid hafif hiperaktivite, % 4 tipik megaloblast görünümünde mononükleer hücrelerin yanı sıra nüvesi girintili çıkıntılı ve çok dar stoplazmalı immatür mononükleer hücrelerde % 3 oranında izlendi (Resim 3). Myeloid ve eritroid seride disematopoez bulguları mevcuttu. Sitogenetik inceleme sonucunda % 18 Y kromozom monozomisi saptandı. Klinik bulguları, periferik yayma, kemik iliği incelemesi ve yüksek B12 ve HbF düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde juvenil myelomonositer lösemi tanısı kondu ve isotretinin tedavisi başlanması planlandı. Akciğer enfeksiyonu için antibiyoterapi alan, takiplerinde pnömoni tablosu ağırlaşan hastada solunum yetersizliği bulguları gelişti ve yoğun bakıma alındı. Tanı konulduktan bir gün sonra, yatışının 8. günü hasta akciğer yetmezliği tablosunda eksitus oldu.

TARTIŞMA

Sweet sendromu, en sık akut myeloid lösemi daha nadiren de lenfoma, kronik myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi, multipl myeloma, hairy cell lösemi, myelodisplastik sendrom, polisitemi,



Resim 3. Sweet sendromu tanılı olgunun yapılan kemik iliği aspirasyonu.

myelofibrozis ve esansiyel trombositopeni ile birlikte görülebilen nötrofilik dermatoz olarak tanımlanmıştır⁽¹⁶⁻²⁰⁾. İdiyopatik SS'u olan hastaların aksine, malignitelerle birlikte olan SS'lu vakalarda deri bulguları, mukozalar veya diğer deri dışı bölge tutulumu (böbrek, karaciğer ve akciğerler) daha şiddetli olma eğilimindedir ve bu olgularda anemi, trombosit sayı bozuklukları, kan nötrofil sayısında düşüklük ve sık relaps daha fazla görülmektedir⁽²⁾. Lezyonların idiyopatik olmayan formlarında alt ekstremitte tutulumu daha sıktır ve çoğunlukla bayanlarda rastlanılır⁽²⁾.

SS'da patogenez henüz bilinmemektedir. Ancak vücutta bilinmeyen antijenlere karşı T hücrelerine bağımlı hücrel immun cevapla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu immun cevap histosit ve nötrofillerin aktivasyonu ve kemotaksisine neden olan çeşitli sitokinlerin aktivasyonu ve salınımı şeklinde olmaktadır^(2,12).

Diğer nötrofilik dermatozlarla ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Bunlar pyoderma gangrenozum, lökositoklastik vaskulit, eritema multiforme, eritema nodozum ve enfeksiyonlardır^(1,2). Antibiyotiklerin SS'unun klinik belirtilerinin ortaya çıkmasında etkileri yoktur. SS ataklarının seyri değişkendir ve 1-3 ay içinde kendiliğinden düzelebilir. Oral ampirik steroid tedavisi (0.5-1 mg/kg/gün) deri lezyonlarında ve semptomlarda hızlı düzelmeye sağlamaktadır⁽¹⁻⁴⁾. Bizim hastamızda da ilk deri bulguları steroid tedavisi sonrasında hızla gerilemişti. Burda dikkat edilmesi gereken bir nokta steroid tedavisinin hızlı azaltıldığı durumlarda relapsların daha sık görüldüğüdür.

SS % 30 hastada bir veya birden fazla sıklıkla tekrarlayabilir⁽¹⁻⁴⁾. Hematolojik malignensilerle birlikte olan SS'lu hastalarda rekürrensler, altta yatan hastalığın relapsı ile birlikte olabileceği gibi bunun öncesinde de görülebilir⁽⁵⁾. Bizim olgumuz ilk yatırıldığında sadece sweet sendromu tanısı almıştı. O dönemde yapılan kemik iliği incelemeleri sonucunda malignite lehinde bir bulguya rastlanmamıştı. Ancak JMML kan ve kemik iliği bulguları spesifik olmadığı için, eğer tanı düşünülerek destekleyici kan parametreleri istenmezse tanı konulması güç olan bir hastalıktır. Nitekim o dönemde de kan tablosunda lökositoz ve monositoz bulunmuştu. Hastamızda ikinci kez cilt bulguları ve ateş tekrarlayınca yapılan incelemelerinde juvenil kronik miyelositer lösemi tanısı kondu. Ancak hasta bu sırada çoğu JMML hastasının kaybına neden olan ağır enfeksiyonla takip edilmekte idi. Olgumuzda ağır akciğer enfeksiyonu tablosu ile kaybedildi.

Sonuç olarak; sweet sendromu bulguları ile ge-

len hastaların uzun dönem takiplerinin yapılması ve relapslar esnasında da malignite açısından tekrar değerlendirilmesi gerektiğini bu olgumuzu sunarak belirtmek istedik.

KAYNAKLAR

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. Br J Dermatol 1964; 74: 349-56.
2. Vance E, Granter S, Skarin A. Sweet's syndrome. J Clin Oncol 1997; 15: 860-1
3. Su WPD, Liu HH. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. Cutis 1986; 37: 167-74.
4. Von der Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) J Am Acad Dermatol 1994; 31: 535-56.
5. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and malignancy. Am J Med 1987; 82: 1220-6
6. Reuss-Borst MA, Pawelec G, Saal JG, et al. Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokines in the pathogenesis of the disease. Br J Haematol 1993; 84: 356-8.
7. Callen JP. Neutrophilic dermatosis. Dermatol Clin 2002; 20: 409-19.
8. Johnson ML, Grimwood RE. Leukocyte colony-stimulating factors: a review of associated neutrophilic dermatoses and vasculitides. Arch Dermatol 1994;130: 77.
9. Hatch ME, Farber SS, Superfon NP, et al. Sweet's syndrome associated with myelogenous leukemia. J Am Osteopath Assoc 1989; 89: 363-70
10. Heer-Sonderhoff AH, Arning M, Wehmeier A, et al. Neutrophilic dermal infiltrates in granulocytopenic patients with acute leukemia. Ann Hematol 1995;71: 257-61.
11. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3th ed. San Diego: Academic Press 2000: 404-6.
12. Avivi I, Rosenbaum H, Levy Y, et al. Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: a review of the literature. Leuk Res 1999; 23: 323-30.
13. Vazquez Garcia J, Almagro Sanchez M, Fonseca Capdevila E. Multiple neutrophilic dermatoses in myelodysplastic syndrome. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 398-401
14. Aractingi S, Bachmeyer C, Dombret H, et al. Simultaneous occurrence of two rare cutaneous markers of poor prognosis in myelodysplastic syndrome: erythema elevatum diutinum and specific lesions. Br J Dermatol 1994; 131: 112-7.
15. Zappasodi P, Corso A, Del Forno C. Sweet's syndrome and myelodysplasia: two entities with a common pathogenetic mechanism? A case report. Haematologica 2000; 85: 868-9.
16. Bello Lopez JL, Fonseca E, Manso F. Sweet's syndrome during the chronic phase of chronic myeloid leukemia Acta Haematol 1990; 84: 207-8
17. Cohen PR, Kurzrock R. Chronic myelogenous leukemia and Sweet syndrome. Am J Hematol 1989; 32: 134-7
18. Gamier C, Gatecos N, Simony J, et al. Sweet's syndrome during blast crisis in chronic myelogenous leukemia. Aktuelle Dermatol 1982; 8: 7-9
19. Visani G, Patrizi AL, Ricci P, et al. Sweet's syndrome: association with accelerated phase of chronic myeloid leukemia. Acta Haematol 1989; 79: 207-10.
20. Gonzales-Castro U, Julia A, Pedragosa R, et al. Sweet's syndrome in chronic myelogenous leukemia. Int J Dermatol 1991; 30: 648-50