

Sweet-Syndrom

(K)eine süsse Diagnose

Nadia Schneider, Basil Caduff

Dr. med., Stadtspital Waid, Zürich

Hintergrund

So süss die Diagnose auch klingen mag, so schwierig ist sie meist auch zu stellen. Beim Sweet-Syndrom handelt es sich um ein seltenes, relativ neues, aber klinisch eindrückliches Krankheitsbild. Es äussert sich durch erythematöse, schmerzhafte Plaques, Papeln oder Knoten der Haut, vorzugsweise im Gesicht und an den Extremitäten, verbunden mit einem Status febrilis und einer Leukozytose. Beschrieben wurde es erstmals 1964 durch Robert Douglas Sweet, welcher diese Hautveränderung bei acht Frauen mit gastrointestinalen oder Infekten der oberen Atemwege beschrieb. Seither wurde das Syndrom auch mit verschiedenen anderen Triggern in Verbindung gebracht. Unterschieden werden heute aufgrund ihrer Ätiologie drei Subtypen [1, 2, 3]:

- Klassisches oder idiopathisches Sweet-Syndrom;
- Malignitäts-assoziiertes Sweet-Syndrom;
- Medikamenten-induziertes Sweet-Syndrom.

Fallbericht

Anamnese

Die initiale notfallmässige Zuweisung einer 76-jährigen Patientin durch den Hausarzt erfolgte bei Verdacht auf eine Pyelonephritis bei seit drei Tagen bestehender Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen, abendlichem Fieber bis zu 38 °C, sowie Pollakisurie und Dysurie. Auf der Notfallstation wurde ein Harnwegsinfekt diagnostiziert und eine empirische antibiotische Therapie mit Ceftriaxon intravenös verabreicht. Für den Folgetag wurde eine ambulante klinische und laborchemische Verlaufskontrolle sowie eine weitere Antibiotikaverabreichung geplant. Anlässlich dieser Konsultation berichtete die Patientin immer noch über Fieber bis 39 °C und Pollakisurie. Daneben klagte sie über ein nicht juckendes, grössenprogredientes Exanthem auf den Handinnenflächen, welches bereits seit einigen Tagen bestehe und leicht schmerzhaft sei.

Bezüglich Vorerkrankungen waren bei ihr ein paroxysmales Vorhofflimmern bei einer arteriellen Hypertonie sowie eine Polymyalgia rheumatica bekannt. Letztere wurde bisher mit Kortikosteroiden therapiert, wobei das Prednison in den vergangenen Wochen durch die

Patientin aufgrund der möglichen Langzeitfolgen, ohne Rücksprache mit dem Hausarzt, auf aktuell fünf Milligramm täglich reduziert wurde. Die Beschwerden der Polymyalgie in Form von symmetrischen Nacken- und Schultergürtelschmerzen hätten allerdings seit der Dosisreduktion wieder zugenommen. Wir entschieden uns, die Patientin zur weiteren Diagnostik und Therapie stationär aufzunehmen.

Status

Wir sahen eine 76-jährige kardiopulmonal kompenzierte und aktuell afebrile Patientin in gutem Allgemeinzustand. Bei der körperlichen Untersuchung fanden sich kardiopulmonal, abdominal und neurologisch keine Auffälligkeiten. An der Haut fielen multiple rötlich-violette makulopapulöse, erythematöse, zilscheibenartige, asymmetrisch verteilte, druckempfindliche Läsionen an den Handinnenflächen beidseits (Abb. 1), sowie makulopapulöse, erythematöse und leicht schuppende Makulae an den Streckseiten der Oberarme (Abb. 2) sowie an den Ellbogen und an den lateralen Oberschenkelseiten auf.

Befunde

Der intermittierende Status febrilis persistierte trotz Antibiotikatherapie. Laboranalytisch zeigte sich eine Neutrophilie (13 G/l), ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP; 212 mg/l), sowie eine erhöhte Blutsenkungsreak-



Nadia Schneider



Abbildung 1: Palma manus links der Patientin mit erythematösen, indurierten Plaques mit Randsaum.



Abbildung 2: Brachium links der Patientin mit erythematösen Makulae.

tion (BSR; 60 mm/h). Bei noch unklaren Hautbefunden, jedoch mit der Verdachtsdiagnose eines Sweet-Syndroms, führten wir eine Hautstanzbiopsie einer Läsion am Oberschenkel links durch. Histologisch liess sich fokal ein perivesikuläres, teils neutrophiles Entzündungszellinfiltrat der oberflächlichen Dermis nachweisen, vereinbar mit einem Sweet-Syndrom.

In der Urinkultur fand sich ein Wachstum eines pansensiblen *Escherichia coli*, der weiterhin resistenzgerecht antibiotisch behandelt wurde.

Diagnose, Therapie & Verlauf

In Einklang mit den unten aufgeführten Kriterien diagnostizierten wir ein Sweet-Syndrom, welches mit grosser Wahrscheinlichkeit mit der vorbekannten Polymyalgia rheumatica assoziiert ist und vermutlich aktuell

durch die Steroiddosisreduktion der letzten Wochen ausgelöst wurde. Für ein malignitäts- oder medikamenten-assoziiertes Sweet-Syndrom fanden sich keine Hinweise. Ebenfalls konnten in der Hautbiopsie kein Hinweis auf eine Vaskulitis oder im Differenzialblutbild eine hämatologische Malignität eruiert werden. Auch fand sich klinisch kein Hinweis auf eine Zellulitis.

Im Anschluss an die Diagnosestellung wurde eine Therapie mit hochdosiertem Prednison (1 mg/kg Körpergewicht) per os gestartet.

In der Literatur wird als Erstlinientherapie auch Colchicin oder Kaliumiodid beschrieben. Dapsone, Indometacin und Cyclosporin gelten als Zweitlinientherapie. TNF-alpha-Blocker kommen erst bei einer Therapieresistenz auf diese Substanzen in Frage.

Bereits am zweiten Tag nach Start der Prednisontherapie zeigte sich eine deutliche Regredienz der Hautläsionen und des Fiebers. Die nach der Steroidreduktion wieder aufgetretenen Schultergürtelschmerzen nahmen ebenfalls deutlich ab. Bei Spitalaustritt erhielt die Patientin ein Steroidreduktionsschema mit dem Ziel, das Prednison nach vier bis sechs Wochen auf die tiefste, die Polymyalgia rheumatica kontrollierende Dosis, reduzieren zu können.

Diskussion

Epidemiologie und Ursache

Das Sweet-Syndrom tritt weltweit, vorzugsweise bei Frauen mittleren Alters mit einer Geschlechterverteilung von 4:1 auf. Die genaue Ursache der Erkrankung ist aktuell weiterhin unklar. Vermutet wird eine Hypersensitivitätsreaktion mit Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, assoziiert mit einer Infektion, einer autoimmunen Erkrankung, einer Neoplasie oder Medikamenteneinnahme. Es gilt also die zugrundeliegende Ursache möglichst mit zu therapieren [4, 5].

Klinik und Diagnose

Die Diagnose eines Sweet-Syndroms kann anhand typischer Haupt- und Nebenkriterien [3] gestellt werden (Tab. 1).

Bezüglich der Hautmanifestationen werden in verschiedenen Publikationen [2–5] asymmetrisch verteilte empfindliche, ödematöse Papeln, Plaques oder Knoten beschrieben, welche einige Millimeter bis Zentimeter gross sein können. Die oberen Extremitäten scheinen häufiger betroffen zu sein, wobei sich oftmals im weiteren Verlauf eine Ausbreitung über den Stamm, Kopf, Nacken bis zu den unteren Extremitäten zeigt. Eine enorale Beteiligung tritt selten auf und ist dann häufiger mit einer zugrundeliegenden hämatoonkologi-

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für das Sweet-Syndrom.

Hauptkriterien	
	1. Abruptes Auftreten von schmerzhaften, erythematösen Plaques oder Knoten
	2. Histologisch vorherrschende neutrophile Infiltration der Dermis ohne leukozytoklastische Vaskulitis
Nebenkriterien	
	1. Vorbestehendes Fieber (>38 °C) oder Infektion
	2. Begleitend hämatologische oder viszerale Malignität, entzündliche Erkrankung oder Schwangerschaft ODER oberer Atemwegsinfekt oder gastrointestinale Infektion
	3. Leukozytose (>8 000 Leukozyten, >70% Neutrophile), erhöhte Blutsenkungsreaktion (>20 mm/h), CRP-Erhöhung
	4. Gutes Ansprechen auf systemische Glukokortikoide und nicht auf Antibiotika

Diagnosekriterien zum Sweet-Syndrom: Es müssen zwei Haupt- sowie zwei Nebenkriterien erfüllt sein; Cohen et al. [3]

schen Erkrankung assoziiert. Pruritus wird selten beschrieben. Extrakutane Manifestationen können ebenfalls, wenn auch sehr selten, im Rahmen einer neutrophilen Infiltration auftreten. Betroffene Organe mit entsprechenden durch die entzündlichen Infiltrate ausgelösten Symptomen können Augen, Muskeln, Leber, Knochen, Lunge, Herz, Milz, ZNS oder Gastrointestinaltrakt sein. Bei Verdacht auf ein Sweet-Syndrom werden generell ein komplettes Blutbild mit Leukozytendifferenzierung, CRP, BSR sowie die Kontrolle der Leber- und Nierenwerte mit einer Urinanalyse empfohlen [1, 2, 3].

Einteilung

Beim klassischen oder idiopathischen Sweet-Syndrom, zu welchem die meisten beschriebenen Fälle gezählt werden, geht man davon aus, dass dieses ein bis drei Wochen nach einem meist viralen Infekt des Gastrointestinaltrakts oder der Atemwege oder in der Schwangerschaft auftritt. Betroffen sind häufiger Frauen, typischerweise im Alter zwischen 30 und 50 Jahren. Als sehr seltene Assoziationen sind zudem andere Infektionen wie HIV oder Tuberkulose, aber auch autoimmune Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis, wie der systemische Lupus erythematodes oder die Dermatomyositis, beschrieben [1, 2, 3].

Das malignitäts-assoziierte Sweet-Syndrom wird in Zusammenhang mit vor allem hämatologischen aber auch soliden Tumoren beobachtet. Die akute myeloische Leukämie und die myeloproliferativen Erkrankungen, sowie genitale und gastrointestinale Tumoren (Adenokarzinome) scheinen am häufigsten damit assoziiert zu sein. Möglich ist auch ein Auftreten im

Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms bei noch nicht diagnostizierter Neoplasie [1, 2, 3].

Beim medikamenten-assoziierten Sweet-Syndrom stehen vor allem G-CSF (Granulozyten-Colony Stimulating Factors), All-trans-retinoic-Säure-Proteasom-Inhibitoren, sowie Tyrosinkinase-Inhibitoren in Zusammenhang mit dem Auftreten. Seltener wurden auch Fälle in Assoziation mit der Einnahme von Antibiotika, Antipsychotika, Antiepileptika oder Kontrazeptiva beschrieben [1, 2, 3].

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommen einige rote, rotbraune und rotviolette papulonoduläre Dermatosen in Frage, wobei die meisten nicht mit einem Status febrilis verbunden sind. Dazu gehören das Erythema nodosum (Panniculitis mit Beteiligung der Kapillarwände, allergische Hyperreaktion Typ III), der Lupus perniosis (grobknotige Form der Hautsarkoidose mit vor allem Gesichtsbefall), die normale Form der kutanen Sarkoidose, ein kutaner Lupus erythematodes, die Urtikaria-vaskulitis, ein Hautlymphom und das Kaposi-Sarkom bei einer HIV-Erkrankung. Das familiäre Mittelmeerfieber kann selten mit einem erysipeloiden Hautbefall einhergehen und ein Status febrilis ist praktisch immer vorhanden. Die Familienanamnese und die klassische Polyserositis sind für diese Diagnose meist aber wegweisend.

Aus aktuellem Anlass: Im März 2020 erschien ein Fallbericht über das Auftreten eines atypischen Sweet-Syndroms in Zusammenhang mit Covid-19. Beschrieben wird der Fall einer 61-jährigen Frau, die über eine erythematöse Hautveränderung, orale Ulzerationen und Knotenbildung an der Wange, sowie Fieber, Müdigkeit und Myalgien berichtete. Ein erster Covid-Test war negativ, sodass sie aufgrund des unklaren Fiebers mit Hydroxychloroquin, Azithromycin und Oseltamivir behandelt wurde. In der weiterführenden Diagnostik, zu der unter anderem eine histopathologische Untersuchung der Hautläsionen zählte, konnte ein Sweet-Syndrom festgestellt werden. Der Covid-19-PCR-Test zeigte sich im Verlauf positiv. Bei persistierendem Fieber wurde eine gekoppelte Positronen-Emissionstomografie/Computertomografie (PET-CT) der Lunge durchgeführt, welche eine diffuse, bilaterale Lungparenchyminfiltration zeigte. Dieser Fall ist die erste publizierte Assoziation einer Covid-19-Erkrankung mit einem Sweet-Syndrom.

Disclosure statement

Die Autorin und der Autor haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Dr. med. Nadia Schneider
Waidspital
Tüschelstrasse
CH-8037 Zürich
nadia.schneider[at]
outlook.com

Das Wichtigste für die Praxis

- Beim Sweet-Syndrom handelt es sich um eine neutrophile Dermatose mit erythematösen, schmerzhaften und ödematösen zielscheibenartigen Plaques, Papeln oder Knoten der Haut (vorzugsweise an der oberen Extremität), verbunden mit einem Status febrilis und einer Leukozytose.
- Charakteristischerweise ist das Sweet-Syndrom in erster Linie mit viralen Infekten der Atemwege oder des Gastrointestinaltrakts assoziiert, es tritt aber auch bei Autoimmunerkrankungen, hämatologischen Neoplasien oder im Zusammenhang mit Medikamenten auf.
- Da das Sweet-Syndrom auch als Paraneoplasie auftreten kann, soll auch immer an die Erstmanifestation eines zugrundeliegenden, noch nicht bekannten Tumorleidens gedacht werden.
- Hochdosierte Kortikosteroide sind Mittel der ersten Wahl. Bei Nichtansprechen auf diese Therapie sind differenzialdiagnostisch andere Ursachen der Hautveränderungen zu suchen.

Literatur

- 1 Merola JF. Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. In: UpToDate, Ofori AO, Callen J (eds). UpToDate. Waltham, MA [cited November 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/sweet-syndrome-acute-febrile-neutrophilic-dermatosis-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- 2 Mollaeian A, Roudsari H, Talebi E. Sweet's Syndrome: A Classical Presentation of a Rare Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019 Jan-Dec;7:2324709619895164. 10.1177/232470961989516431845610
- 3 Cohen PR. Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Jul;2(1):34. 10.1186/1750-1172-2-3417655751
- 4 Zheng S, Li S, Tang S, Pan Y, Ding Y, Qiao J, et al. Insights Into the Characteristics of Sweet Syndrome in Patients With and Without Hematologic Malignancy. *Front Med (Lausanne).* 2020 Feb;7:20. 10.3389/fmed.2020.0002032133363
- 5 Rochet NM, Chavan RN, Cappel MA, Wada DA, Gibson LE. Sweet syndrome: clinical presentation, associations, and response to treatment in 77 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Oct;69(4):557–64. 10.1016/j.jaad.2013.06.02323891394
- 6 Khan U, Rizvi H, Ali F, Lebovic D. Sweet syndrome: a painful reality. *BMJ Case Rep.* 2016 Dec;2016:bcr2016217606. 10.1136/bcr-2016-21760628011887
- 7 Taşkın B, Vural S, Altuğ E, Demirkesen C, Kocatürk E, Çelebi İ, et al. Coronavirus 19 presenting with atypical Sweet's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Oct;34(10):e534–5. 10.1111/jdv.1666232452542