

# 以发热、水疱、糜烂及溃疡为特点的Sweet综合征合并血液系统疾病三例报告并文献复习

艾昊 魏旭东 尹青松 汪萍 米瑞华 刘星辰 袁芳芳 陈琳 宋永平

**Sweet's syndrome in association with hematological disease manifested as vesicles, erosion and ulceration: three cases report and literature review** Ai Hao, Wei Xudong, Yin Qingsong, Wang Ping, Mi Ruihua, Liu Xingchen, Yuan Fangfang, Chen Lin, Song Yongping  
Corresponding author: Wei Xudong, Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China. Email:weixudong63@126.com

Sweet综合征是临床上一种不常见、复发性皮肤病,以发热、白细胞升高、疼痛性红色丘疹、结节和斑块样皮损为主要表现,经典皮疹呈疼痛、水肿性红斑,伴边缘假性水疱,活检病理可见真皮水肿伴大量嗜中性粒细胞浸润<sup>[1]</sup>。经典Sweet综合征易诊断,非典型皮疹或以非皮疹为首发症状者诊断则较为困难。25%的Sweet综合征患者合并肿瘤,其中血液系统肿瘤占85%<sup>[2]</sup>。我们近年来收治3例皮疹较特殊的血液病合并Sweet综合征患者,报告如下并复习文献。

### 病例资料

例1,女,43岁,因“右上肢水疱、皮疹伴发热7个月,加重2周”于2010年11月就诊。7个月前,无诱因出现双上肢水疱及全身多处红斑样皮疹伴发热(体温达38℃),至当地医院查血常规:WBC 58.4×10<sup>9</sup>/L,HGB 102 g/L,PLT 87×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞53×10<sup>9</sup>/L,C反应蛋白(CRP)11.5 mg/L,抗核抗体阴性。皮肤活检:真皮层未见异常细胞浸润,内皮细胞轻度肿胀,小血管轻度扩张。考虑软组织感染,予以抗感染及泼尼松30 mg/d,1周后发热好转,皮疹减少。2周前再次出现高热,右上肢水疱,进行性糜烂肿胀。入院查体:体温

38.5℃,浅表淋巴结未触及肿大,中度贫血貌,右上肢可见多处水疱及红斑,部分融合成片。血常规检查:WBC 39.74×10<sup>9</sup>/L,HGB 65 g/L,PLT 37×10<sup>9</sup>/L;肝、肾功能无异常,CRP 60 mg/L,降钙素原(PCT)0.65 μg/L,红细胞沉降率42 mm/h,抗核抗体阴性。骨髓象:增生活跃,原始粒细胞占0.002,红系增生活跃,全片见巨核细胞85个,血小板散在可见;染色体:46,XX,del(11)(q21)[6]/46,XX[4];荧光原位杂交(FISH)分析:20q-、5q-、7q-、+8均阴性;BCR-ABL、AML-ETO、JAK-2融合基因均阴性。入院后予以头孢哌酮钠/舒巴坦钠、去甲万古霉素治疗,1周后仍反复发热且溃烂扩大(图1A),分泌物细菌、真菌培养均阴性;皮肤活检病理:表皮增生,真皮乳头层见大量中性粒细胞及少量淋巴细胞浸润,呈弥漫或沿血管周围浸润,真皮乳头水肿,内皮细胞肿胀,周围小血管轻度扩张(图1B、C)。考虑:①骨髓增生异常综合征-难治性血细胞减少伴多系发育异常(MDS-RCMD);②Sweet综合征。予以去甲万古霉素联合甲泼尼龙(40 mg/d)治疗,1周后患者发热症状明显好转,皮疹逐渐消退,改为口服泼尼松20 mg/d联合司坦唑醇、达那唑、红细胞生成素及输血治疗。4周后皮疹消退,出院后继续服用泼尼松并逐渐减量至停用(总疗程6周),目前患者血象基本稳定,未再出现皮疹。

例2,男,26岁,因“发热伴乏力半月,加重1周”就诊。入院前半个月前无诱因出现发热伴乏力,当地医院查血常规:WBC 1.0×10<sup>9</sup>/L,HGB 59 g/L,PLT 96×10<sup>9</sup>/L,予以抗感染及输血后未好转。入院查体:体温38℃,重度贫血貌,皮肤黏膜无出血及黄染,双肺呼吸音粗,左下肺可闻及散在湿性啰音,心、腹无异常。血常规检查:WBC 0.98×10<sup>9</sup>/L,HGB 65 g/L,PLT 78×10<sup>9</sup>/L;生化检查无异常。骨髓象:增生活跃,粒系占0.212,原始粒细胞占0.066,核质发育不平衡,红系增生极度

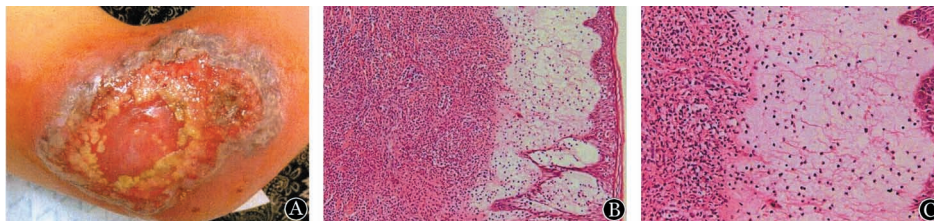


图1 例1皮肤损害表现(A)及活检病理(HE染色,B:×40,C:×100)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.017

基金项目:国家自然科学基金(81170520)

作者单位:450008 郑州,河南省肿瘤医院血液科、郑州大学附属肿瘤医院血液科、河南省血液病研究所

通信作者:魏旭东,Email: weixudong63@126.com

活跃(占0.555),以中晚幼粒为主,可见花型核及碳核红细胞,巨核细胞可见,以颗粒型为主,血小板散在可见;免疫分型:异常细胞占6.8%,表达CD34、CD117、HLA-DR、CD33、CD13、CD7,不表达CD19、CD15、CD11b、CD56,可见52.9%有核红细胞。Flaer测PNH阴性。FISH分析示20q-,5q-,7q-,+8均阴性。染色体核型:46,XY,inv(5)(p13;q23)[10]。BCR-ABL、AML-ETO、JAK-2、MLL融合基因均阴性。胸部CT:双肺多发斑片状影。考虑:①急性髓系白血病M<sub>6</sub>型;②双肺感染。予以哌拉西林他唑巴坦联合伏立康唑片抗感染治疗,同时予以地西他滨联合CAG方案(阿柔比星+阿糖胞苷+G-CSF)化疗1个疗程。2014年7月18日出现发热伴咽轻度充血,扁桃体Ⅱ度肿大,左侧下肢外侧近膝关节处见散在水疱;血常规:WBC 0.68×10<sup>9</sup>/L,HGB 76 g/L,PLT 25×10<sup>9</sup>/L;PCT 1.6 μg/L,CRP 130 mg/L;胸腹CT未见异常,考虑上呼吸道及软组织感染,予以亚胺培南、去甲万古霉素、利奈唑胺及替加环素抗感染治疗,同时局部涂敷阿昔洛韦、多黏菌素软膏,4 d后体温略降低(38℃左右)。皮肤活检病理:表皮增生,真皮乳头层见大量中性粒细胞及少量淋巴细胞浸润伴内皮细胞肿胀,周围小血管轻度扩张。诊断为Sweet综合征合并软组织感染。予以亚胺培南、去甲万古霉素及甲泼尼龙(40 mg/d)治疗,10 d后症状明显好转,改为口服泼尼松20 mg/d治疗,2周后皮疹消退,逐渐减量至停用(总疗程4周)。

例3,男,27岁,因“发热伴口腔溃疡1个月,加重10 d”于2015年10月就诊。1个月前,无诱因出现发热伴口腔黏膜溃烂,至当地医院,血常规检查:WBC 3.0×10<sup>9</sup>/L,HGB 76 g/L,PLT 75×10<sup>9</sup>/L,生化检查无异常,骨髓象未见明显异常。予以抗感染及输血后未见好转。入院查体:体温38.9℃,中度贫血貌,皮肤黏膜无出血及黄染,右侧颈部及腋窝可触及肿大淋巴结,左侧颊部可见溃疡面,周边充血,表面覆盖白膜,双肺呼吸音粗,左下肺可闻及散在湿性啰音,右侧上肢及颈部肿胀,轻度压痛伴充血,皮温高于对侧,心、腹一般检查无异常。血常规检查:WBC 1.65×10<sup>9</sup>/L,HGB 65 g/L,PLT 54×10<sup>9</sup>/L;PCT 8.82 μg/L,CRP 249 mg/L;D-二聚体4.7 μg/L,凝血酶原时间15.8 s,APTT 47.5 s,纤维蛋白原2.1 g/L;生化检查:肝、肾功能无异常;骨髓象:未见明显病态造血,全片可见31个巨核细胞,以颗粒型为主,血小板散在少见,免疫分型未见异常,BCR-ABL、AML-ETO、JAK-2、MLL融合基因均阴性;FISH分析示+8阳性;染色体核型:47,XY,+8[10];胸部CT:左肺下叶散在“斑片”影伴少量胸腔积液。诊断:

①MDS-RCMD;②肺感染;③上肢静脉血栓伴感染;④口腔念珠菌病。予以头孢哌酮/舒巴坦联合替加环素、氟康唑、低分子肝素钙及甲泼尼龙治疗,2周后上肢及颈部肿胀消退,口腔溃疡略好转,但左侧腹壁出现密集水疱(图2A)。皮肤活检病理:(腹壁)表皮增生,真皮乳头层见大量中性粒细胞及少量淋巴细胞浸润,真皮乳头水肿,内皮细胞肿胀,周围小血管轻度扩张(图2B、C)。给予替加环素联合甲泼尼龙40 mg/d治疗,同时口服CsA 180 mg/d。1周后发热症状明显好转,溃烂皮疹处结痂,周边水肿消退,口腔溃疡愈合。目前以口服泼尼松20 mg/d联合CsA治疗,皮疹逐渐消退。

## 讨 论

Sweet综合征是一种重症疾病,临床上单纯累及皮肤及特征性皮疹诊断不困难<sup>[1]</sup>。诊断需满足两个主要标准和两条次要标准<sup>[3-4]</sup>。主要标准:①突发疼痛性红斑结节,偶有水疱、脓疱或大疱;②病理:真皮嗜中性粒细胞浸润,无白细胞碎裂性血管炎。次要标准:①发病前非特异性呼吸道或胃肠道感染,注射疫苗,相关炎症性疾病,肿瘤,妊娠;②体温高于38℃;③实验室指标:红细胞沉降率>20 mm/h,WBC>8×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞>70%,CRP阳性;④糖皮质激素或碘化钾治疗效果佳。

Sweet综合征病因不明,目前临床分为经典型、药物诱导型和肿瘤相关型<sup>[4]</sup>。药物诱导型存在用药史,且与临床表现存在时间相关性,停药后迅速缓解<sup>[5]</sup>。本组3例患者皮疹发生均与用药无关。肿瘤相关性Sweet综合征可以作为副肿瘤综合征出现于肿瘤患者,或在皮肤表现后发现肿瘤。25%的Sweet综合征患者合并肿瘤,其中85%为血液肿瘤(急性髓系白血病最常见,其次为淋巴瘤、MDS等)<sup>[6-7]</sup>。3例患者经骨髓细胞形态学、流式细胞学、分子生物学及细胞遗传学分析等综合评估存在血液系统疾病,其中例1及例3确诊为MDS,例2确诊为急性髓系白血病M<sub>6</sub>型。例1发病初即存在皮肤表现,例2及例3的皮肤损害伴随疾病进展而出现。据诊断标准,3例均可确诊为Sweet综合征。

Sweet综合征患者的典型皮疹为突然发作、有触痛、紫红色丘疹或结节,对称分布,好发于上肢、面部和颈部,皮损呈透明水疱样外观,触之为实质性“假性水疱”,在可数天至数周内增大、融合为不规则、边界清楚斑块<sup>[8]</sup>。发病前注射流感疫苗、带状疱疹、有明显腹痛病史的患者以水疱为主要表现<sup>[9-10]</sup>,糜烂、溃疡见于血液病患者<sup>[11-12]</sup>。血液病患者并发Sweet综合征的临床表现不典型且严重,除常见部位外,也可

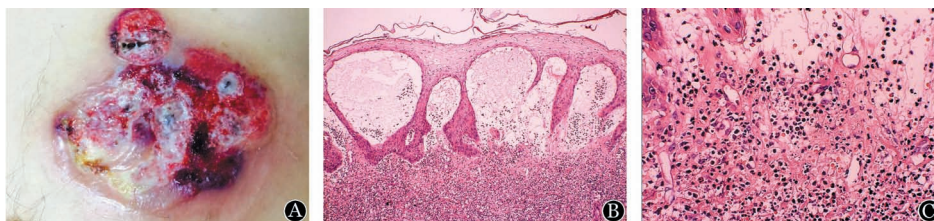


图2 例3皮肤损害表现(A)及活检病理(HE染色,B:×40,C:×100)



发生于下肢、躯干及后背<sup>[13]</sup>。50%的患者存在皮肤外表现,口腔黏膜损害常见,血液病患者发生Sweet综合征提示预后不良<sup>[14]</sup>。本组3例患者中,例1发病初期白细胞及中性粒细胞显著增高,皮肤水疱伴发热、消瘦、乏力,红细胞沉降率及CRP显著增高,予以抗感染治疗后略好转,直至皮疹出现糜烂溃疡,行皮肤活检而确诊。例2水疱样皮疹出现于化疗后粒细胞缺乏期,发热、贫血、消瘦等症状较重,红细胞沉降率、CRP、PCT显著增高,早期考虑诊断为“细菌性败血症,左下肢软组织感染”,抗感染治疗血象恢复后仍间断发热,皮疹进行性糜烂,一度考虑为重度免疫抑制下多重耐药菌、真菌、非结核分枝杆菌感染及白血病浸润,最终活检病理排除白血病浸润、血管炎及真菌、结核杆菌感染,予以糖皮质激素联合沙利度胺后溃烂缩小、结痂,提示Sweet综合征。例3发病初除发热及口腔溃疡外合并上肢多发血管炎及血栓,后期出现皮肤水疱进行性糜烂溃疡,病理活检提示Sweet综合征。Malone等<sup>[15]</sup>认为血管炎及血栓样改变由中性粒细胞释放有毒代偿产物导致小血管扩张、内皮细胞肿胀、血管壁炎症细胞浸润及纤维素样坏死引起。

治疗血液病合并Sweet综合征,可在原发病基础上加用糖皮质激素,症状常在用药1周内明显改善,泼尼松初始剂量为0.5~1.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,4~6周后开始逐渐减量<sup>[16]</sup>;病情严重者可应用甲泼尼龙冲击,初始剂量为40~80 mg/d,好转后改为口服泼尼松30~40 mg/d并逐渐减量,持续2~3个月<sup>[17]</sup>。其他一线治疗药物还有碘化钾和秋水仙碱。如一线治疗失败或在糖皮质激素减量过程中复发,可选择环孢素A、氨苯砞等<sup>[18]</sup>。Sweet综合征复发率较高,约30%的患者在皮疹治愈或自发缓解后出现复发<sup>[19]</sup>。

对于长期发热伴疱疹、溃疡性非典型皮疹且抗感染效果差的血液病患者,应考虑合并Sweet综合征的可能。

### 参考文献

- [1] Fernandez-Bussy S, Labarca G, Cabello F, et al. Sweet's syndrome with pulmonary involvement: case report and literature review[J]. *Respir Med Case Rep*, 2012, 6:16-19. doi: 10.1016/j.rmcr.2012.08.004. eCollection 2012.
- [2] Fazili T, Duncan D, Wani L. Sweet's syndrome[J]. *Am J Med*, 2010, 123(8):694-696. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.02.017.
- [3] Jindal SR, Kura MM. Classical Sweet's syndrome[J]. *Indian Dermatol Online J*, 2014, 5(1):107-108. doi: 10.4103/2229-5178.126067.
- [4] Rochet NM, Chavan RN, Cappel MA, et al. Sweet syndrome: clinical presentation, associations, and response to treatment in 77 patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69(4):557-564. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.023.
- [5] Thompson DF, Montarella KE. Drug-induced Sweet's syndrome[J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(5):802-811. doi: 10.1345/aph.1H563.
- [6] Vázquez García J, Almagro Sánchez M, Fonseca Capdevila E. Multiple neutrophilic dermatoses in myelodysplastic syndrome[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2001, 26(5):398-401. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00844.x.
- [7] Kurzrock R, Cohen PR. Mucocutaneous paraneoplastic manifestations of hematologic malignancies[J]. *Am J Med*, 1995, 99(2):207-216. doi:10.1016/S0002-9343(99)80141-7.
- [8] Wallach D, Vignon-Pennamen MD. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 55(6):1066-1071. doi: 10.1016/j.jaad.2006.07.016.
- [9] Endo Y, Tanioka M, Tanizaki H, et al. Bullous Variant of Sweet's Syndrome after Herpes Zoster Virus Infection[J]. *Case Rep Dermatol*, 2011, 3(3):259-262. doi: 10.1159/000334833.
- [10] 汤晓燕,程浩,郑磊. Sweet综合征伴全身泛发水疱1例[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2006, 20(3): 168-169. doi: 10.3969/j.issn.1001-7089.2006.03.018.
- [11] Kroshinsky D, Hoang MP, Hasserjian RP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 1-2012. An 82-year-old man with persistent ulcers on the hands[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(2):166-174. doi: 10.1056/NEJMcp1104568.
- [12] 赵雪丽,赵锦梅,房现刚,等. Sweet综合征合并骨髓增生异常综合征一例[J]. *中华风湿病学杂志*, 2009,13(11): 798-799. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2009.11.023.
- [13] Moreira AP, Souza FF, Gaspar NK, et al. Sweet's syndrome associated with polycythemia vera[J]. *An Bras Dermatol*, 2009, 84(6):663-666. doi: 10.1590/S0365-05962009000600014.
- [14] Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2:34. doi: 10.1186/1750-1172-2-34.
- [15] Malone JC, Slone SP, Wills-Frank LA, et al. Vascular inflammation (vasculitis) in sweet syndrome: a clinicopathologic study of 28 biopsy specimens from 21 patients[J]. *Arch Dermatol*, 2002, 138(3):345-349. doi:10.1001/archderm.138.3.345.
- [16] Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts[J]. *Int J Dermatol*, 2003, 42(10):761-778. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01891.x.
- [17] Case JD, Smith SZ, Callen JP. The use of pulse methylprednisolone and chlorambucil in the treatment of Sweet's syndrome[J]. *Cutis*, 1989, 44(2):125-129.
- [18] Anzalone CL, Cohen PR. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome)[J]. *Curr Opin Hematol*, 2013, 20(1):26-35. doi: 10.1097/MOH.0b013e32835ad132.
- [19] Diamantino F da E, Raimundo PM, Fidalgo AI. Sweet's Syndrome and relapsing polychondritis signal myelodysplastic syndrome[J]. *An Bras Dermatol*, 2011, 86(4): 173-177. doi: 10.1590/S0365-05962011000700045.

(收稿日期:2015-12-30)

(本文编辑:徐茂强)