

# Histiocytoïde variant van het syndroom van Sweet

**E. van Dalen<sup>1</sup>, I. Kruihof<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Dermatoloog, afdeling Dermatologie,  
Martini Ziekenhuis Groningen*  
<sup>2</sup> *Patholoog, afdeling Pathologie,  
Martini Ziekenhuis, Groningen*

*Correspondentieadres:  
E. van Dalen  
Afdeling Dermatologie  
Martini Ziekenhuis  
Postbus 30033  
9700 RM Groningen  
E-mail: t.vandalen@mzh.nl*

Acute febriële neutrofiële dermatose, ook wel het syndroom van Sweet (SS) genoemd, werd in 1964 voor het eerst beschreven door Robert Douglas Sweet.<sup>1</sup> Het wordt gekenmerkt door het acuut ontstaan van koorts, leukocytose met neutrofilie en pijnlijke, scherp begrensde, erythemateuze plaques of tot plaques confluerende papels, irregulair van

vorm, met pseudovesikels. De plaques kunnen centraal gelig verkleurd zijn, waardoor ze eruit zien als schietschijflaesies. Het merendeel van de gevallen van het SS is idiopathisch, maar het is ook beschreven in associatie met hematologische maligniteiten, solide tumoren, systeemziekten, chronische ontstekingsprocessen, infecties en medicijnen.

Histopathologisch onderzoek toont oedeem van de papillaire dermis, een dicht leukocytair infiltraat, difuus of perivasculair, voornamelijk bestaand uit neutrofiële granulocyten. Gewoonlijk worden vasodilatatie, erytrocytenextravasatie en perivasculaire foci van leukocytoclase gezien die een vasculitis suggereren, maar de vaatschade valt erg mee en blijkt op infiltraten van neutrofiële granulocyten te berusten.

In dit artikel beschrijven we drie patiënten waarbij het klinische beeld past bij SS. Het histologisch onderzoek laat echter een inflammatoir infiltraat zien bestaande uit merendeels histiocyttaire mononucleaire cellen. Immunohistologisch onderzoek toont aan dat deze histiocytoïde cellen immature

myeloïde cellen betreft. Laesies van SS kunnen histopathologisch gekenmerkt worden door een inflammatoir infiltraat waarbij cellen foutief geïnterpreteerd worden als histiocyten, terwijl het immature neutrofiële granulocyten betreft. Deze histopathologische variant van het SS werd voor het eerst beschreven door Requena in 2005 die het histiocytoïde SS (HSS) noemde.<sup>2</sup>

**ZIEKTEGESCHIEDENISSEN**

**Patiënt 1**

Een 58-jarige vrouw bezoekt de polikliniek met sinds een week een veertigtal asymptomatische, scherp begrensde, tot nummulair grote erythemateuze plaques, met pseudovesikels op het coeur en de bovenrug (figuur 1 en 2). Zij krijgt vanwege de ziekte van Kahler op dat moment al drie maanden kuren bortezomib. Daarnaast gebruikt zij tweemaal per week co-trimoxazol tijdens de kuren. Laboratoriumonderzoek toont leukocyten  $17,0 \times 10^9/l$  (normaalwaarde  $4,0-10,0 \times 10^9/l$ ) met neutrofiële granulocyten  $15,6 \times 10^9/l$  (normaalwaarde  $1,5-7,5 \times 10^9/l$ ). Patiënte is tijdens het polibezoek niet ziek en heeft geen koorts. Histologisch onderzoek toont een normale epidermis met in de oppervlakkige dermis een dicht en diffuus ontstekingsinfiltraat met lymfocyten en op histiocyten lijkende cellen met daarnaast kernpuin.

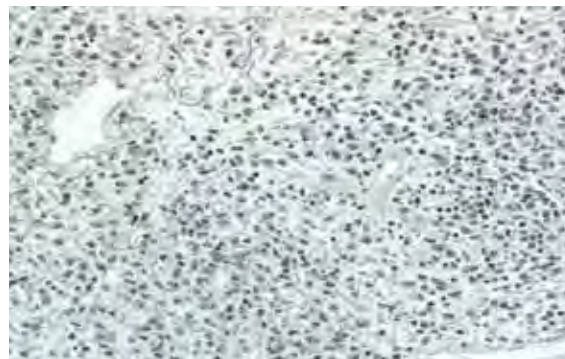


Figuur 1 en 2. Scherp begrensde, tot nummulair grote erythemateuze plaques, met pseudovesikels op het coeur en de bovenrug.

Dit infiltraat gaat naar de diepte toe maar minder uitgesproken (figuur 3). Een myeloperoxidase (MPO)-kleuring toont veel aankleurende cellen (figuur 4). De diagnose HSS wordt gesteld. Na behandeling met prednisolon, die patiënte tijdens haar kuur toegediend krijgt, verdwijnen de huidafwijkingen geheel. Vanwege de goede respons en de bijwerkingen worden de behandelingen met bortezomib op dat moment gestaakt.

**Patiënt 2**

Een man van 72 jaar wordt opgenomen met onbegrepen koorts, algehele malaise en verhoogde ontstekingsparameters, waaronder leukocyten  $13,1 \times 10^9/l$  met granulocyten  $7,7 \times 10^9/l$ . De huid toont enkele sappige lenticulaire erythemateuze plaques op met name de schouders. Er zijn onlangs geen nieuwe medicijnen gestart, wel heeft patiënt een diverticulitis gehad. Klinisch wordt aan SS gedacht. Histologisch onderzoek toont nagenoeg een normale epidermis met subepidermaal oedeem. De oppervlakkige dermis laat een diffuus infiltraat met lymfocyten, enkele neutrofiële granulocyten en vele op histiocyten lijkende cellen met verspreid kernpuin zien (figuur 5). De histiocytoïde cellen zijn CD34- en CD117-negatief, maar MPO-positief (figuur 6). Onder de diagnose HSS ten gevolge van het diverticulitisbeeld wordt patiënt behandeld met predni-



Figuur 3. HE-kleuring (20x10) met in de oppervlakkige dermis een dicht en diffuus ontstekingsinfiltraat met lymfocyten en op histiocyten lijkende cellen met daarnaast kernpuin.



Figuur 4. De MPO-kleuring (10x10) toont veel aankleurende cellen.

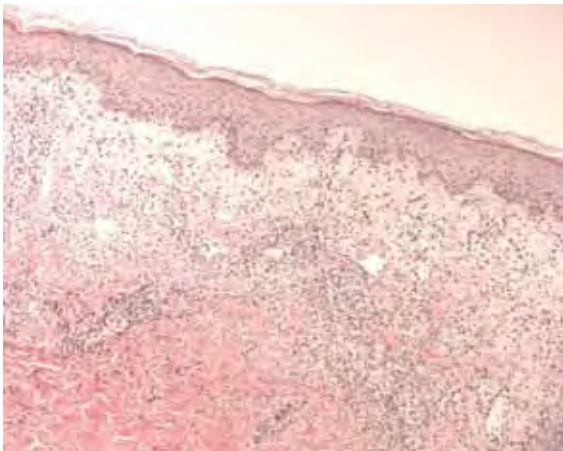
solon in afbouwschema en fluticason zalf 0,005%, waarmee de huidafwijkingen na enkele weken verdwenen zijn.

### Patiënt 3

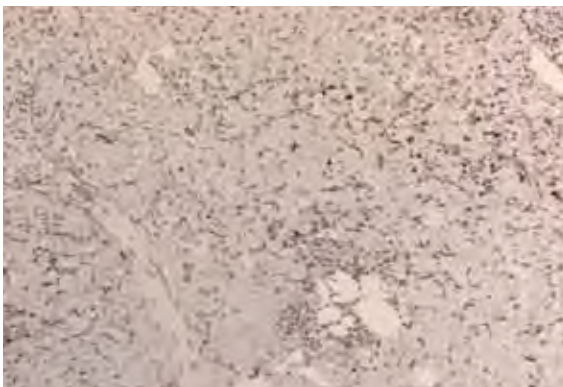
Een 88-jarige man met pancytopenie ten gevolge van myelodysplastisch syndroom (MDS) heeft sinds enkele dagen naast onbegrepen koorts en verhoogde ontstekingsparameters een tental iets branderige, lenticulaire, scherp begrensde erythemateuze, wat urticariële plaques links in de hals. Onder de differentieële diagnose herpes zoster en SS wordt een biopsie afgenomen.

Dit laat een normale epidermis zien met in de dermis oedeem, elastose en een perivascularair diffuus in de papillaire en reticulaire dermis gelegen infiltraat. Het infiltraat bestaat uit lymfocyten, granulocyten en histiocytoïde cellen (figuur 7). Er is geen vasculitis. De MPO toont sterke positiviteit in de gehele dermis (figuur 8).

Ook bij deze patiënt blijkt sprake van HSS. De huidafwijkingen verdwenen zonder behandeling.



*Figuur 5. In de oppervlakkige dermis een diffuus infiltraat met lymfocyten, enkele neutrofiële granulocyten en vele op histiocyten lijkende cellen met verspreid kernpuin (HE 5x10, inzet 40x10).*



*Figuur 6. De histiocytoïde cellen zijn MPO-positief (vergroting 10x10).*

### BESPREKING

Myeloperoxidase (MPO) is een peroxidase-enzym, rijkelijk aanwezig in zowel vroege als mature neutrofiële granulocyten en is hiervoor derhalve een betrouwbare marker. Bij alle eerder beschreven patiënten was er een sterke immunohistochemische aankleuring voor MPO voor bijna alle histiocytoïde, mononucleaire cellen in het dermale infiltraat. Dit wekt de suggestie dat het immature myeloïde cellen betreft, meer specifiek voorlopers van neutrofiële granulocyten.

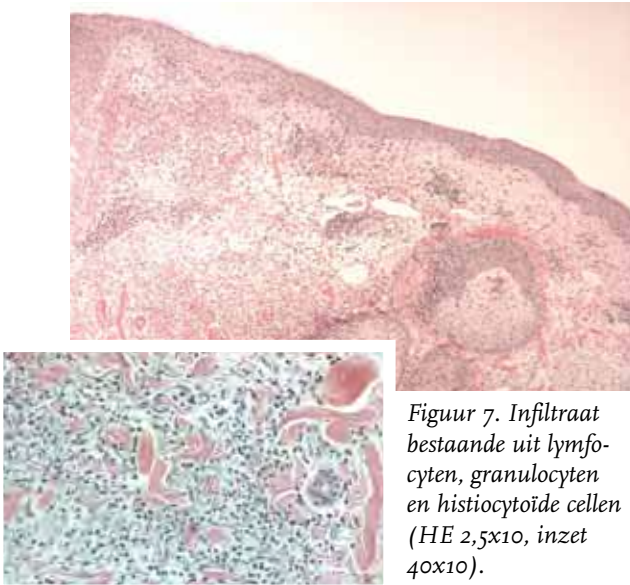
Mogelijk ontstaan de infiltraten door het vrijkomen van immature myeloïde cellen vanuit beenmerg in een vroege fase van het syndroom van Sweet. Er wordt gespeculeerd dat deze immature cellen in een later stadium vervangen zouden worden door mature neutrofiële granulocyten.<sup>2</sup> Bij geen van de eerder en in dit artikel beschreven casus is echter in een later stadium histologisch onderzoek herhaald om dit te bevestigen. Wat tegen de bovengenoemde hypothese pleit is dat in de eerste beschreven casus (een serie van 41 patiënten) de histiocytoïde cellen in afgenomen huidbiopten van zowel 1 dag als 20 dagen na het ontstaan van de huidafwijkingen zichtbaar waren. Wellicht betreft HSS eerder een variant of subtype in plaats van een vroeg stadium van SS. Aanvullend onderzoek is noodzakelijk om dit te verhelderen.

De etiologie van HSS is niet geheel duidelijk, maar voornamelijk lijkt het erop dat geassocieerde aandoeningen met HSS identiek zijn aan de originele SS. In onze casus lijkt een onderliggende ziekte van Kahler, myelodysplastisch syndroom en een diverticulitis ten grondslag te liggen aan de huidaandoening. In het verleden werden associaties met –voornamelijk hematologische- maligniteiten, panniculitiden en de ziekte van Crohn genoemd.<sup>2-4</sup> Daarnaast werd medicatiegerelateerde HSS gerapporteerd.<sup>5,7</sup> In een recente publicatie door Bush et al. wordt ook de associatie van juist de HSS met hematologische aandoeningen en in het bijzonder met MDS en acute myeloïde leukemie opnieuw bevestigd, tot een percentage van 53% van de gevallen.<sup>8</sup> De betekenis van deze cellen in de huid is nog onduidelijk, hiervoor is verder onderzoek nodig.

Laboratoriumonderzoek bij SS levert vaak een leukocytose met neutrofilie op.<sup>9</sup> Bij patiënten met een paraneoplastische SS is echter ook neutropenie waargenomen. In HSS wordt zelden een neutropenie gevonden.<sup>5,10</sup> Wel wordt vaak een leukocytose met neutrofilie gezien.<sup>3</sup> Dit is eveneens het geval bij twee van de hier gepresenteerde patiënten.

In de behandeling van HSS zijn goede resultaten behaald met lokale en systemische corticosteroiden, paracetamol, NSAID's en dapson.<sup>2,4,10,11</sup> Ook de in dit artikel beschreven casus werden succesvol behandeld met lokale- en systemische corticosteroiden, terwijl één patiënt spontaan genas. Geconcludeerd kan worden dat behandeling van HSS identiek en even effectief is als bij het klassieke SS.

Histologisch onderzoek bij HSS toont een nagenoeg gespaarde epidermis met oedeem in de papillaire

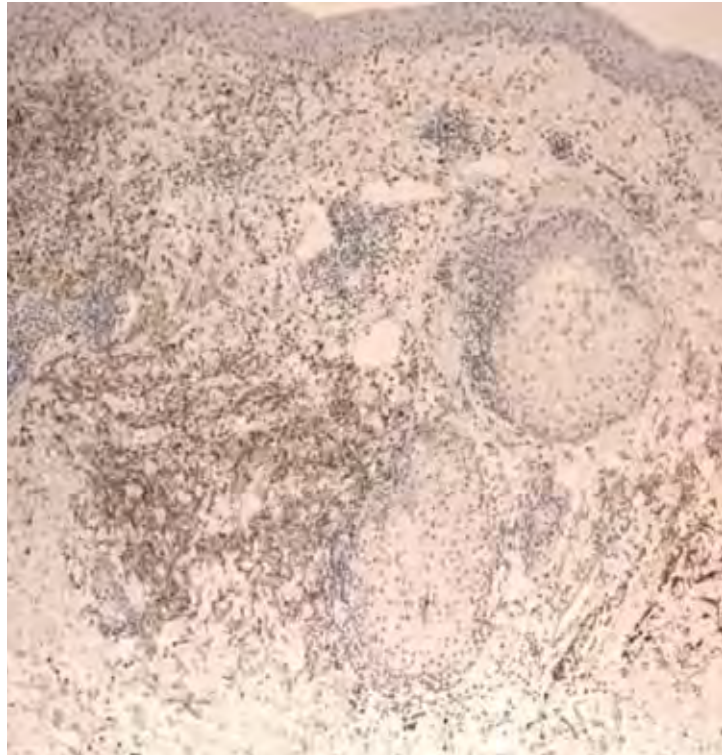


Figuur 7. Infiltraat bestaande uit lymfocyten, granulocyten en histiocytoïde cellen (HE 2,5x10, inzet 40x10).

dermis en daaronder een bandvormig, dens infiltraat, veelal tot middermaal. Het infiltraat bestaat voornamelijk uit de eerder beschreven mononucleaire, histiocytoïde, MPO-aankleurende cellen en in mindere mate uit neutrofiële granulocyten en lymfocyten. Er is vaak leucocytoclasie, zonder dat er sprake is van leucocytoclastische vasculitis.<sup>2</sup> De histopathologische differentiële diagnose bevat dermatosen gekarakteriseerd door infiltraten met vele histiocyten, zoals interstitiële granuloma annulare en interstitiële granulomateuze dermatitis, en leukemia cutis. De interstitiële variant van granuloma annulare laat een infiltraat met histiocyten zien, dat interstitieel -tussen de collageenbundels- ligt, met enige mucinedepositie. Interstitiële granulomateuze dermatitis, een zeldzame aandoening bij patiënten met langdurig ernstige reumatoïde artitis, toont histologisch een voornamelijk histiocytair infiltraat, met palissadering, rond gedegenereerd collageen. Hierbij is het infiltraat vaak dener en dieper dermaal te zien dan bij HSS en bevatten de histiocyten grote pleomorfe nuclei en zijn mitosefiguren niet ongewoon.<sup>2</sup> Typische voorbeelden van leukemia cutis bevatten dermaal blastaire cellen met prominente nucleoli, fijn chromatine en soms mitosefiguren. Er is veelal een grensvrije zone tussen de epidermis en de dermis, terwijl het subcutane vetweefsel vaak wel is betrokken.

## CONCLUSIE

HSS is een recent beschreven histologische variant van SS. De histiocytoïde cellen in het infiltraat kunnen verkeerd geïnterpreteerd worden als histiocyten, terwijl het immature myeloïde cellen betreft. Herkenning van MPO-expressie in deze cellen is van belang om verwarring met histiocytair dermatosen te voorkomen. Indien er een klinische verdenking op SS bestaat, wordt aanbevolen een MPO-kleuring te verrichten om een eventuele histiocytoïde variant van het syndroom van Sweet aan te tonen.



Figuur 8. De MPO toont sterke positiviteit in de gehele dermis (vergroting 5x10).

## LITERATUUR

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964;76:349-56.
2. Requena L, Kutzner H, Palmedo G, et al. Histiocytoid Sweet syndrome: a dermal infiltration of immature neutrophilic granulocytes. *Arch Dermatol* 2005;141:834-42.
3. Chow S, Pasternak S, Green P, et al. Histiocytoid neutrophilic dermatoses and panniculitides: variations on a theme. *Am J Dermatopathol* 2007;29:334-41.
4. Spencer B, Nanavati A, Greene J, Butler DF. Dapsone-responsive histiocytoid Sweet's syndrome associated with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:558-60.
5. Wu AJ, Rodgers T, Fullen DR. Drug-associated histiocytoid Sweet's syndrome: a true neutrophilic maturation arrest variant. *J Cutan Pathol* 2008;35:220-4.
6. Murase JE, Wu JJ, Theate I, Cole GW, Barr RJ, Dyson SW. Bortezomib-induced histiocytoid Sweet syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:496-7.
7. Llamas-Velasco M, Concha-Garzón MJ, Fraga J, Arag S M. Histiocytoid Sweet syndrome related to bortezomib: A mimicker of cutaneous infiltration by myeloma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81:305-6.
8. Wick M, Bush J. Cutaneous Histiocytoid Sweet Syndrome & its Relationship to Hematological Diseases. *J Cutan Pathol* 2015 Dec 23. doi: 10.1111/cup.12659.
9. Cohen PR. Sweet syndrome - a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:34.
10. Liu CI, Hsiao CH, Wu JT, Tsai TF. Sweet syndrome with histiocytoid infiltrate and neutropenia: a rare combination. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:882-4.
11. Bilgili SG, Karadag AS, Calka O, Bulut G. Histiocytoid Sweet syndrome. *Int J Dermatol* 2014;53:80-2.

## SAMENVATTING

Deze drie casus laten zien dat huidafwijkingen van het syndroom van Sweet histopathologisch een huidinfiltraat kunnen tonen bestaande uit op histiocyten lijkende mononucleaire cellen, terwijl immunohistochemische kleuringen bewijzen dat het immature neutrofiele granulocyten zijn. Mogelijk ontstaan deze afwijkingen door het vroeg vrijkomen van immature myeloïde cellen uit beenmerg in een vroege fase van de aandoening. De aandoening, histiocytoïde variant van Sweet genoemd, heeft een benigne beloop en reageert goed op behandeling door lokale- of systemische corticosteroiden, NSAIDs en Dapson.

## TREFWOORDEN

acute febriële neutrofiele dermatose – histiocytoïde syndroom van Sweet – myeloperoxidase

## SUMMARY

This case series demonstrates that some skin lesions in patients with Sweet Syndrome are histopathologically characterized by an inflammatory infiltrate mostly composed of cells that may be misinterpreted as histiocytes, when in fact immunohistochemical studies demonstrate that they are immature neutrophils. These lesions probably result from the release of immature myeloid cells by the bone marrow in early acute stages of the disease. The disease, called histiocytoïd Sweet syndrome, shows a benign biological behaviour and respond promptly to local or low doses of oral corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and Dapson.

## KEYWORDS

acute febrile neutrophilic dermatosis – histiocytoïd Sweet syndrome – myeloperoxidase