



Sweet-syndroom en zijn varianten: klinische en pathogenetische inzichten met therapeutische implicaties

Reinhart Speeckaert

Sweet-syndroom, ook bekend als *acute febrile neutrophilic dermatosis*, werd in 1964 voor het eerst beschreven door Robert Douglas Sweet, die acht vrouwen rapporteerde met koorts, malaise en pijnlijke erythemateuze huidletsels die histologisch een dense neutrofiële infiltratie vertoonden zonder vasculitis. [1] Inmiddels blijkt duidelijk dat dit syndroom een heterogeen ziektebeeld met meerdere klinische en histologische varianten is. Naast idiopathische vormen worden secundaire gevallen frequent gezien in associatie met maligniteiten, auto-immuunziekten, infecties, zwangerschap en geneesmiddelen. [2,3] Het herkennen van Sweet-syndroom is daarom van groot klinisch belang, niet alleen vanwege de cutane manifestaties, maar vooral omdat het vaak fungeert als venster naar een onderliggende systemische aandoening.

EPIDEMIOLOGIE EN NATUURLIJK BELOOP

Sweet-syndroom is zeldzaam, met een geschatte incidentie van 2 tot 3 gevallen per miljoen inwoners per jaar. [4] De prevalentie onder dermatologische patiënten bedraagt 0,02%. [5] Vrouwen hebben het Sweet-syndroom vaker dan mannen (ongeveer 60% van de gevallen), met een piekincidentie tussen het dertigste en zestigste levensjaar. [6] De aandoening kan echter in alle leeftijdsgroepen voorkomen, inclusief bij kinderen. Bij pediatrische patiënten zijn infecties en genetische syndromen vaker triggers, terwijl bij volwassenen maligniteiten en geneesmiddelen een grotere rol spelen. Het verloop van Sweet-syndroom is vaak recidiverend. Ongeveer een derde van de patiënten ervaart een of meerdere recidieven, vaak binnen enkele jaren na de eerste episode. [1] Recidieven komen vaker voor bij mensen met hematologische maligniteiten, inflammatoire darmziekten en bij zwangere patiënten. [2,7] In oncologische context kan een nieuwe episode zelfs het eerste klinische signaal zijn voor progressie of recidief van de onderliggende maligniteit. [2] De prognose varieert sterk en is afhankelijk van de associatie. Idiopathische vormen hebben doorgaans een gunstig beloop, terwijl maligniteit geassocieerd Sweet-syndroom vaak samenhangt met een ongunstige prognose. [2,3] Mortaliteit door Sweet-syndroom zelf is uitzonderlijk.

KLINISCHE KENMERKEN EN DIAGNOSTIEK

Cutane manifestaties

De klassieke presentatie bestaat uit plots ontstane, pijnlijke erythemateuze papels, noduli of plaques, vaak oedemateus en asymmetrisch verdeeld. De plekken bevinden zich meestal in het gelaat, de nek en de bovenste extremiteiten (5). Ze kunnen

confluerend zijn en soms blaarvorming, pustels of centrale necrose vertonen.

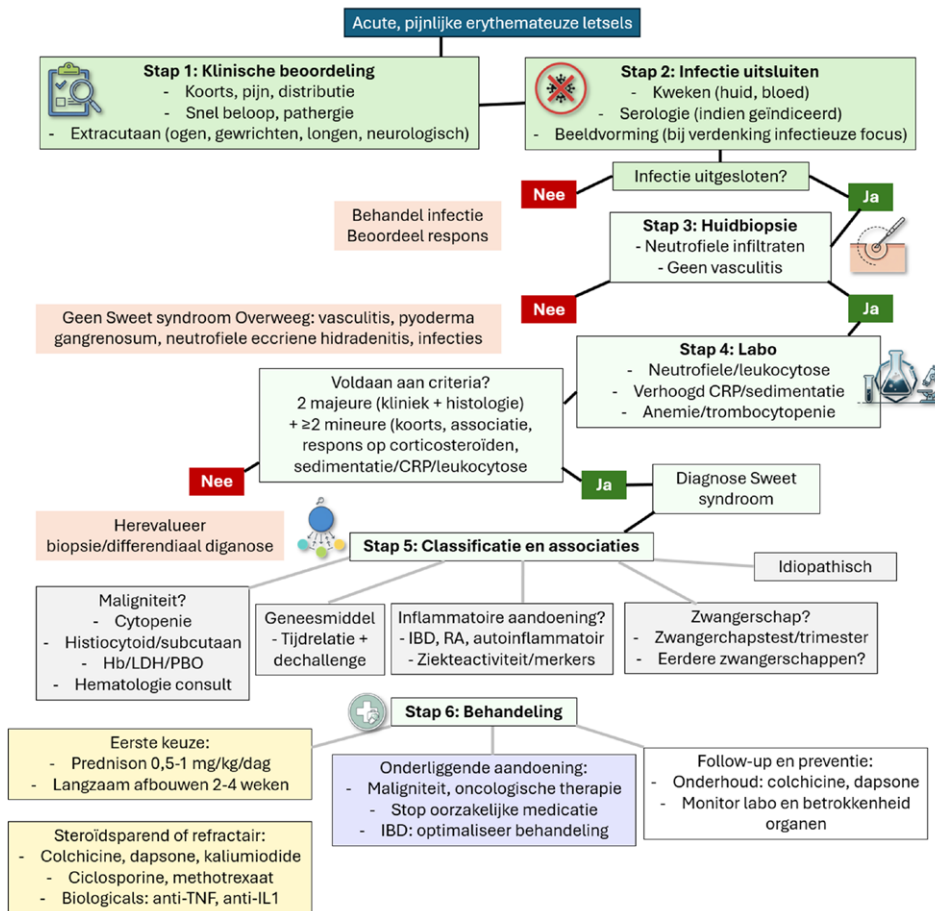
Extracutane manifestaties

Sweet-syndroom is niet beperkt tot de huid. Aantasting van de gewrichten komt voor bij 30–40% van de patiënten en manifesteert zich als artralgie of artritis. Bij ongeveer 20% ontstaan er oogklachten, waaronder conjunctivitis, episcleritis en uveïtis. [6] Pulmonale betrokkenheid kan leiden tot hoest, dyspneu en radiologisch zichtbare infiltraten. Leverstoornissen zoals hepatomegalie of verhoogde leverenzymen zijn gerapporteerd. Splenomegalie kan optreden, met name bij aan maligniteit geassocieerde gevallen. Nierfalen is zeldzaam maar beschreven, meestal in de vorm van interstitiële nefritis. Neuro-Sweet vertegenwoordigt een bijzondere vorm waarin het centrale zenuwstelsel betrokken is, met symptomen variërend van meningitis tot encefalitis. [6] Gastro-intestinale manifestaties overlappen vaak met onderliggende inflammatoire darmziekten (Crohn, colitis ulcerosa).

Laboratorium en histologie

Laboratoriumonderzoek toont meestal neutrofilie, leukocytose en verhoogde acute-fase parameters zoals CRP en ESR. Anemie en trombocytopenie kunnen wijzen op onderliggende hematologische ziekten. Histologisch wordt een dense infiltratie van neutrofielen in de dermis gezien, zonder vasculitis [1,8] Vaker dan gedacht kunnen secundair destructieve veranderingen optreden, zoals necrose of leukocytoclastische fragmentatie, hoewel fibrinoïde necrose van vaatwanden ontbreekt.

Dermatoloog, Dienst Huidziekten, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent, België



Figuur 1. Flow chart voor de diagnose en behandeling van Sweet-syndroom.

Diagnostische criteria (figuur 1)

De criteria van Su en Liu (1986), later aangepast door von den Driesch (1994), zijn internationaal het meest gebruikt. [8] Zij vereisen:

- **Majeure criteria:** typische klinische letsels en histologisch neutrofiel infiltraat zonder vasculitis.
- **Mineure criteria:** koorts $>38^{\circ}\text{C}$, associatie met onderliggende ziekte of trigger, goede respons op corticosteroiden of kaliumjodide en afwijkende laboratoriumparameters.

Een diagnose wordt gesteld bij twee majeure criteria en ten minste twee mineure criteria. In de praktijk geldt de snelle respons op corticosteroiden vaak als diagnostisch bewijs.

Differentiële diagnose

De differentiaaldiagnose van Sweet-syndroom is breed en omvat meerdere aandoeningen met inflammatoire huidafwijkingen. Pyoderma gangrenosum vormt ulceratieve laesies met ondermijnde randen en histologisch necrose met meestal trager beloop dan Sweet-syndroom. Leukocytoclastische vasculitis vertoont fibrinoïde necrose van vaatwanden en immuudeposities die bij Sweet-syndroom ontbreken. [8] Cellulitis en bacteriële infecties zijn klinisch soms moeilijk te onderscheiden van Sweet-syndroom, maar infecties vertonen vaak systemische tekenen van sepsis en positieve kweken. Lupus erythematosus en erythema multiforme zijn deel van een klinisch overlappend spectrum, maar onderscheiden zich door serologische en histologische kenmerken. Tenslotte komt

neutrofiële eccrine hidradenitis voor bij patiënten onder chemotherapie met histologisch infiltratie rond eccrine klieren. Een zorgvuldige klinische en histologische beoordeling is noodzakelijk om verkeerde diagnoses en onnodige antibiotica of chirurgie te vermijden.

VARIANTEN VAN SWEET-SYNDROOM (TABEL 1)

Histologische subtypes

Het histiocytoid subtype bevat infiltraten van immature myeloïde cellen die histiocyten imiteren. Dit subtype is in ongeveer 40% van de gevallen gelinkt aan maligniteiten, meestal met myelodysplastisch syndroom (MDS) of acute myeloïde leukemie (AML). [3] Het subcutane subtype toont infiltraten in het vetweefsel en presenteert zich vaak als panniculitis, eveneens vaak maligniteit-geassocieerd. [2]

Klinische subtypes

Naast de klassieke vorm zijn meerdere varianten beschreven. Neuro-Sweet-syndroom heeft naast cutane kenmerken ook neurologische symptomen. Deze vormt komt vaak voor in Japan en is geassocieerd met HLA-Bw54. [6] Zwangerschap-geassocieerd Sweet-syndroom treedt vaak op in het eerste of tweede trimester en is soms recidiverend bij opeenvolgende zwangerschappen. [7] Bij bulleus Sweet-syndroom ontstaat blaarvorming bovenop de typische plaques. Cellulitis-achtig of necrotiserend Sweet-syndroom lijkt sterk op infecties, waardoor foutieve antibioticabehandeling frequent voorkomt. [9] Neutrofiële dermatose van de dorsale handen is een

Tabel 1. De varianten van Sweet-syndroom en de kenmerken, typische associaties, prognostische implicatie en therapeutische aanpak.

Variant	Kenmerken	Typische associaties	Prognostische implicatie	Behandeling
Klassiek	Papels, plaques, koorts, artralgieën, neutrofilie	Infecties, idiopathisch	Goed, recidief mogelijk	Corticosteroiden
Gelinkt aan maligniteit	Vaak ernstiger, recidiverend	AML, MDS, solid tumoren	Slechtere prognose	Oncologische therapie + steroiden
Geneesmiddel-geïnduceerd	Start na medicatie (antibiotica, cytostatica, G-CSF, ATRA,...)	Cytostatica, antibiotica	Goed bij stoppen oorzakelijke medicatie	Stop medicatie, evt. steroiden
Histiocytoid	Histiocytose-achtig infiltraat (immature myeloïde cellen met histiocytoid morfologie)	Hematologische maligniteit	Vaak geassocieerd met maligniteit	Corticosteroiden + maligniteit aanpakken
Subcutaan	Panniculitis-achtig	Hematologische maligniteit, idiopathisch	Recidiverend	Corticosteroiden
Neuro-Sweet	Huid + neurologische symptomen	Japan, HLA-Bw54, aseptische meningo-encefalitis	Variabel	Corticosteroiden, immunosuppressiva
Zwangerschap	Tijdens 1e–2e trimester	Zwangerschap, recidiverend	Goed, recidieven mogelijk	Corticosteroiden

gelokaliseerde variant met ulceratieve laesies aan de handen. [10] Post-vaccinatie Sweet-syndroom is beschreven na influenza- en COVID-19-vaccinatie, wat wijst op immunologische triggers. [9] Deze varianten benadrukken de klinische diversiteit en het belang van histologie voor de diagnose.

ASSOCIATIES MET ONDERLIGGENDE ZIEKTEN

Maligniteiten

Ongeveer een derde van alle gevallen is maligniteit-geassocieerd, waarvan driekwart hematologische maligniteiten zoals AML en MDS betreft. [2] Solide tumoren zijn minder frequent, maar borstkanker, genito-urinaire tumoren en gastro-intestinale carcinomen zijn gerapporteerd. [2] Het klinisch herkennen van Sweet-syndroom kan daarom leiden tot vroege detectie van onderliggende maligniteit.

Inflammatoire en auto-immuunziekten

Sweet-syndroom wordt frequent geassocieerd met inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn), reumatoïde artritis en auto-inflammatoire syndromen zoals PAPA (pyoderma gangrenosum, acne, pyogenic arthritis). [4,6]

Infecties

Infectieuze triggers, vooral respiratoire of gastro-intestinale infecties, worden vaak gezien bij idiopathische vormen. Zowel bacteriële als virale infecties zijn beschreven, waaronder streptokokken, yersinia en hepatitis virussen. [10]

Geneesmiddelen

Geneesmiddel-geïnduceerd Sweet-syndroom is vaak gelateerd aan G-CSF, all trans retinoïnezuur, bortezomib en antibiotica. Het stoppen van het veroorzakende middel leidt meestal tot snelle verbetering. [10]

Zwangerschap

Zwangerschap-geassocieerd Sweet-syndroom is zeldzaam maar belangrijk, omdat recidieven bij opeenvolgende zwangerschappen voorkomen. [7]

PATHOGENESE

Cytokinen en neutrofielen

De pathogenese van Sweet-syndroom is complex en multifactorieel. Een centrale rol is weggelegd voor cytokinen die neutrofiel activatie en -migratie stimuleren. IL-1, IL-6, IL-8 en G-CSF zijn frequent verhoogd. [10] Deze mediators zorgen voor recrutering en activatie van neutrofielen in de dermis.

Neutrofiele extracellulaire traps (NETs)

Recente studies tonen dat NETs bijdragen aan weefselschade en inflammatie. [6] NETs kunnen tevens auto-immuniteit bevorderen door blootstelling van nucleaire antigenen.

Aangeboren en adaptieve afweer

Naast neutrofielen spelen ook T-cellen en dendritische cellen een rol. T-helpercellen produceren cytokinen die de inflammatie versterken, terwijl dendritische cellen bijdragen aan de activatie van het aangeboren immuunsysteem.

Genetische predisposities

Bij Japanse patiënten is een associatie met HLA-Bw54 ontdekt. [6] Daarnaast tonen muismodellen met PTPN6-mutaties, die leiden tot deficiëntie van de tyrosine fosfatase SHP-1, spontane neutrofiele dermatosen die sterk lijken op Sweet-syndroom. [10]

THERAPIE

Corticosteroiden blijven eerste keus. Prednison (0,5–1 mg/kg/dag) geeft vaak binnen enkele dagen spectaculaire verbetering. [5] Na 2–4 weken kan de dosis meestal worden afgebouwd. Bij recidiverende of refractaire gevallen worden colchicine, dapsone en kaliumjodide gebruikt, met wisselend succes. [10] Ciclosporine en methotrexaat zijn opties bij ernstige ziekte of bij contra-indicaties voor corticosteroiden. TNF- α -remmers (infliximab, adalimumab) en IL-1-blokkers (anakinra, canakinumab) zijn effectief gebleken bij refractaire ziekte, vooral bij patiënten met IBD of auto-inflammatoire syndromen. [4,6] IL-6-remmers (tocilizumab) en JAK-remmers

worden momenteel onderzocht en lijken veelbelovend. [6] Bij maligniteit-geassocieerd Sweet-syndroom is oncologische therapie essentieel. [2] Bij geneesmiddel-geïnduceerde vormen volstaat meestal het staken van het verantwoordelijke middel. [10] Voor patiënten met frequente recidieven kan onderhoudsbehandeling met colchicine of dapsona worden overwogen. Prospectief bewijs ontbreekt echter, waardoor dit beleid grotendeels empirisch is. [6]

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Sweet-syndroom is een signaaldiaagnose die klinici moet alarmeren op onderliggende maligniteiten, inflammatoire ziekten of medicatie-gerelateerde complicaties. Toch blijven er belangrijke wetenschappelijke tekorten bestaan. Biomerkers die onderscheid maken tussen idiopathische en secundaire vormen ontbreken. Er is tevens nog onvoldoende kennis over genetische predispositie. Het prospectief bewijs voor therapieën is beperkt, waardoor de behandeling grotendeels gebaseerd blijft op casusreeksen.

De toekomst van de behandeling van Sweet-syndroom ligt vermoedelijk bij doelgerichte immunomodulatie. Corticosteroiden blijven voorlopig de basis, maar biologicals en JAK-remmers zullen een steeds grotere rol spelen.

CONCLUSIE

Sweet-syndroom is een zeldzame, maar klinisch belangrijke neutrofiele dermatose met een breed spectrum aan klinische en histologische varianten. Het syndroom is vaak een signaaldiaagnose die wijst op onderliggende systemische ziekte. De pathogenese wordt gestuurd door immuundisregulatie en cytokineproductie, mogelijk beïnvloed door genetische predispositie. Hoewel corticosteroiden de hoeksteen van de behandeling blijven, is er groeiende evidentie voor de rol van alternatieve immunomodulatoren en biologicals. Toekomstig onderzoek moet zich richten op het ontrafelen van de pathogenese en het ontwikkelen van gepersonaliseerde behandelingsstrategieën.

SAMENVATTING

Sweet-syndroom is een zeldzame neutrofiele dermatose die zich presenteert met acute pijnlijke erythemateuze huidletsels, koorts en systemische ontstekingsverschijnselen. Het klinisch spectrum is breed en omvat naast de klassieke idiopathische vorm meerdere varianten, waaronder histiocytoid, subcutaan, neuro-Sweet en zwangerschap-geassocieerd Sweet-syndroom. De aandoening kan geïsoleerd voorkomen maar is vaak secundair aan hematologische maligniteiten, inflammatoire darmziekten, auto-inflammatoire syndromen, infecties of medicatiegebruik. De pathogenese is complex, met een centrale rol voor cytokines, immuundisregulatie en genetische predispositie. Corticosteroiden vormen de hoeksteen van de therapie, maar alternatieve immunomodulatoren en biologicals zijn vaak

nodig bij recidiverende of refractaire ziekte. Toekomstig onderzoek is nodig om de rol van biomerkers, genetische risicofactoren en doelgerichte therapieën te verduidelijken. Sweet-syndroom is daarmee zowel een klinische uitdaging als een belangrijk signaal van onderliggende systemische pathologie.

TREFWOORDEN

Sweet-syndroom - neutrofiele dermatosen - maligniteit - histiocytoid variant - behandeling

KEYWORDS

Sweet syndrome - neutrophilic dermatoses - malignancy - histiocytoid variant - therapy

LITERATUUR

1. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol.* 2003;42(10):761-78.
2. Nelson CA, et al. Sweet syndrome in patients with and without malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):303-9.
3. Rocha VB, et al. Risk of malignancy in histiocytoid Sweet syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):661-3.
4. Sleiman J, et al. Sweet syndrome associated with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2021;15(11):1864-76.
5. Joshi TP, et al. New practical aspects of Sweet syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(3):301-18.
6. Calabrese L, et al. Sweet syndrome: an update on clinical aspects, pathophysiology, and treatment. *Ital J Dermatol Venereol.* 2024;159(6):645-62.
7. Villarreal-Villarreal CD, et al. Sweet syndrome: a review and update. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(5):369-78.
8. Villarreal C, et al. Sweet syndrome: classification and therapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(5):369-78.
9. Glennon K, et al. Sweet syndrome in pregnancy: a narrative review. *Int J Gynecol Obstet.* 2024;164(1):34-41.
10. Nofal A, et al. Sweet's syndrome: diagnostic criteria revisited. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(11):1081-9.
11. Orfalya VE, et al. Sweet syndrome: a review of published cases. *Dermatology.* 2023;239(6):664-9.
12. Shakshouka H, et al. Sweet syndrome: a review of cases. *Dermatology.* 2023;239(6):664-9.
13. Glennon K, et al. Sweet syndrome in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2024;164(1):34-41.
14. Nofal A, et al. Diagnostic criteria revisited. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(11):1081-9.
15. Calabrese L, et al. Pathophysiology and treatment update. *Ital J Dermatol Venereol.* 2024;159(6):645-62.

CORRESPONDENTIEADRES

Reinhart Speeckaert

E-mail: reinhart.speeckaert@uzgent.be