

以 Sweet 综合征起病的骨髓增生异常综合征/ 骨髓增殖性肿瘤 1 例并文献复习

金婷婷, 李枫林, 朱飞波, 洪用伟

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.02.027

【中图分类号】 R733.3 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2025)02-0208-03

Sweet 综合征(sweet syndrome, SS)又称急性发热性嗜中性皮病^[1-2], 发病机制不明, 由 Robert Douglas Sweet 于 1964 年首次提出, 是一种以发热合并急性发作的皮肤触痛性红斑病变为主要表现的少见特发性疾病。其好发于女性, 发病年龄以 30 ~ 60 岁居多, 男女发病率为 1 : 4^[1-2]。骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)是一类骨髓增殖成分和无效造血导致血细胞减少共存的混合性髓系肿瘤^[3], 发病率低, 合并 Sweet 综合征常预示着疾病预后不良。本研究报道 1 例以 Sweet 综合征起病的 MDS/MPN 患者并进行文献复习, 现报道如下。

1 病例

患者女性, 68 岁, 既往体健。2024 年 2 月 20 日因“发热伴双下肢疼痛”于外院皮肤科住院。入院时具体体温不详, 左下肢小腿可见红色皮疹伴水疱, 见图 1。血常规: 白细胞计数 $94 \times 10^9/L$, 血红蛋白量 76 g/L, 血小板计数 $143 \times 10^9/L$, 血沉 120 mm/h。左小腿下段 MRI 平扫示左小腿周围软组织水肿。小腿皮肤肿块病理: 表皮及真皮层内见大量以中性粒细胞浸润为主的炎细胞弥漫浸润, 表皮下水疱形成, 见图 2。骨髓常规: 粒系增生, 细胞可见形态改变, 伴少量原幼单核细胞(占 8.5%), MDS/MPN 待排。血液肿瘤 180 基因 NGS+融合基因检测报告: DEK-CAN 阳性。NRASp.G12D、NRAS p.G12V、NRAS p.G13D、ATM

p. R2691C 及 PTPN11p. S502A 等基因突变。JAK2V617F、BCR-ABL、CALR、MPL 基因均阴性。染色体: 46, XX。骨髓活检: 粒、单核细胞活跃增生伴核左移及部分巨核细胞形态异常, MDS/MPN 尚不排除。诊断: (1)MDS/MPN 待排; (2)变应性皮肤血管。予甲强龙针抗炎, 醋酸卡泊芬净针联合哌拉西林他唑巴坦针抗感染治疗, 下肢皮肤结节红斑好转后于 3 月 24 日出院。出院后门诊随访, 予羟基脲 0.5 g qd 口服降白细胞及激素口服减量治疗。

4 月 23 日患者右下肢小腿出现红色结节样皮疹, 伴触痛, 未就诊, 后上述症状加重于 4 月 26 日至本院住院。入院时体温 $39.7^{\circ}C$, 脉搏 130 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 93/69 mmHg(1 mmHg \approx 0.133 kPa)。神志清, 精神软, 急性面容, 全身皮肤苍白, 胸骨压痛阴性, 浅表淋巴结未触及, 心肺查体无异常, 肝脏脾脏肋下未触及, 腹软, 右下肢小腿可见大小约 8×10 cm 鲜红色溃疡面, 伴少许水疱, 表面可见分泌物, 触痛明显, 见图 3。入院血常规+C 反应蛋白(CRP): 白细胞计数 $19.2 \times 10^9/L$, 血红蛋白量 69 g/L, 血小板计数 $199 \times 10^9/L$, CRP 196.5 mg/L, 降钙素原 0.61 ng/ml。生化: 总胆红素 $13.5 \mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 $3.25 \mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 $10.3 \mu\text{mol/L}$, 清蛋白 34.0 g/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 11 U/L, 谷氨酸氨基转移酶 7 U/L, 肌酐 $49 \mu\text{mol/L}$, 总胆固醇 3.68mmol/L , 三酰甘油 0.92mmol/L , 乳酸脱氢酶 217 U/L, 钾 3.64mmol/L , 总钙 2.16mmol/L 。凝血全套: 活动度 69%, 凝血酶原时间 13.9 s, 国际标准化比值 1.29, D-二聚体 523.0ng/ml , 正常凝血酶原时间 11.5 s, 纤维蛋白原(血浆) 599mg/dl 。EB 病毒 DNA 阴性, 血培养+药敏、分泌物培养+药敏均为阴性。5 月 8 日骨髓常规: 粒系、红系、巨核系可见病态

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LQ23H080001)

作者单位: 315100 宁波, 宁波市鄞州区第二医院(金婷婷、朱飞波、洪用伟); 宁波大学附属人民医院(李枫林)

通信作者: 洪用伟, Email: 147656604@qq.com

造血,原始血细胞比例占8.5%,原始+幼稚单核细胞比例占10.5%,见图4。胸部CT:两肺多发小结节(Lung-RADS 2类);两肺纤维灶;心包少量积液;贫血表现。考虑皮肤软组织感染、感染性休克、MDS/MPN。治疗上先后予阿莫西林克拉维酸钾1.2g q8h、利奈唑胺葡萄糖注射液0.6g q12h、头孢他啶2.0g q8h、头孢哌酮钠舒巴坦钠1.5g q8h、头孢曲松针2.0g qd静脉滴注抗感染及补液扩容、羟甲基降低白细胞、输血等治疗,患者抗感染治疗效果不佳,仍反复高热,右下肢溃疡无好转。结合骨髓相关检查及外院皮肤活检等检查结果,考虑MDS/MPN合并Sweet综合征。5月6日予地塞米松针10mg qd静脉滴注治疗5d,患者体温高峰下降,右下肢溃疡面好转不明显。5月10日予地西他滨针20mg qd静脉滴注去甲基化治疗5d,联合地塞米松针加量至7.5mg q12h静脉滴注抗炎治疗(2周后逐渐减量),患者白细胞计数下降至正常,体温持续正常3周,右下肢溃疡面结痂,见图5,改激素口服出院。8月22日复查骨髓常规提示缓解,目前已予第5周期地西他滨去甲基化治疗,末次治疗时间为2024年9月23日。

本研究获得宁波市鄞州区第二医院医学伦理委

员会批准,患者签署书面知情同意书。

2 讨论

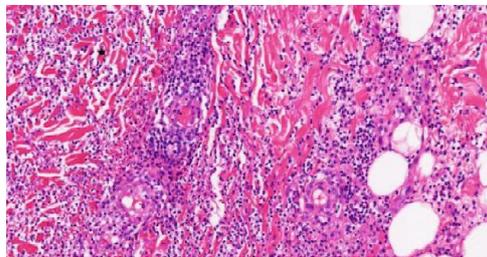
MDS/MPN是一种克隆性、起源于造血干细胞的髓系恶性肿瘤,它兼有MDS和MPN的疾病特点,即无效造血和细胞增殖^[3],该病容易转化为急性髓细胞白血病(AML),被称为白血病前期。

Sweet综合征是一种少见的炎症性皮肤病,根据病因不同,将其分为特发型、妊娠相关型、药物相关型和恶性肿瘤相关型。诱发Sweet综合征的恶性肿瘤以恶性血液疾病(MDS、AML)最为多见^[4],炎症细胞几乎可累及全身器官,如肺、眼、关节等^[5],但多以皮肤表现为主,主要表现为面、颈和四肢突发不对称性疼痛性红色丘疹、结节和斑块,本例以疱疹溃疡为主要表现,较为特殊。其典型病理改变为真皮浅层成熟中性粒细胞浸润,伴白细胞碎片及乳头状突起真皮层水肿,且不伴血管炎表现^[6]。

激素是治疗Sweet综合征的主要药物,秋水仙碱、吲哚美辛、沙利度胺、碘化钾及英夫利昔单抗等也具有一定的疗效。临床常采用泼尼松治疗,在没有相关恶性肿瘤或炎症性肠病的情况下,Sweet综合



图1 首次入院时左下肢皮肤表现



注:表皮及真皮层内见大量以中性粒细胞浸润为主的炎细胞弥漫浸润,表皮下水疱形成,未见血管炎(HE,×100)

图2 小腿皮肤肿块病理



图3 二次入院时右下肢皮损情况

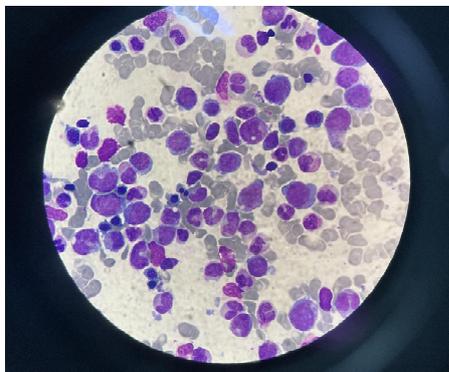
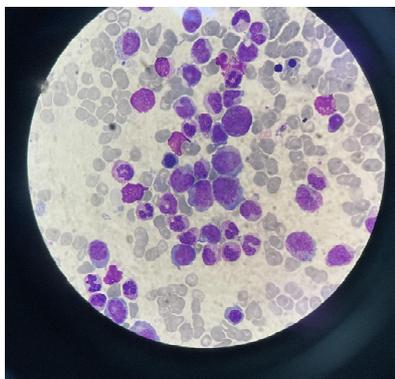


图4 5月8日骨髓细胞涂片(油镜,吉姆萨染色,×1000)



图5 二次出院时右下肢皮损情况

征通常具有高度的激素应答率和疾病自限性^[7]。但肿瘤相关的Sweet综合征皮损约有50%左右的复发率^[8]。有些患者因长期使用大剂量激素治疗,继发重症感染而停药,这也是Sweet综合征治疗失败的原因之一。

本例患者首次激素单药治疗后皮肤损害明显好转,但在激素减量过程中,皮损复发且加重;第二次住院时予抗感染及地塞米松针单药治疗,效果不佳,后改地塞米松针联合地西他滨去甲基化治疗后右下肢小腿皮肤溃疡消失。Martinelli等^[9]报道了1例采用阿扎胞苷成功治疗MDS合并Sweet综合征的患者。国内学者报道1例MDS合并Sweet肺部侵犯的患者,激素单药治疗效果不佳,后采用激素联合地西他滨治疗,皮肤损害消失,肺部浸润病灶吸收^[10]。对于激素耐药或减量过程中复发的Sweet综合征患者,嘧啶核苷类似物如阿扎胞苷或地西他滨可能可以通过去甲基化的作用机制抑制中性细胞对皮肤的浸润,在治疗恶性血液病的同时对Sweet综合征发挥治疗效应,对治疗Sweet综合征提供了新的思路^[10]。本文病例也印证了以上观点,但Sweet综合征可作为阿扎胞苷的药物不良反应发生,因此区分Sweet综合征是MDS相关的皮肤疾病还是阿扎胞苷药物相关的皮肤不良反应十分重要,这对后续的治疗起着关键作用。对于单纯因药物、妊娠或者其他感染引起的Sweet综合征,激素、秋水仙碱或碘化钾具有较好的治疗效果,但对于恶性肿瘤相关型Sweet综合征疗效较差。此类患者在治疗过程中肿瘤相关型sweet综合征皮肤损害容易出现复发和进展,因此积极控制原发病才是治疗的关键。值得注意的是,目前MSD/MPN合并Sweet综合征的临床报道很少,

此观点后续需要更多的临床病例进行验证。本例患者目前虽然Sweet综合征得到了较好的控制,但MDS/MPN伴原始细胞增高的患者向AML转化的风险较高,总体生存期短,预后较差。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] PULIDO-PEREZ A, BERGON-SENDIN M. Sweet's syndrome[J]. N Engl J Med, 2020, 382(16): 1543.
- [2] SHUGARMAN I L, SCHMIT J M, SBICCA J A, et al. Easily missed extracutaneous manifestation of malignancy-associated Sweet's syndrome: Systemic inflammatory response syndrome[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(24): e702-5.
- [3] PATNAIK M M, LASHO T. Myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes: A focused review[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2020, 2020(1): 460-464.
- [4] ZHENG S, LI S, TANG S, et al. Insights into the characteristics of sweet syndrome in patients with and without hematologic malignancy[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 20.
- [5] MEHRTENS S H, HASAN Z U, HALPERN S M, et al. Sweet's syndrome with pulmonary involvement[J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(8): e229997.
- [6] PHILIBERT F, LOMBART F, DENAMPS J, et al. Chronic recurrent annular neutrophilic dermatosis revealing sarcoidosis[J]. JAAD Case Rep, 2020, 6(4): 285-288.
- [7] JOSHI T P, FRISKE S K, HSIU D A, et al. New practical aspects of sweet syndrome[J]. Am J Clin Dermatol, 2022, 23(3): 301-318.
- [8] RAZA S, KIRKLAND R S, PATEL A A, et al. Insight into sweet's syndrome and associated-malignancy: A review of the current literature[J]. Int J Oncol, 2013, 42(5): 1516-1522.
- [9] MARTINELLI S, RIGOLIN G M, LEO G, et al. Complete remission of Sweet's syndrome after azacytidine treatment for concomitant myelodysplastic syndrome[J]. Int J Hematol, 2014, 99(5): 663-667.
- [10] 文明,王艺,陈亚玫,等.骨髓增生异常综合征伴Sweet综合征肺部侵犯一例并文献复习[J].白血病·淋巴瘤,2021,30(1):45-48.

收稿日期:2024-11-26

(本文编辑:吴迪汉)