

SWEET'S SYNDROME จากยา : รายงานกรณีศึกษาและทบทวนวรรณกรรม**DRUG-INDUCED SWEET'S SYNDROME : A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW**

พลอยลารภ เลิศวิภาภักดิ์

หน่วยแพทย์ ฝายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราชกรุงเทพมหานคร

ติดต่อผู้พิมพ์ : ploylarp@gmail.com

PLOYLARP LERTVIPAPATH

Adverse drug reaction unit, Department of Pharmacy, Siriraj Hospital, Bangkok

Corresponding author : ploylarp@gmail.com

บทคัดย่อ

Sweet's syndrome หรือ acute febrile neutrophilic dermatosis แบ่งได้ 3 ประเภท คือ classical (or idiopathic), malignancy – associated และ drug – induced โดยอาการที่พบ คือ มีไข้ ภาวะเม็ดเลือดขาวเพิ่มสูง (leukocytosis) และมีอาการทางผิวหนัง คือ ปวดบริเวณที่มีผื่นแดง ลักษณะเป็น plaque หรือ nodules และพบเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลบริเวณชั้นหนังแท้ช่วงบน (upper dermis) ทั้งนี้ drug-induced Sweet's syndrome จะสัมพันธ์กับยาที่ได้รับ และมีรายงานในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย และเกิดอาการหลังได้รับยา 5-7 วัน โดยพบการเปลี่ยนแปลงของ cytokines (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8) หรือ G-CSF ทำให้เกิดการหลั่ง cytokines ไปสู่ผิวหนังชั้นหนังแท้ อาการดีขึ้นภายหลังหยุดยาที่สงสัยร่วมกับการให้ systemic corticosteroids ยาที่พบรายงานได้สูง คือ granulocyte – colony stimulating factor (G-CSF), all - trans retinoic acid, trimethoprim – sulfamethoxazole

รายงานผู้ป่วยหญิง อายุ 49 ปีเคยได้รับการวินิจฉัย Grave's disease และได้รับ propylthiouracil (PTU) 150mg/day มาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลศิริราชด้วย propylthiouracil-induced agranulocytosis with hypotension แพทย์พิจารณาหยุดยา PTU และผู้ป่วยได้รับ G-CSF ขนาด 300 µg/day ภายหลัง 4 วัน ผู้ป่วยมีไข้ ผื่นที่หน้าลักษณะเป็นตุ่มน้ำใส พบผื่นที่เท้าร่วมกับอาการเจ็บ ตาแดง ค่านิวโทรฟิลเพิ่มสูงขึ้นทำการ skin biopsy พบ neutrophilic dermatosis แพทย์สงสัย drug – induced Sweet's syndrome อาจเกิดจากยา G-CSF ในขนาดสูงหรือยา PTU แพทย์พิจารณาหยุดยา G-CSF และให้การรักษาด้วย colchicine และ indomethacin อาการดีขึ้น

คำสำคัญ : ภาวะเม็ดเลือดขาวเพิ่มสูง, เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล, ชั้นหนังแท้ช่วงบน

Abstract

Sweet's syndrome or acute febrile neutrophilic dermatosis can be divided into 3 categories: classical (or idiopathic), malignancy-associated, and drug-induced. Sweet's syndrome is characterized by fever, leukocytosis, painful erythematous plaques or nodules, and a diffuse infiltrate of mature neutrophils which are located in the upper dermis. Drug-induced Sweet's syndrome has been associated with drug ingestion. It occurs more often in women

than men. The average time of onset of clinical symptoms after beginning drug therapy is 5 – 7 days. The pathogenesis suggests that this is related to altered immunologic reactivity, involving cytokines like interleukins (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8), or G-CSF which are released into the dermis. The symptoms frequently improve after discontinuation of the medication together with the administration of systemic corticosteroids. The most commonly associated agents are granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), all-trans retinoic acid, and trimethoprim-sulfamethoxazole.

An example was a 49 year-old Thai female who was diagnosed with Grave's disease and treated with propylthiouracil (PTU) 150 mg/day. She was admitted with propylthiouracil induced agranulocytosis with hypotension. The physician stopped the administration of PTU and also prescribed G-CSF 300 µg/day. After 4 days of treatment, she developed a fever, erythematous plaques with vesicles on the surface of her face and painful erythema on her feet, conjunctivitis, and high neutrophils. A biopsy of the skin revealed neutrophilic dermatosis consistent with Sweet's syndrome. The physician suspected drug-induced Sweet's syndrome from the high doses of G-CSF or PTU. The symptoms were resolved after the withdrawal of G-CSF and the administration of colchicine and indomethacin.

Keywords: Sweet's syndrome, leukocytosis, neutrophilic dermatosis, granulocyte – colony stimulating factor, propylthiouracil

บทนำ

Sweet's syndrome หรือมีอีกชื่อที่เรียกว่า acute febrile neutrophilic dermatosis เกิดจาก Robert Sweet ได้ค้นพบจากการรักษาผู้ป่วยหญิง 8 คน ในช่วงระยะเวลา 15 ปี (ค.ศ. 1949 – 1964) มีอาการลักษณะเฉพาะที่เหมือนกัน คือ มีไข้ leukocytosis ปวดบริเวณผิวหนังแดงและลักษณะจุลพยาธิวิทยา (histology) พบการกระจายของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล Robert Sweet จึงนิยามโรคนี้ขึ้นในปี ค.ศ. 1964

คำจำกัดความและเกณฑ์ในการวินิจฉัยจำแนกได้ 3 ประเภท คือ¹

Classical Sweet's syndrome หรือ idiopathic Sweet's syndrome

ระบาดวิทยา พบสาเหตุจากการติดเชื้อถึง 50%² ส่วนใหญ่พบการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบนหรือระบบทางเดินอาหาร สาเหตุจากโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel disease) ภาวะตั้งครรภ์ โดยพบรายงานในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย และพบการกลับเป็นซ้ำถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่เคยเกิดอาการ

เกณฑ์การวินิจฉัย¹ตามเกณฑ์การวินิจฉัยหลัก คือ ทั้งข้อ 1,2 และมีอาการตามเกณฑ์การวินิจฉัยรอง คือ มี 2 ข้อใน 4 ข้อ (ข้อ 3,4,5,6) ตามตารางที่ 1 โดยอาการจะดีขึ้นทันทีภายหลังการรักษาด้วย systemic corticosteroids อาทิเช่น prednisolone 1 mg/kg/day อย่างไรก็ตามตามอาการของผู้ป่วยสามารถดีขึ้นได้ แม้ไม่ได้

รับการรักษา แต่ผื่นอาจคงอยู่เป็นระยะเวลา สัปดาห์ถึงเดือน

Malignancy – associated Sweet's syndrome

ในสมัยเริ่มแรกถือว่าเป็นกลุ่มอาการย่อยของ classical Sweet's syndrome แต่ปัจจุบันได้แยกประเภท เนื่องจากเกิดจากโรคมะเร็งและมะเร็งทางโลหิตวิทยา

ระบาดวิทยา พบรายงานการเกิด 10-20%² ในผู้ป่วย มะเร็งโลหิตวิทยา (hematologic malignancies) ที่พบส่วนใหญ่ คือ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดไมอีลอยด์ (acute myelogenous leukemia) หรือมะเร็งของอวัยวะแบบที่เป็นก้อน (solid malignancies) ตำแหน่งที่พบส่วนใหญ่คือ ระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินอาหารและเต้านม พบรายงานในเพศชายสูงกว่าเพศหญิง

เกณฑ์การวินิจฉัย¹ตามเกณฑ์การวินิจฉัยหลัก คือ ทั้งข้อ 1,2 และมีอาการตาม

ตารางที่ 1 เกณฑ์ในการวินิจฉัย classical Sweet's syndrome และ malignancy– associated Sweet's syndrome¹

classical and malignancy
1. ปวดบริเวณผื่นแดงที่มีลักษณะ ผื่นนูนขนาดใหญ่เส้นผ่าศูนย์กลางใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร(plaques) หรือผื่นนูนและลึกลงไปได้ผิวหนึ่งหรือเยื้อง ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางเล็กกว่า 2 เซนติเมตร (nodules)
2. ผล histopathologicพบเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลอย่างหนาแน่น โดยไม่มีภาวะภูมิไวเกินของหลอดเลือดอักเสบ (leukocytoclastic vasculitis)
3. อุณหภูมิ > 38° C
4. สัมพันธ์กับการมีโรคประจำตัว คือ โรคมะเร็งและมะเร็งทางโลหิตวิทยา หรือมีภาวะติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบนหรือทางเดินอาหาร ตั๊กครรภ์หรือฉีดยาคีซีน
5. อาการดีขึ้นภายหลังการรักษาด้วย corticosteroids หรือ potassium iodide
6. ความผิดปกติของ Lab
- Erythrocyte sedimentation rate > 20 mm/hr
- Positive C-reactive protein
- Leukocytes > 8,000
- Neutrophils > 70%

เกณฑ์การวินิจฉัยรอง คือ มี 2 ข้อใน 4 ข้อ (ข้อ 3,4,5,6) ตามตารางที่ 1 ระยะเวลาในการเกิดมักสัมพันธ์กับการวินิจฉัยโรคมะเร็ง และพบการกลับเป็นซ้ำของ Sweet's syndrome ในผู้ป่วย มะเร็ง

Drug – induced Sweet's syndrome

ระบาดวิทยา พบสาเหตุจากยาและพบรายงานในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย³ และพบในช่วงอายุ 5 ถึง 73 ปี ยาที่มีรายงานการเกิดสูง คือ Granulocyte – colony stimulating factor (G-CSF), All - trans retinoic acid, propylthiouracil (PTU)ตามตารางที่ 3³

เกณฑ์การวินิจฉัย¹ตามเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 5 ข้อตามตารางที่ 2 พบอาการดีขึ้นภายหลังหยุดยาร่วมกับการรักษา ในช่วง 3-30 วัน พบการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า malignancy – associated Sweet's syndrome

ตารางที่ 2 เกณฑ์ในการวินิจฉัย drug – induced Sweet's syndrome¹

Drug – induced Sweet's syndrome
1. พบบริเวณผิวหนังแดงที่มีลักษณะ ผื่นนูนขนาดใหญ่เส้นผ่าศูนย์กลางใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร (plaques) หรือผื่นนูนและลีกลงไปใต้ผิวหนังหรือเยื่อ ขนาคเส้นผ่าศูนย์กลางเล็กกว่า 2 เซนติเมตร (nodules)
2. ผล histopathologic พบเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลอย่างหนาแน่น โดยไม่มีภาวะภูมิไวเกินของหลอดเลือดอักเสบ (leukocytoclastic vasculitis)
3. อุณหภูมิ > 38° C
4. สัมพันธ์กับยาที่ได้รับ ส่วนใหญ่เกิดอาการหลังได้รับยา 5-7 วัน หรือเกิดอาการซ้ำหลังได้รับยาซ้ำ
5. ผื่นดีขึ้นภายหลังหยุดยาที่สงสัยหรือภายหลังการรักษาด้วย Corticosteroids

โดยการใช้ G-CSF พบว่ารายงานการเกิด drug – induced Sweet's syndrome มากตามตารางที่ 4³ พบโดยเฉพาะในช่วงอายุ 40 ปี กลไกการเกิด คือ มีการเปลี่ยนแปลงทางด้าน immunologic reactivity โดยเฉพาะ cytokines เช่น interleukins (IL-1, IL-3, IL-6 และ IL-8), G-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor และ interferon gamma⁵ พบว่า ในซีรัมของผู้ป่วยที่เกิด drug – induced Sweet's syndrome จะมีระดับการเพิ่มขึ้นของ helper T-cell type 1 cytokines (IL-2, IFN-gamma) ร่วมกับระดับปกติของ helper T-cell type 2 cytokines (IL-4) ทำให้เกิดการหลั่ง cytokines ไปสู่ผิวหนังชั้นหนังแท้¹ ระยะเวลาเฉลี่ยหลังได้รับยาแล้วเกิดอาการประมาณ 7 วัน ผื่นมักเพิ่มขึ้นในช่วงที่มีการเพิ่มของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจมีค่าจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลรวมกับเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนชนิด band form (absolute neutrophil count) ต่ำหรือปกติอาการผื่นของผู้ป่วยมักดีขึ้นหลังหยุด G-CSF 1-3 สัปดาห์⁶

ยา propylthiouracil มีรายงานการเกิด Drug – induced sweet's syndrome⁷ ได้ โดยทั่วไปพบในผู้ป่วย วย Hashimoto's thyroiditis อย่างไรก็ดีตาม พบมีรายงานผู้ป่วย วยGrave's disease มีผลบวกของ perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) ใต้ยา PTU เป็นระยะเวลา 2 ปีไม่มีอาการผิดปกติ โดย 3 เดือนก่อนเกิดอาการ ผู้ป่วยได้ยา PTU 300 mg/day ภายหลังมีไข้ร่วมกับผื่นแดงที่หน้า แขน หลัง มีแผลในกระพุ้งแก้มและลิ้น แพทย์ให้หยุดยา PTU และให้รักษาด้วย prednisolone 100 mg จากนั้นลดยาลง ภายหลังอาการผู้ป่วย ดีขึ้นภายใน 5 เดือน

อาการทางคลินิก^{1,8}

ประกอบด้วยไข้พบก่อนอาการผื่น ช่วงเวลาเป็นวันถึงสัปดาห์ใน classical หรือ idiopathic Sweet's syndrome พบอาการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนก่อนเกิด Sweet's syndrome 75 - 90% ส่วน malignancy - associated Sweet's syndrome พบ 20%⁸ อาการทางผิวหนัง คือ

ตารางที่ 3 ยาที่มีรายงานเกิด drug – induced Sweet's syndrome³

Reference	Drug/Day	Dose/Day	Age (y), Sex	Rechallenge	Dechallenge	Skin Biopsy	Concurrent Disease	Naranjo Score
Delmonte (1998) ⁶⁷	topical 1.5% amica cream	NA	25, F	no	yes	no	acute myeloid leukemia	possible (1)
Choi (1999) ⁶⁸	acyclovir	750 mg	13, F	no	yes	yes	systemic lupus, herpes zoster	possible (3)
Del Giudice (2004) ⁶⁹	abacavir	600 mg	47, F	no	yes	yes	AIDS, hepatitis C	possible (2)
Mecca (2004) ⁷⁰	amoxapine	unknown	32, F	no	yes	yes	depression	possible (2)
Paoluzi (2004) ⁷¹	azathioprine	150 mg	53, M	no	yes	yes	ulcerative colitis	possible (3)
Knoops (2005) ⁷²	bortezomib	1.3 mg/m ²	59, M	no	yes	yes	multiple myeloma	probable (6)
Van Regenmortel (2005) ⁷³	bortezomib	1.3 mg/m ²	70, M	yes	no	yes	multiple myeloma	probable (5)
	bortezomib	1.3 mg/m ²	58, M	yes	no	yes	multiple myeloma	probable (5)
Fye (2001) ⁷⁴	celecoxib	200 mg	57, M	no	yes	yes	bursitis, arthralgias	probable (6)
Schonfeldt-Lecuona (2002) ⁷⁵	clozapine	150 mg	44, F	no	unknown	yes	schizophrenia, neuroleptic-induced dyskinesia	probable (6)
Su (1986) ¹³	TMP/SMX	unknown	68, F	no	yes	yes	vaginitis	possible (4)
Walker (1996) ⁴	TMP/SMX	unknown	50, F	no	yes	yes	Hodgkin's disease	possible (4)
Guimera (2000) ⁷⁶	diazepam	20 mg	70, M	no	yes	yes	none	probable (6)
Cobb (1989) ⁷⁷	furosemide	40 mg	88, M	no	yes	yes	prostate cancer	possible (2)
Govindarajan (2005) ⁷⁸	furosemide	unknown	46, F	no	yes	yes	congestive heart failure	probable (6)
Sequeira (1986) ⁷⁹	hydralazine	75 mg	60, F	no	unknown	yes	hypertension	possible (2)
Ramsey-Goldman (1990) ⁸⁰	hydralazine	100 mg	44, M	no	yes	yes	diabetes, hypertension, renal disease	possible (2)
Gilmour (1995) ⁸¹	hydralazine	75 mg	59, F	yes	yes	yes	cardiomyopathy, pulmonary hypertension	possible (4)
Ayirookuzhi (2005) ⁸²	imatinib	300 mg/	53, M	no	yes	yes	Chronic myelogenous leukemia	possible (4)
Gyorfy (2003) ⁸³	isotretinoin	120 mg/m ²	7, M	no	yes	no	neuroblastoma	doubtful (0)
	isotretinoin	120 mg/m ²	18, F	no	yes	no	medulloblastoma	probable (6)
Hoverson (2006) ⁸⁴	lenalidomide	unknown	67, M	no	yes	yes	myeloid metaplasia	possible (3)
Stenzel (2003) ⁸⁵	lometazepam	unknown	30, M	no	yes	yes	heroin abuse	possible (2)
Mensing (1991) ⁸⁶	minocycline	100 mg	29, F	yes	yes	yes	acne	probable (8)
Thibault (1992) ⁸⁷	minocycline	200 mg	32, M	no	yes	yes	acne	probable (6)
Durani (2002) ⁵	minocycline	200 mg	25, M	yes	yes	yes	acne	definite (9)
Retief (1999) ⁸⁸	nitrofurantoin	unknown	53, F	no	yes	yes	urinary tract infection	possible (3)
Aguiar-Bujanda (2004) ⁸⁹	norfloxacin	800 mg	66, M	no	yes	yes	prostate cancer with bone metastasis	possible (3)
Ozdemir (2006) ⁹⁰	ofloxacin	400 mg	40, F	no	yes	yes	Crohn's disease	possible (3)
Tefany (1991) ⁹¹	oral contraceptive (Triphasil)	NA	46, F	no	yes	yes	menstrual irregularities	probable (6)
Saez (2002) ⁹²	oral contraceptive		38, F	no	yes	yes	none	probable (7)
Miller (1999) ⁹³	propylthiouracil	300 mg	37, F	no	yes	yes	Grave's disease	probable (6)
Choi (2003) ⁹⁴	quinupristin/dalfopristin	7.5 mg/kg	63, F	no	yes	yes	subdural hemorrhage	possible (3)
Smith (2003) ⁹⁵	rofecoxib	50 mg	31, F	no	yes	yes	Crohn's disease	possible (3)
	rofecoxib	50 mg	38, F	no	unknown	yes	rheumatoid arthritis	possible (3)

NA = not applicable; TMP/SMX = trimethoprim-sulfamethoxazole.

หมายเหตุ Rechallenge หมายถึง การหยุดใช้ผลิตภัณฑ์ที่สงสัยแล้วอาการดีขึ้น, Dechallenge หมายถึง การใช้ผลิตภัณฑ์ที่สงสัยใหม่อีกครั้งหนึ่งแล้วเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าวขึ้น, F หมายถึง เพศหญิง (female) M หมายถึง เพศชาย (male)

ตารางที่ 4 ยา G-CSF มีรายงานเกิด drug – induced Sweet's syndrome³

Reference	Dose/Day	Age (y), Sex	Fever	Skin Biopsy	Time to Symptoms	Concurrent Disease	Naranjo Score
Thompson (2006) ²³	unknown	62, M	yes	yes	4 days	chronic lymphocytic leukemia	possible (4)
Hara (2006) ²⁴	300 µg	33, M	unknown	no	4 days	testicular cancer	possible (3)
Oiso (2006) ²⁵	10 µg/kg	29, F	unknown	yes	4 days	none	probable (5)
White (2005) ²⁶	263 µg	57, F	yes	yes	3 days	chronic myeloid leukemia	possible (4)
	300 µg	24, F	yes	unknown	4 days	myelodysplasia	possible (3)
	300 µg	37, F	yes	unknown	4 days	myelodysplasia	possible (3)
Draper (2005) ²⁷	6 mg pegfilgrastim	48, M	yes	yes	3 days	congenital neutropenia	possible (4)
Matsumura (2001) ²⁸	unknown	73, F	unknown	yes	immediately after?	leukemia	possible (4)
Arbetter (1999) ²⁹	300 µg	33, M	yes	yes	4 days	myeloproliferative disorder	possible (4)
Hasegawa (1998) ³⁰	285 µg	21, M	yes	yes	7 days	intracranial germ cell cancer	possible (4)
	100 µg	50, F	yes	yes	7 days	small cell lung cancer	possible (3)
Starobinski (1997) ³¹	150 µg/m ²	58, M	yes	yes	7 days	acute myelogenous leukemia	possible (3)
Garty (1996) ¹⁴	60 µg	5, F	yes	yes	2 y	glycogen storage disease	possible (4)
Glass (1996) ³²	10 µg/kg	53, F	unknown	yes	21 days	acute myelogenous leukemia	possible (3)
	10 µg/kg	43, F	yes	yes	28 days	breast cancer	possible (2)
	30 µg/kg	36, F	unknown	yes	28 days	Hodgkin's disease	possible (4)
Petit (1996) ³³	5 µg/kg	45, F	unknown	yes	3 days	breast cancer	possible (4)
Prevost-Blank (1996) ³⁴	500 µg	53, M	yes	yes	7 days	acute myelogenous leukemia	possible (4)
Richard (1996) ³⁵	7 µg/kg	20, F	unknown	yes	7 days	congenital neutropenia (Kostmann's syndrome)	possible (4)
Shimizu (1996) ³⁶	300 µg	15, F	yes	yes	7 mo	hepatitis, aplastic anemia	probable (6)
Fukutoku (1994) ³⁷	250 µg	31, F	yes	yes	3 mo	aplastic anemia	probable (6)
Van Kamp (1994) ³⁸	5 µg/kg	60, M	yes	yes	immediate	myelodysplastic syndrome	possible (2)
Paydas (1993) ³⁹	250 µg/m ²	33, F	yes	yes	6 days	acute myelogenous leukemia	probable (6)
	unknown	32, M	yes	yes	8 days	acute myelogenous leukemia	possible (3)
Park (1992) ⁴⁰	300 µg	41, F	yes	yes	4 days	breast cancer	possible (3)
Glaspy (1988) ⁴¹	3 µg/kg	42, F	yes	no	5 days	hairy cell leukemia	possible (3)

ผื่นนูนแดงที่มีลักษณะผื่นนูนขนาดใหญ่ เส้นผ่าศูนย์กลางใหญ่กว่า 1 เซนติเมตร (plaques) ผื่นนูนและเล็กลงไปได้ผิวหนังหรือเยื่อ บุขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางเล็กกว่า 2 เซนติเมตร (nodules) หรือลักษณะคล้ายตุ่มน้ำและผื่นเป็น ลักษณะแบบไม่สมมาตร (Asymmetrical) พบ บริเวณส่วนบนของแขน ขา หน้าและคอ ร่วมกับอาการปวด ผื่นลักษณะคล้ายตุ่มน้ำเนื่องจาก เกิดการบวมบริเวณผิวหนังชั้นหนังแท้ช่วงบน (Upper dermis) ในผู้ป่วย วัยที่เกิด malignancy – associated Sweet's syndrome พบผื่น 50% ผู้ป่วย บางรายมีผื่นครอบคลุมบริเวณกว้างของ ร่างกาย ส่วน drug – induced Sweet's syndrome พบผื่น 36% ผื่นจะคงอยู่ระยะเป็นวันถึงสัปดาห์ และภายหลังอาการดีขึ้น ผื่นมักหายไปโดยไม่ทิ้ง รอย⁸

ภาวะเม็ดเลือดขาวเพิ่มสูง (leukocytosis) พบได้บ่อยโดย drug - induced Sweet's syndrome พบภาวะโลหิตจาง (anemia) ได้ถึง 100% ส่วน malignancy – associated Sweet's syndrome พบ 82-83%⁸

อาการแสดงทางจักษุ¹ อาจเกิด conjunctivitis (เยื่อตาขาวอักเสบ) ส่วนใหญ่พบ ในผู้ป่วย วัยที่เกิด classical Sweet's syndrome พบได้น้อยในผู้ป่วย วัยที่เกิด malignancy – associated

การอักเสบบริเวณเยื่อในปาก เช่น แผลในปาก พบมากในผู้ป่วย วัยที่เกิด malignancy - associated Sweet's syndrome และพบได้น้อยในผู้ป่วย วัยที่เกิด classical Sweet's syndrome¹

อาการอื่น อาทิเช่น อาจมีอาการปวด ศรีษะ ปวดข้อ ปวดเมื่อย และอ่อนเพลียร่วมด้วย

พยาธิวิทยา¹

พบการเปลี่ยนแปลงของ cytokines และการกระจายของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils และ polymorphonuclear cell บริเวณผิวหนัง ชั้นหนังแท้ช่วงบน การบวมของเซลล์เยื่อบุผนัง หลอดเลือด (endothelial cells) และการขยาย ของหลอดเลือดฝอย อาจมีการกระจายของ eosinophils ภายในบริเวณผิวหนังชั้นหนังแท้ (dermis) ในผู้ป่วย วัยที่เกิด drug – induced Sweet's syndrome

การวินิจฉัยเบื้องต้น¹

1. การทำ skin biopsy (ตัดชิ้นเนื้อ) เพื่อยืนยันผลในการวินิจฉัย Sweet's syndrome ผลจะพบการกระจายของเม็ดเลือดขาวชนิดนิว โทรฟิล บริเวณผิวหนังชั้นหนังแท้, บริเวณเนื้อ เยื่อไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous fat) หรือ ทั้ง 2 บริเวณ

2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ควร ตรวจ

Complete blood count

Erythrocyte sedimentation rate หรือ C-reactive protein

Serum chemistries (hepatic function และ renal function)

Urinalysis

การวินิจฉัยมักพบภาวะ leukocytosis ร่วมกับ neutrophilia และการเพิ่มขึ้นของ erythrocyte sedimentation rate แต่ในผู้ป่วย วัยที่เกิด malignancy – associated Sweet's syndrome อาจเกิดภาวะ anemia และ neutropenia หรือ อย่างใดอย่างหนึ่งร่วมกับความผิดปกติของ เกล็ดเลือดหรืออาจไม่เกิดก็ได้¹

การวินิจฉัยแยกโรค

มีลักษณะที่ใช้แยกความแตกต่างกับ Sweet's syndrome

Leukemia cutis⁸ เป็นอาการทางผิวหนังของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว พบเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่ยังไม่เจริญเติบโตเต็มที่ (immature neutrophils) กระจายบนชั้นผิวหนัง

Behcet's disease⁹ พบ pathergy test positive หลอดเลือดอักเสบ ปวดข้อ การทำงานของตับ ไตและระบบประสาทผิดปกติ

Erythema Multiforme มีลักษณะคล้ายเป่าธนู

Pyodermagangrenosum⁹ มีผื่นเป็นลักษณะ papules (ผื่นนูนเส้นผ่าศูนย์กลางใหญ่กว่า 0.5 เซนติเมตร) ที่หน้าแข้ง

การรักษา

หากไม่ได้รับการรักษา ผื่นอาจคงอยู่เป็นสัปดาห์ถึงเดือน

ยาที่ใช้รักษาอันดับแรก (first-line drug)^{1,9}

1. Systemic corticosteroids ถือเป็น gold standard ในการรักษาส่วนใหญ่ผื่นดีขึ้นทันทีภายหลังได้รับยา corticosteroids

Prednisolone ขนาดยาเริ่มต้น 1 mg/kg/day จากนั้นจึงลดขนาดยาลง 10 mg/day ระยะเวลาในการรักษาภายใน 4-6 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจต้องใช้ระยะเวลาในการรักษา 2-3 เดือน

Methylprednisolone เริ่มในขนาด 30 mg IM อาจให้ขนาดยาสูงได้ถึง 1000 mg/day IV drip ≥ 1 ชั่วโมงวันละครั้ง ระยะเวลาในการรักษา 3-5 วัน จากนั้นจึงลดขนาดยาลง โดยเปลี่ยนเป็น oral corticosteroids หรือ immune suppressant drug แทน topical corticosteroids

สามารถใช้ในผู้ป่วยที่ผื่นปริมาณน้อย อาจใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาอื่นได้ topical corticosteroids ที่มีความแรงสูง อาทิเช่น 0.05% clobetasol propionate

ผลข้างเคียง เสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น ความผิดปกติของการทำงานของระบบทางเดินอาหาร

2. Potassium iodide

Potassium iodide (เม็ด) ขนาด 300 mg วันละ 3 ครั้ง

Saturated solution (1 gm/ml of water) of potassium iodide (SSKI หรือ Lugol's solution) 3 หยด วันละ 3 ครั้ง (เท่ากับ 450 mg/day) สามารถเพิ่มทีละ 1 หยด วันละ 3 ครั้ง สามารถเพิ่มได้สูงสุด 30 หยด/วัน (เท่ากับ 1500 mg/day) ผื่นดีขึ้นภายใน 3-5 วันภายหลังได้รับยา

ผลข้างเคียงการเกิด vasculitis และ hypothyroidism

3. Colchicine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา Sweet's syndrome

Colchicine 0.5 mg วันละ 3 ครั้ง (1.5 mg/day) โดยอาการไข้ดีขึ้นภายใน 2-3 วัน ผื่นดีขึ้นภายใน 2-5 วัน อาการปวดข้อดีขึ้นภายใน 2-4 วัน และจำนวนเม็ดเลือดขาวกลับสู่ค่าปกติภายใน 8-14 วัน

ผลข้างเคียงอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน อาการเหล่านี้มักดีขึ้นภายหลังมีการปรับลดขนาดยา

ยาที่ใช้รักษาอันดับสอง (second-line drug)

1. Indomethacin

Indomethacin 150 mg/day ระยะเวลา 7 วัน จากนั้น 100 mg/day เป็นระยะเวลา 14 วัน

ผลข้างเคียงปวดท้อง ภาวะการทำงานของไตล้มเหลวเฉียบพลัน

2. Clofazimine

Clofazimine 200 mg ระยะเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้น 100 mg/day เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์

ผลข้างเคียง ผิวสีคล้ำ ผิวแห้ง ปวดท้อง

3. Cyclosporin อาจใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้เป็นยาร่วมได้ในกรณีที่ล้มเหลวจากรักษาด้วยยาที่ใช้รักษาอันดับแรกหรืออาจใช้ร่วมกับ corticosteroids

Cyclosporin เริ่มการรักษาขนาด 2 – 10 mg/kg/day กรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาขนาด 10 mg/kg/day ในวันแรกที่เริ่มการรักษา ภายหลังให้ลดขนาดยาลงครึ่งละ 2 mg/kg/day ทุก 2 วัน และหยุดยาในวันที่ 21 ของการรักษา

ผลข้างเคียง ความดันโลหิตเพิ่มสูง เสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น

4. Dapsone อาจใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้เป็นยาร่วมได้โดยใช้ร่วมกับ corticosteroids

Dapsone ใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้เป็นยาร่วมได้ ขนาดยาเริ่มต้น 100 – 200 mg/ day ใน dose ถัดไป อาจให้เป็นวันละครั้งหรือวันละ 2 ครั้งได้

อย่างไรก็ตามจากการศึกษา มีการใช้ยา acitretin¹⁰ เพื่อดูประสิทธิภาพในการรักษา ผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องและเกิด Sweet's syndrome พบว่า ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาได้ดี และสามารถรักษาโดยไม่มีปัญหา จึงสามารถใช้ในการรักษาได้เช่นกัน ขนาดยาเริ่มต้น 25-50 mg OD

ผู้ป่วยที่เกิด Sweet's syndrome โดยมีสาเหตุจากการติดเชื้อ อาจพิจารณาให้ยา

ปฏิชีวนะหรือ Sweet's syndrome ในผู้ป่วย มะเร็ง อาจพิจารณายาเคมีบำบัดร่วมในการรักษา

โรคแทรกซ้อน¹

ผู้ป่วยที่เกิด Sweet's syndrome อาจเกิดโรคแทรกซ้อนได้ อาทิเช่น โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง โรคซาร์คอยด์ (sarcoidosis) โรคต่อมไทรอยด์ (thyroid disease) ในผู้ป่วยบางราย Sweet's syndrome อาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงบริเวณเยื่อเมือก (mucocutaneous lesions) หรือผู้ป่วยที่เกิด malignancy-associated Sweet's syndrome มักพบการกลับเป็นซ้ำ

Drug – induced Sweet's syndrome

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 49 ปี มารับการรักษาตั้งแต่วันที่ 6 กันยายน พ.ศ.2557 เมื่อวันที่ 9 กันยายน พ.ศ. 2557 มีผื่นขึ้นที่หน้าและฝ่าเท้า

ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต

สองเดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่าย มือสั่น ใจสั่น ขณะนั้นยังไม่ได้รับการรักษา

สองสัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล เหนื่อยมากขึ้น ไปโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ ตรวจพบ hyperthyroidism รับประทาน PTU (50) 1x3 pc, propranolol (10) 2x2 pc

หนึ่งสัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ไข้สูงหนาวสั่น ปวดเมื่อยตามตัว ไอแห้ง

วันที่ 6 กันยายน พ.ศ. 2557 มารักษาที่ OPD แพทย์วินิจฉัย propylthiouracil induced agranulocytosis with hypotension

ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน

หลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ตั้งแต่วันที่ 6 กันยายน พ.ศ.2557 ในวันที่ 9 กันยายน พ.ศ.2557 พบผื่นขึ้นที่หน้าและฝ่าเท้า ทั้ง 2 ข้าง เจ็บ ผื่นแดงมีตุ่มน้ำใสอยู่ด้านบน

ประวัติการแพ้ยาหรืออาหาร

ปฏิเสธประวัติการแพ้ยาและอาหาร

ผลการตรวจร่างกาย

Vital sign: Blood Pressure 120/53 mmHg,

Pulse 82/min,

Respiratory rate 20/min

Temperature 39.4°C,

Oxygen saturation 100%

Eye: Conjunctivitis both eyes

Face : Multiple ill-defined erythematous plaque with vesicle on top (Pseudovesicle like)

Hand : Well-defined multiple discrete Hyperpigmented macule, no mucosal hyperpigmented

Feet : Multiple ill-defined discrete erythematous non-blanchable macule, painful small erosion at hard palate

Skin, right, cheek, incisional biopsy :

Neutrophilic dermatosis presenting as focal neutrophilic aggregation, Sweet's

dermatosis can't be exclude.

อภิปรายผล

ผลการตรวจร่างกาย ไข้ ผื่นที่หน้า ลักษณะเป็นตุ่มน้ำใส ที่เท้าพบผื่นร่วมกับอาการ เจ็บ (erythematous painful) ตาแดง (conjunctivitis both eyes) ค่านิวโทรฟิลที่เพิ่มสูงขึ้นภาวะโลหิตจาง และผล skin biopsy สนับสนุนการเกิด Drug-induced Sweet's syndrome

ประเมินสาเหตุจากยา

ในผู้ป่วยรายนี้ ยาที่สงสัยทำให้เกิด drug – induced Sweet's syndrome คือ G-CSF, PTU (ภาพที่1)

การเกิด G-CSF induced Sweet's syndrome ส่วนใหญ่สัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา(dose-dependent)⁵ พบเมื่อใช้ G-CSF มากกว่า 100 µg/day ตัวอย่างเช่น

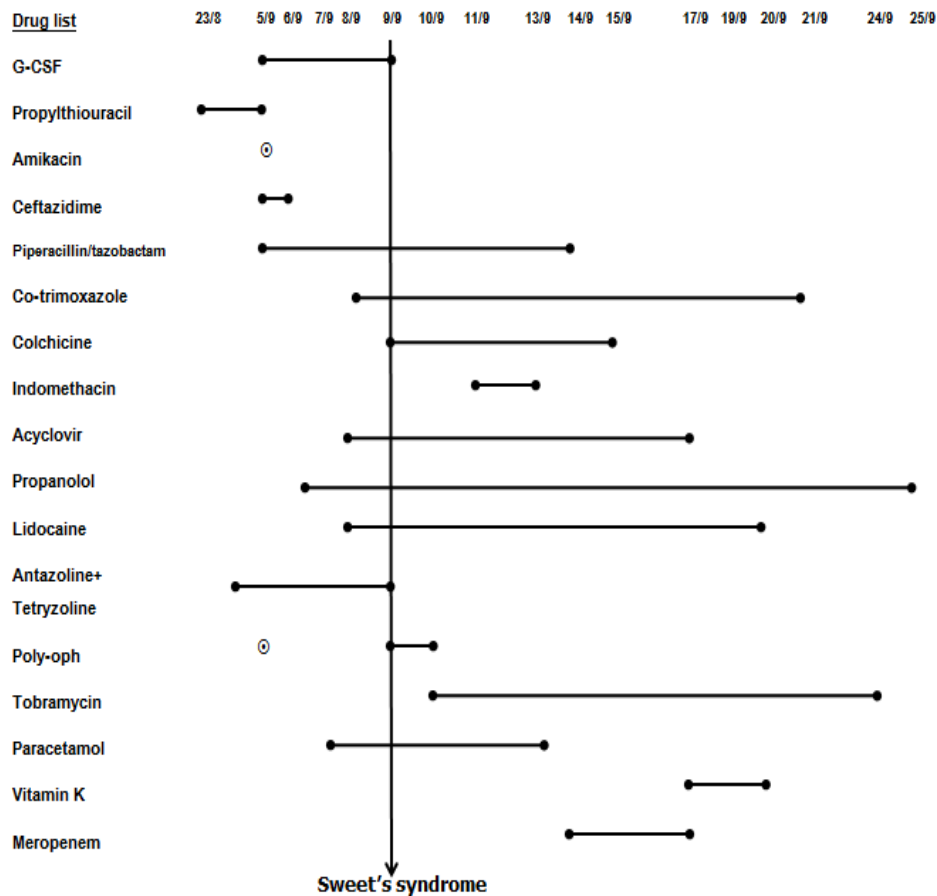
ผู้ป่วยชายอายุ 33 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคความผิดปกติเกี่ยวกับเซลล์ไขกระดูกเพิ่มจำนวน (myeloproliferative disorder) หลังการรักษา 4 สัปดาห์ มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) ได้รับยา G-CSF ขนาดยา 300 µg/day ภายหลัง 4 วันเกิด G-CSF induced Sweet's syndrome แพทย์หยุดยาร่วมกับให้ methylprednisolone เริ่มที่ขนาด 30 mg/day ผู้ป่วยอาการดีขึ้น 4 วัน¹¹

ตารางที่ 5 ผลการตรวจร่างกาย

Laboratory	วัน/เดือน								
	5/9	7/9	9/9	12/9	13/9	15/9	17/9	23/9	27/10
Temperature (°c)	36.00	38.9	39.4	38.80	39.50	38.60	39.10	36.00	
Wbc (4-11x10 ³ /ul)	-	-	2.78	5.70	7.63	9.82	6.71	5.50	9.53
Abs neutrophils (1.8-7.7x10 ³ /ul)	0	0.02	0.22	4.31	6.07	8.24	5.30	3.68	7.33
% Neutrophils (40-74%)	-	1.1	7.0	75.6	79.6	83.9	79.0	66.9	76.90
% Lymphocytes (19-48%)	88.50	78.20	64.00	19.90	15.90	12.10	15.90	25.80	16.10

Laboratory	วัน/เดือน								
	5/9	7/9	9/9	12/9	13/9	15/9	17/9	23/9	27/10
% Monocytes (3.4-9.0%)	10.10	18.50	20.00	4.30	4.20	3.70	4.60	6.90	4.20
% Eosinophils (0-7%)	0.70	-	0	0.10	-	-	0.10	-	-
% Basophils (0.0-1.5%)	0.70	-	2.00	0.10	0.30	0.30	0.40	0.40	0.40
Hemoglobin (12.0-18.0 g/dl)	10.60	8.70	9.40	10.50	9.50	9.30	9.40	8.80	13.70
Hematocrit (37-52%)	31.40	25.90	28.60	31.5	29.00	29.10	29.20	28.20	42.60
Rbc count ($4.2-5.4 \times 10^6$ /ul)	4.210	3.45	3.830	4.13	3.86	3.86	3.88	3.62	5.26

หมายเหตุ WBC คือ เม็ดเลือดขาว (White blood cells) RBC คือ เม็ดเลือดแดง (Red blood cells)



ภาพที่ 1 ระยะเวลาของการได้รับยาและการเกิด Drug – induced Sweet's syndrome

หมายเหตุ ⊙ คือ ให้ยา 1 dose

ผู้ป่วยหญิงอายุ 72 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคที่มีความผิดปกติของการสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูก (myelodysplastic syndrome) ร่วมกับภาวะพร่องเม็ดเลือด (secondary pancytopenia) ได้รับยา G-CSF ขนาด 480 µg/day เพื่อรักษาภาวะนิว

โทรฟิวต่ำ (neutropenia) ในช่วงที่เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลกลับมาสู่ค่าปกติ ผู้ป่วยเกิด G-CSF induced Sweet's syndrome แพทย์หยุดยาร่วมกับให้ prednisolone เริ่มที่ขนาด 10 mg/day อาการดีขึ้น 5-7 วันหลังหยุดยาและให้การรักษ⁵

นอกจากนั้นยังมีรายงานการเกิด drug – induced Sweet's syndrome จากยา PTU ร่วมกับ G-CSF ขนาดสูง ผู้ป่วยหญิงอายุ 43 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรค Grave's disease รับยา PTU 300 mg/day ภายหลังได้รับยา 3 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีไข้ อ่อนเพลีย พบภาวะการสร้างเม็ดเลือดจากไขกระดูกลดลง (pancytopenia) แพทย์ให้หยุดยา PTU และให้ยา β -blocker ร่วมกับ ceftriaxone ภายหลังเปลี่ยนยาเป็น piperacillin ร่วมกับ tazobactam พิจารณาให้ G-CSF 480 μ g/day เพื่อรักษาภาวะนิวโทรฟิวต่ำ ภายหลังได้ยา 2 วัน ผู้ป่วยมีผื่นนูนร่วมกับอาการปวด ไข้ ยังคงสูง ผล skin biopsy พบ neutrophilic dermatosis แพทย์วินิจฉัยว่าเป็น drug – induced Sweet's syndrome¹²

สำหรับผู้ป่วยกรณีศึกษารายนี้ จากข้อมูลผู้ป่วยและหลักฐานทางวิชาการ การเกิด drug – induced Sweet's syndrome สาเหตุอาจมาจากการใช้ยา G-CSF ในขนาดสูงหรือยา PTU เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา G-CSF ในขนาด 300 μ g/day ซึ่งเป็นขนาดยาที่สูงเสี่ยงต่อการเกิด Sweet's syndrome และอาการของผู้ป่วยสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับยา คือ 4 วัน ส่วนยา PTU มีรายงานการเกิดได้

การรักษา แพทย์พิจารณาให้หยุด G-CSF และให้ colchicine (0.6) 1x1 pc ภายหลังวันที่ 11 กันยายน พ.ศ. 2557 พบผื่นมากขึ้นที่ใบหน้า ฝ่ามือ ฝ่าเท้า พิจารณาเพิ่ม dexamethasone 50 mg/day แพทย์ไม่พิจารณาให้ corticosteroids ในเบื้องต้นเนื่องจากสงสัยภาวะติดเชื้อและไม่พิจารณาให้ potassium iodide เนื่องจากอาจมีผลต่อการได้รับแร่ไอโอดีนในอนาคต ภายหลัง 4 วันนับจากเริ่มเกิดอาการ ผู้ป่วยมีผื่นและตุ่มน้ำแห้งเป็นสะเก็ดไม่เจ็บ อาการสับสนลดลง

วันที่ 22 กันยายน พ.ศ. 2557 ผู้ป่วยไข้ลดลง ผลเพาะเชื้อ ไม่พบเชื้อ แพทย์จึงพิจารณาให้ prednisolone 1 mg/kg/day เพื่อรักษาอาการผื่นวันที่ 26 กันยายน พ.ศ. 2557 อาการผื่นยุบลง ไม่คัน ไม่เจ็บ ไม่มีไข้

ผลการประเมินระดับความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาที่สงสัยโดยใช้ Naranjo's algorithm พบความสัมพันธ์ของ G-CSF และ drug – induced Sweet's syndrome คือ น่าจะใช้ (probable) ส่วนความสัมพันธ์ของ PTU และ drug – induced Sweet's syndrome คือ น่าจะใช้เช่นกัน ตามตารางที่ 6

สรุปผล

ผู้ป่วยรายนี้เกิด Sweet's syndrome ภายหลังได้รับยา G-CSF 4 วัน ในขนาดยา 300 μ g/day และยา PTU โดยระดับความน่าจะเป็นของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ น่าจะใช้

การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยรายนี้ คือ ออกบัตรเตือนเรื่องผลข้างเคียงจากการใช้ยา G-CSF และยา PTU บันทึกประวัติในระบบ เภสัชกรให้ข้อมูลกับแพทย์ หากในอนาคตมีความจำเป็นต้องได้รับ G-CSF และยา PTU ในผู้ป่วยที่เกิด drug – induced Sweet's syndrome สามารถให้ได้ โดยอาจให้ในขนาดยาที่ต่ำและอาจพิจารณา pre-medication ด้วย oral prednisolone เพื่อการป้องกัน⁶ แม้ว่าในบางกรณีการได้รับ G-CSF ชั่ว อาจไม่ทำให้เกิดอาการซ้ำ ไม่ควรเลี้ยงไปใช้ Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ที่มีรายงานการเกิด drug – induced Sweet's syndrome น้อยกว่า แต่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์มากกว่า อย่างไรก็ตามควรเฝ้าระวังการเกิด Sweet's syndrome อย่างใกล้ชิดเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

ตารางที่ 6 การประเมิน Naranjo's algorithm สำหรับ Drug – induced Sweet's syndrome³

Criteria		Grading	ข้อ	G-CSF	PTU
1	Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1 at least 5 reported cases of drug-induced Sweet's syndrome reported from at least 3 separate investigators with a minimum of 1 case of probable causality using the Naranjo scale ¹² 0 no 0 do not know	1	+1	+1
2	Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2 onset of painful erythematous plaques or nodules temporally related to drug administration -1 no temporal relationship between drug administration and onset of lesions 0 do not know	2	+2	+2
3	Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1 temporally related resolution of lesion after drug withdrawal or treatment with systemic corticosteroids 0 no improvement with drug withdrawal or systemic corticosteroids 0 do not know	3	+1	+1
4	Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2 reappearance of painful erythematous plaques or nodules temporally related to drug readministration -1 lesions did not reappear after drug readministration 0 do not know	4	0	0
5	Are there alternative causes (other than drug) that could, on their own, have caused the reaction?	-1 patient had underlying hemoproliferative disorder, inflammatory disease, or solid tumor, or reaction was preceded by an upper respiratory or gastrointestinal infection +2 no underlying disorder mentioned above 0 do not know	5	+2	+2
6	Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1 appearance of painful erythematous plaques or nodules after placebo administration +1 no lesions after placebo given 0 do not know	6	0	0
7	Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1 yes 0 no 0 do not know	7	0	0
8	Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	+1 yes 0 no 0 do not know	8	0	0
9	Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1 yes 0 no 0 do not know	9	0	0
10	Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1 histopathologic evidence of a dense neutrophilic infiltrate without evidence of leukocytoclastic vasculitis 0 no evidence of neutrophilic infiltrate or the presence of vasculitis 0 do not know	10	+1	+1
*Grading criteria specific for Sweet's syndrome are bold faced.			รวม	6	6

เอกสารอ้างอิง

- Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. Orphanet J Rare Diseases. 2007;2:34.
- Wu AJ, Rodgers T, Fullen DR. Drug-associated histiocytoid Sweet's syndrome: a true neutrophilic maturation arrest variant. J Cutan Pathol. 2008;35(2):220-4.
- Thompson DF, Montarella KE. Drug-Induced Sweet's syndrome. Ann Pharmacother. 2007;41(5):802-11.
- Lund JJ, Stratman EJ, Jose D, Xia L, Wilson D, Moizuddin M. Drug-induced bullous sweet syndrome with multiple autoimmune features. Autoimmune Diseases. 2010;2010:1-4.
- Hasegawa M, Sato S, Nakada M, Nitta H, Shirasaki H, Kasahara K, Takehara K. Sweet syndrome associated with granulocyte colony-stimulating factor. Eur J Dermatol. 1998;8(7):503-5.
- Sáez M, García-Bustinduy M, Noda A, Dorta S, Escoda M, Fagundo F, et al. Drug-induced Sweet's syndrome. J Eur

- Acade Dermatol Venereol. 2004;18(2):223.
7. Miller RM, Darben TA, Nedwich J, Savige J. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibodies in a patient with Graves' disease and a neutrophilic dermatosis. *British J of Dermat.* 1999;141(5):943-4.
 8. Raza S, Kirkland RS, Patel AA, Shortridge JR, Freter C. Insight into Sweet's syndrome and associated-malignancy: a review of the current literature. *Int J Oncol.* 2013;42(5):1516-22.
 9. Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(5):301-12.
 10. Chiewchanvit S, Chuamanochan M, Mahanupab P, Baosoung V. Reactive neutrophilic dermatoses associated with nontuberculous mycobacterial infection in adult - onset immunodeficiency syndrome responded well to acitretin: four cases report. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(12):1609-16.
 11. Arbetter KR, Hubbard KW, Markovic SN, Gibson LE, Phylly RL. Case of granulocyte colony-stimulating factor-induced sweet's syndrome. *Am J Hematol.* 1999;61(2):126-9.
 12. Ozlem C, Deram B, Mustafa S, Koray T, Cuyan D, Ertugrul T, et al. Propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and agranulocytosis together with granulocyte colony-stimulating factor induced Sweet's syndrome in a patient with Graves' disease. *Intern Med.* 2011;50(18):1973-6.