



Pyoderma gangrenosum: een diagnostische en therapeutische uitdaging

J.R. Mekkes

Pyoderma gangrenosum is een diagnose die vooral gesteld wordt op het klinisch beeld. Soms wordt het niet herkend. Het komt ook voor dat de diagnose ten onrechte wordt gesteld, op aandoeningen die er sterk op kunnen lijken. Tijdens een consensusbijeenkomst in 2018 zijn diagnostische criteria geformuleerd die behulpzaam kunnen zijn. Als de diagnose eenmaal gesteld is, is het volgende probleem dat het moeilijk te behandelen kan zijn, of dat de gebruikelijke immunosuppressiva prednison en ciclosporine zo hoog moeten worden gedoseerd dat onacceptabele bijwerkingen optreden. Het therapeutisch arsenaal is inmiddels uitgebreid met een aantal nieuwe biologicals die kunnen worden geprobeerd.

Pyoderma gangrenosum is een zeldzame aandoening. De incidentie wordt geschat op 3-10 per miljoen inwoners. [1] De gemiddelde arts zal het in zijn loopbaan zelden tegenkomen, en het komt regelmatig voor dat de diagnose wordt gemist. Maag-darm-lever artsen kennen het beeld wel: het komt voor bij 0,4-2% van de patiënten met inflammatoire darmziekten. [2]

De diagnose wordt gesteld op het klinisch beeld: een progressieve centrifugaal uitbreidende ulceratie, met paarse ondermijnde wondranden en weefselverval. Het kan worden

uitgelokt door een trauma, bijvoorbeeld een ingreep, en dit pathergiefenomeen wordt beschouwd als één van de diagnostische criteria. Tijdens een consensusbijeenkomst in 2018 zijn diagnostische criteria geformuleerd (zie tabel 1) waarmee de diagnose kan worden gesteld met een specificiteit van 90% en een sensitiviteit van 86%. [3] Deze criteria kunnen helpen bij het stellen van de diagnose, maar de klinische blik blijft toch het belangrijkste. Histologisch onderzoek kan de diagnose ondersteunen maar niet bewijzen. De aanwezig-

Tabel 1. Diagnostische criteria voor pyoderma gangrenosum volgens Maverakis E, et al. [1]

De diagnose pyoderma gangrenosum kan worden gesteld bij aanwezigheid van 1 major criterium plus 4 of meer minor criteria, met een specificiteit van 90% en sensitiviteit van 86%.

Major criterium:

- neutrofiel infiltraat in het biopt

Minor criteria (8)

- infectie is uitgesloten als oorzaak
- pathergiefenomeen is aanwezig
- inflammatoire darmziekte of inflammatoire artritis in voorgeschiedenis
- begint als papel, pustel, of vesikel, binnen 4 dagen overgaand in ulcus
- typisch klinisch beeld (perifeer erytheem, ondermijnde wondranden, pijnlijke rand)
- multipele ulcera, waarvan minimaal 1 aan voorzijde onderbeen
- cribiforme of atrofische littekens van eerdere ulcera
- verbetering (afname wondgrootte binnen 1 maand) na starten immunosuppressiva

Tabel 2. Aandoeningen waarbij pyoderma gangrenosum kan voorkomen

Inflammatoire darmziekten

colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn

Artritis

reumatoïde artritis, seronegatieve artritis, artritis psoriatica, osteoartritis, spondyloarthropathie, multifocale osteomyelitis.

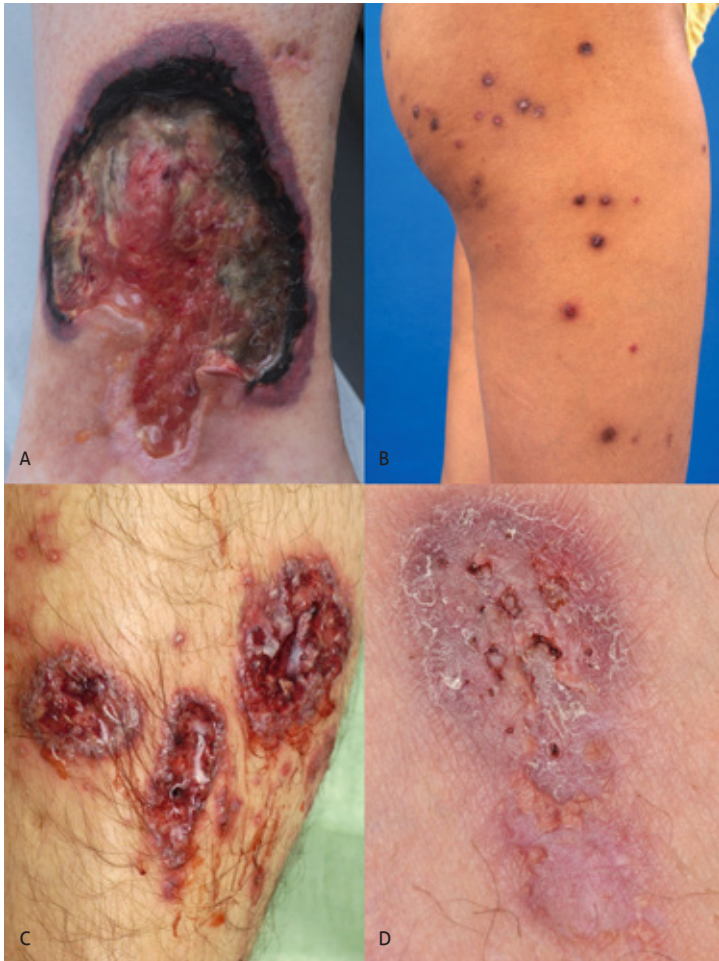
Myeloproliferatieve aandoeningen

myelodysplastisch syndroom, monoclonale gammopathie, vooral IgA-paraproteïnemieën, overige paraproteïnemieën, acute myeloïde leukemie, multiple myeloma, chronische myeloïde leukemie, polycythemie vera, primaire myelofibroses, B-cel non-Hodgkin lymfoom, chronische lymfatische leukemie, Hodgkin lymfoom, hairy cell leukemie, (cutaan) T-cel lymfoom, andere maligne lymfomen.

Overige aandoeningen

SLE, sclerodermie, granulomatosis with polyangiitis, Takayasu's arteritis, morbus Behçet, familial mediterranean fever en andere auto-inflammatoire aandoeningen, sarcoïdose, leverziekten (auto-immunhepatitis, primaire scleroserende cholangitis), darmtumoren, diverticulitis, hemofagocytair lymfohistiocytose, severe congenital neutropenia, Evans syndroom, Cogan syndroom, complementafwijkingen.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC



Figuur 1. Klinische varianten van pyoderma gangrenosum: a) klassieke vorm; b) pustuleuze vorm; c) bulleuze vorm; d) pyoderma vegetans.

heid van een neutrofiel infiltraat, zonder verdere specificatie van het histologisch beeld, is een major criterium. Pyoderma gangrenosum is moeilijk te behandelen en kan fataal aflopen, door progressie van de ulcera of door ernstige complicaties bij gebruik van immunosuppressiva.

ONDERLIGGENDE AANDOENINGEN

Pyoderma gangrenosum is in circa 50-70% van de gevallen geassocieerd met onderliggende interne ziekten (zie tabel 2), vooral inflammatoire darmziekten (20-30%), artritis (20%), en myeloproliferatieve aandoeningen (15-25%). [4]

Klinische varianten

Er worden vier varianten onderscheiden: de klassieke vorm, een pustuleuze vorm, een bulleuze vorm, en pyoderma vegetans (zie figuur 1). De eerste drie kunnen tegelijkertijd aanwezig zijn bij één patiënt, en pyoderma gangrenosum kan ook beginnen als een pustel, overgaan in een blaas en daarna in een klassiek pyoderma gangrenosum ulcus met paarse ondermijnde wondranden. Pyoderma vegetans is wel een aparte entiteit.

Pyoderma vegetans

Bij pyoderma vegetans ontstaan erythemateuze of paarse plaques die ook langzaam naar alle kanten uitbreiden, maar

er ontstaan geen diepe ulcera. Het oppervlak heeft een vegetatief of verrucoseus aspect. Het kan overal op het lichaam voorkomen, ook op de romp, of in het gelaat. Het is zeldzaam en minder vaak geassocieerd met onderliggende ziekten. In case reports die het beeld beschrijven wordt vermeld dat er oppervlakkige sinus tracts (kleine fistelgangetjes) in aanwezig kunnen zijn. Het wordt veroorzaakt door een ontsteking op het niveau van de diepere dermis en subcutis. Bij progressie van het beeld ontstaan overal openingen in de huid die cribiforme littekens achterlaten (*cribrum* = zeef), en als het beeld uitgeweid is of behandeld resteert een litteken waar nog flarden van de bovenliggende huid aan hangen.

Pyoderma vegetans komt vaak (circa 1%) voor bij patiënten met hidradenitis suppurativa (HS). Dit beeld is eerder door ons beschreven als plaque-vorm HS [5] maar bij nader inzien is het toch beter om de term pyoderma vegetans te gebruiken voor deze entiteit vanwege de klinische gelijkenis en het gegeven dat oppervlakkige sinus tracts kunnen voorkomen bij pyoderma vegetans. De combinatie van klassieke pyoderma gangrenosum ulcera en HS komt ook regelmatig voor, ook bij patiënten zonder inflammatoire darmziekten. Hebben deze patiënten ook nog gewrichtsklachten en ernstige acne dan moet de diagnose PAPA syndroom worden overwogen. Het PAPA syndroom (Pyogene Artritis, Pyoderma gangrenosum, Acne) is een autosomaal dominant erfelijke auto-inflammatoire aandoening, veroorzaakt door een mutatie in het gen voor PSTPIP1 (proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1). [6] Het PAPA syndroom kan worden behandeld met anakinra, een interleukine-1-receptorantagonist. Er is ook een PASH syndroom beschreven (Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis) maar de case reports hierover blijken meestal te gaan over de veel voorkomende combinatie van pyoderma vegetans en HS. [7]

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Er zijn diverse andere ulceratieve huidafwijkingen die sterk kunnen lijken op pyoderma gangrenosum (zie figuur 2 en tabel 3). Vooral infecties zoals leishmaniasis, maar ook

Tabel 3. Differentiële diagnose van pyoderma gangrenosum

Ulcera met andere etiologie
arterieel ulcus, calciphylaxis, antifosfolipiden syndroom / hypercoagulabiliteit, hydroxyureum ulcus, ulcus hypertensivum
Infecties
leishmaniasis, diepe mycosen, atypische mycobacteriën, hemolytische streptokokken (ecthyma), <i>Pseudomonas</i> (ecthyma gangrenosum), <i>Nocardia</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Clostridium</i> , meloidosis, orf (ecthyma infectiosum), herpes, lues maligna
Ulcererende dermatosen
vasculitis (leukocytoclastische vasculitis, Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa), cutane Crohn, m. Behçet, necrobiosis lipoidica, sarcoïdose
Tumoren
plaveiselcelcarcinomen, sarcomen, metastasen, cutane lymfomen (CD8+ agressief cutaan T-cel lymfoom, CD30+ cutaan lymfoom, anaplastisch grootcellig T-cel lymfoma, primair cutaan diffuus grootcellig B-cel lymfoom), leukemia cutis



Figuur 2. Differentiële diagnose van pyoderma gangrenosum: a) sarcoidose; b) cutaan CD30+ T-cel lymfoom; c) leishmaniasis; d) mucormycosis

diepe mycosen en bacteriële infecties door *Streptococcus pyogenes* (ecthyma), *Pseudomonas* (ecthyma gangrenosum), *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Burkholderia pseudomallei* (meloidosis), *Treponema pallidum* (lues maligna), en atypische mycobacteriën. Daarom is het uitsluiten van infecties belangrijk, en ook opgenomen als één van de minor criteria. Uitsluiten is lastig, omdat de ulcera ook secundair gecontamineerd zijn, maar het totaal niet reageren op antibiotica geeft een aanwijzing. Uit de anamnese moet blijken of de patiënt in de tropen is geweest of een infectie met diepe mycosen of mycobacteriën kan hebben opgelopen. Naast infecties zijn er ook huidziekten die kunnen ulcereren, zoals cutane lymfomen, cutane Crohn, vasculitis, m. Behçet, necrobiosis lipoidica, en sarcoidose. Afhankelijk van de locatie van het ulcus en het klinisch aspect moet ook gedacht worden aan arteriële ulcera, calciphylaxis, hypercoagulabiliteit, en hydrea ulcus. De infecties en de lymfomen zijn belangrijk om uit te sluiten want als er immunosuppressiva worden gestart bij verdenking pyoderma gangrenosum dan kunnen eerstgenoemde aandoeningen verergeren met fatale gevolgen. [8]

Vanwege de omvangrijke DD moeten altijd biopten worden afgenomen, soms meerdere (biopten voor kweken, PCR, direct preparaat, vriescoupes) of een groter excisiebiopt om vaataf-

wijkingen te kunnen opsporen. Het biopt kan overgaan in een ulcus, daar moet de patiënt over worden voorgelicht, maar het is toch nodig, ook omdat aanwezigheid van een neutrofiel infiltraat een major criterium is.

HISTOPATHOLOGISCH BEELD

Er is geen specifiek histopathologisch beeld, in circa 40% wordt een vasculitis gezien met fibrine deposities in de vaten, trombose van kleine vaatjes, bloedingen, necrose van de epidermis, en in latere stadia uitgebreide weefseldestructie. Er is meestal een uitgebreid ontstekingsinfiltraat met vooral neutrofielen in en rond vaten, maar ook lymfocyten, plasmacellen, histiocyten, en reuscellen kunnen worden gezien. Het beeld is moeilijk te differentiëren van een abcederende bacteriële infectie of van een leukocytoclastische vasculitis. In de diagnostische criteria is alleen de aanwezigheid van een neutrofiel infiltraat opgenomen, zonder verdere specificatie van het histopathologisch beeld.

DIAGNOSTIEK

De diagnostiek is afhankelijk van wat er in de DD is opgenomen maar bestaat meestal uit een biopt (gewoon biopt, kweekbiopt, Giemsa preparaat, PCR biopt, groter excisiebiopt), wondkweken, uitsluiten arterieel vaatlijden (indien het klinisch beeld daar bij kan passen), compleet bloedbeeld, lever- en nierfunctie, screening op oorzaken vasculitis (ANA, ANCA's, reumafactor, M-proteïnen, AST, anti-DNAse B, complement C4, urinesediment), en screening op hypercoagulabiliteit (trombofilie pakket). Overweeg bij sterke verdenking op pyoderma gangrenosum ook een consult maag-darm-lever arts (calprotectine in faeces, endoscopie) en een consult internist en/of hematoloog om onderliggende ziekten uit te sluiten.

THERAPIE

De meest toegepaste immunosuppressiva zijn prednison (0.75-1 mg/kg) en ciclosporine (4-5 mg/kg), en deze zijn door Ormerod, et al. met elkaar vergeleken in een randomized controlled trial. [9] Er was geen verschil in effectiviteit of bijwerkingen. Na een half jaar waren in beide groepen 47% van de ulcera dicht, en dat kan niet beschouwd worden als een geweldig resultaat. De bijwerkingen waren wel verschillend, en de keuze kan worden gemaakt op grond van kenmerken van de patiënt, dus liever geen prednison bij patiënten met overgewicht en diabetes, en geen ciclosporine bij patiënten met hypertensie of slechte nierfunctie. Prednison kan worden gecombineerd met corticosteroid sparende middelen zoals azathioprine of mycofenolaat mofetil (zie tabel 4). Ook immunomodulerende middelen kunnen worden toegevoegd zoals sulfasalazine, mesalazine, dapson, metronidazol, en clindamycine + rifampicine. [10] De volgende groep die in aanmerking komt zijn de biologicals. Het voorschrijven daarvan is vaak gebaseerd op kleine case series, maar gerechtvaardigd als er geen alternatieven meer zijn. Infliximab iv is het meest onderzochte middel en is ook onderzocht in een randomized trial. [11] Het werkt niet bij alle patiënten, in de studie van Brooklyn, et al werkte het bij 31% niet. In de praktijk blijkt dat het vaak nodig is om een hogere dosering te geven (5-10 mg/kg) en/of het interval te verkleinen naar 4-6 weken. Verder is

Tabel 4. Behandeloptyes bij pyoderma gangrenosum

<p>Topicale therapie (lokaal)</p> <ul style="list-style-type: none"> - klasse III-IV corticosteroïden, eventueel afgewisseld met antiseptica - tacrolimus zalf - intralesionale corticosteroïden in de wondrand (van binnen naar buiten injecteren)
<p>Immunosuppressiva</p> <ul style="list-style-type: none"> - prednison 0.75-1 mg/kg - ciclosporine 4-5 mg/kg verdeeld over 2 dagdoses - methotrexaat 10-25 mg per week - methylprednisolon iv 1 g/dag 3-5 dagen of dexamethason iv 200 mg/dag 3-5 dagen
<p>Immunomodulerende medicatie</p> <ul style="list-style-type: none"> - dapson 1 dd 100 mg (50-200 mg) - sulfasalazine 3 dd 1000-1500 mg of mesalazine 3 dd 500-1000 mg - metronidazol 3 dd 500 mg, doxycycline 1 dd 100-200 mg, minocycline 1 dd 100 mg - colchicine 3 dd 0.6 mg - thalidomide 1 dd 50-150 mg - clindamycine 2 dd 300 mg + rifampicine 2 dd 300 mg
<p>Adjuvante medicatie, corticosteroïd sparend</p> <ul style="list-style-type: none"> - azathioprine 1 dd 50-150 mg (1-3 mg/kg/dag) - mycofenolaat mofetil 2 dd 500-1000 mg
<p>Biologicals en overige targeted therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> - infliximab (hogere dosering (5-10 mg/kg), korter interval (4-6 weken)) - andere TNF remmers (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab) - interleukine-1 antagonisten (anakinra, canakinumab, gevokizumab) - andere biologicals (ustekinumab, tocilizumab, xilonix, vedolizumab, visilizumab) - overige (tofacitinib, baricitinib, apremilast)
<p>Diversen</p> <ul style="list-style-type: none"> - intraveneuze immunoglobulinen (2 g/kg verdeeld over 2-3 dagen per maand) - cyclofosfamide 500-1000 mg/m² lichaamsoppervlak per maand - chloorambucil 1 dd 4 mg
<p>Ondersteunende behandelingen</p> <ul style="list-style-type: none"> - negatieve druk therapie (VAC therapie) - huidtransplantatie (onder goede immuunsuppressie) - hyperbare zuurstof

het advies om niet te snel te concluderen dat het niet werkt. In theorie werken ook de andere TNF-alfa remmers (adalimumab, golimumab, cetolizumab, etanercept) mits hoog genoeg gedoseerd. Andere biologicals die in case reports beschreven zijn als werkzaam bij een deel van de patiënten zijn IL-1 antagonisten (anakinra, anakinumab, gevokizumab), ustekinumab, tocilizumab, xilonix, vedolizumab, visilizumab, ruxolitinib, en apremilast. [12] Grote studies ontbreken vanwege de zeldzaamheid van pyoderma gangrenosum en er is een publicatie bias (negatieve resultaten worden niet gepubliceerd). Alle medicatie wordt off-label voorgeschreven. In Duitsland is een enquête uitgevoerd onder wondexperts om te inventariseren wat er het meest gebruikt wordt en dat is hetzelfde bovengenoemde rijtje middelen, met als aanvullingen intraveneuze immunoglobulines, methotrexaat, cyclofosfamide, tacrolimus, en rituximab. [13]

Naast de immunosuppressiva worden nog genoemd ondersteunende behandelingen zoals vacuum-assisted closure (VAC

therapie) en hyperbare zuurstof. [14,15] De theorie achter VAC therapie is dat het exsudaat inclusief neutrofiele granulocyten en cytokinen continu wordt afgevoerd zodat geen cytokinegradiënt ontstaat waarlangs nog meer leukocyten en macrofagen naar de wond migreren. Daarnaast is het een niet-specifieke methode om stagnerende wonden te stimuleren, dat geldt ook voor hyperbare zuurstof. Een huidtransplantatie kan worden uitgevoerd bij pyoderma gangrenosum ulcera in een stabiele fase, maar alleen onder voldoende immunosuppressieve behandeling, omdat anders de donorplaats kan overgaan in een ulcus.

TREFWOORDEN

pyoderma gangrenosum - differentiële diagnose van pyoderma gangrenosum - behandeling pyoderma gangrenosum

KEYWORDS

pyoderma gangrenosum - differential diagnosis of pyoderma gangrenosum - treatment of pyoderma gangrenosum

LITERATUUR

- Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:225-33.
- Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13:307-17.
- Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol*. 2018;154:461-66.
- Montagnon CM, Fracica EA, Patel AA, Camilleri MJ, Murad MH, Dingli D, Wetter DA, Tolkachjov SN. Pyoderma gangrenosum in hematologic malignancies: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1346-59.
- van Rappard DC, Starink MV, van der Wal AC, de Rie MA, Mekkes JR. Four cases of plaque form hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:e104-e106.
- Lindor NM, et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:611-15.
- Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: pathophysiology, presentation and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:555-62.
- Deenen NJ, Koens L, Jaspars EH, Vermeer MH, Willemze R, de Rie MA, Bekkenk MW. Pitfalls in diagnosing primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2019;180:411-12.
- Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350:h2958.
- Lamiaux M, Dabouz F, Wantz M, Lebas D, Lasek A, Courivaud D, Modiano P. Successful combined antibiotic therapy with oral clindamycin and oral rifampicin for pyoderma gangrenosum in patient with PASH syndrome. *JAAD Case Rep*. 2017;18:17-21.
- Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths

- CE, Forbes A, Greenwood R, Probert CS. *Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial.* *Gut.* 2006;55:505-09.
12. Goldust M, Hagstrom EL, Rathod D, Ortega-Loayza AG. *Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum.* *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13:157-61.
 13. Al Ghazal P, Dissemond J. *Therapy of pyoderma gangrenosum in Germany: results of a survey among wound experts.* *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:317-24.
 14. Goggins CA, Khachemoune A. *The use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of necrotizing soft tissue infections, compromised grafts and flaps, hidradenitis suppurativa, and pyoderma gangrenosum.* *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2019;28:81-4.
 15. Eisendle K, Thuile T, Deluca J, Pichler M. *Surgical Treatment of Pyoderma Gangrenosum with Negative Pressure Wound Therapy and Skin Grafting, Including Xenografts: Personal Experience and Comprehensive Review on 161 Cases.* *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9:405-25.

CORRESPONDENTIEADRES

Jan Mekkes

E-mail: j.r.mekkes@amsterdamumc.nl