

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Superficiële granulomateuze pyoderma

P.P.M. van Lümig¹, W.A.M. Blokk², H.H.J. Bavelaar³, T.J. Groeneveld¹, M.C.A. Polderman⁴,
M.M.B. Seyger⁵

- ¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen
- ² Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen
- ³ Aios Medische Microbiologie, afdeling Medische Microbiologie, Radboudumc, Nijmegen
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentieadres:
Paula van Lümig
Radboudumc
Afdeling Dermatologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
E-mail: paula.vanlumig@radboudumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 60-jarige vrouw werd verwezen naar onze polikliniek Dermatologie voor een second opinion in verband met sinds 16 maanden bestaande pijnlijke huidafwijkingen op het rechteronderbeen. In verband met bursitis had patiënte 2,5 en 1,5 jaar geleden een bursectomie van de rechterknie ondergaan. Twee maanden na de laatste bursectomie ontstond een kleine rode laesie ter plaatse van het litteken. Binnen enkele maanden breidden de huidafwijkingen in grootte en aantal uit ter plaatse van de rechterknie en pretibiaal rechts (figuur 1).

Patiënte was 4 jaar geleden in Thailand geweest, waar ze dengue opgelopen had. Verder was ze 2 jaar geleden in Spanje geweest en recent in Macedonië. Patiënte had thuis een aquarium, maar maakte dit niet zelf schoon. Ze had geen vijver en werkte niet in de tuin. Ze had geen gewrichtsklachten of darmklachten.

Eerder verricht histopathologisch onderzoek van een huidbiopt toonde een chronische en focaal ulcerende ontsteking met enkele histiocyttaire reuscellen, echter geen omschreven granulomen. De PAS-kleuring en ziehl-neelsenkleuring waren negatief.



Figuur 1. Patiënte bij presentatie op onze polikliniek met ter plaatse van het rechteronderbeen multipole erythemateuze en livide papels, noduli en nodi, die centraal oppervlakkig ulceratief en licht pussend zijn.

Conclusie van het histopathologisch onderzoek was dat het beeld mogelijk passend was bij een atypische mycobacteriële infectie. Microbiologische diagnostiek werd verricht op een huiduitstrijk (pus) en een huidbiopt. De auraminekleuring op het huidbiopt was negatief. De tuberculose-PCR was tevens negatief en er werden geen banale bacteriële pathogenen en geen mycobacteriën gekweekt.

Patiënte was reeds behandeld met betamethasondi-propionaat/calcipotriol gel, clobetasol crème, fucidine crème en flucloxacilline 500 mg 4dd gedurende 10 dagen zonder effect. Tevens was ze behandeld met doxycycline 100 mg 2dd gedurende 6 weken, waarbij geen verbetering maar ook geen uitbreiding van de huidafwijkingen was opgetreden.

Bij lichamenlijk onderzoek zagen wij ter plaatse van de rechterknie gelokaliseerd aangrenzend aan beide

bursectomiellittekens en pretibiaal rechts multipele lenticulaire tot nummulaire erythemateuze en livide papels, noduli en nodi, die centraal oppervlakkig ulceratief en licht pussend waren. Voor de differentieële diagnose werd gedacht aan een infectie volgens het sporotrichoidpatroon (atypische mycobacteriële infectie, sporotrichose, nocardiose, leishmaniasis, tuberculose, dermatomycose), sarcoidose of een vreemdlichaamreactie. Bij poliklinische follow-up was er sprake van langzame uitbreiding van deze huidafwijkingen in aantal en grootte.

Aanvullend onderzoek

Een tweetal nieuwe huidbiopten werd afgenomen en ingezet op kweek voor mycobacteriën en overige bacteriële pathogenen waaronder *Nocardia*. Tevens werd een kweek ingezet op gisten en schimmels. Gezien de reisanamnese werd een PCR-leishmania verricht op een huidbiopt afgenomen uit de rand van een laesie. Om mycobacteriële verwekkers verder uit te sluiten werd nog een hsp65-PCR (heat shock protein 65) uitgevoerd op een biopt.¹ Alle microbiologische diagnostiek bleek uiteindelijk negatief.

Histopathologisch onderzoek van een biopsie en een wigexcisie toonde dermale holte-/sinusvorming met een plaveiseletheliale bekleding met centrale necrose en omgevend veel infiltraat bestaande uit lymfocyten, plasmacellen en histiocyten. In de necrose bevonden zich neutrofiële granulocyten. In de diverse toegepaste kleuringen werden geen micro-organismen en geen dubbelbrekend materiaal aangetroffen (figuur 2). Bij exclusie van een infectieuze oorzaak werd op basis van het histologisch beeld en het ontstaan aansluitend aan een operatie vooral superficiële granulomateuze pyoderma overwogen.

Diagnose

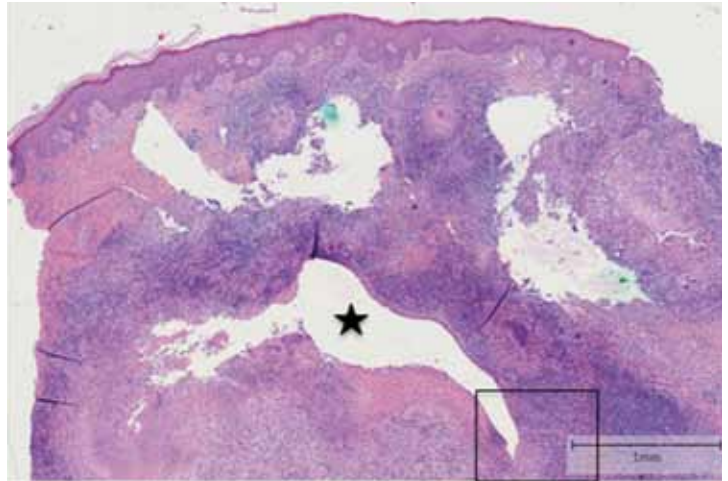
Op basis van het klinisch beeld, de histopathologie en na exclusie van een infectieuze oorzaak werd de diagnose superficiële granulomateuze pyoderma gesteld.

Therapie en beloop

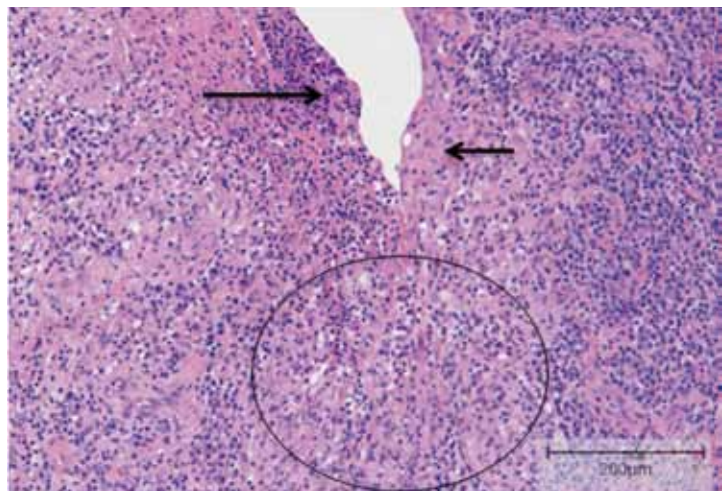
Gezien de uitgebreidheid van de huidafwijkingen en de pijnklachten werd gestart met prednison 30 mg per dag in een afbouwschema en tacrolimus 0,1% zalf idd met goed effect (figuur 3). De prednison wordt op dit moment langzaam afgebouwd. Screenend laboratoriumonderzoek ter uitsluiting van een onderliggende systeemziekte was negatief.

Conclusie

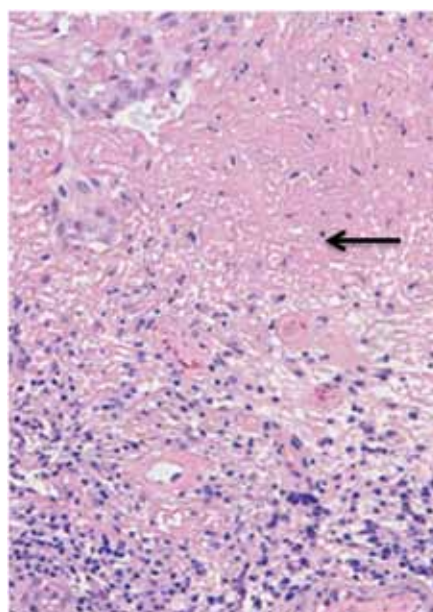
Superficiële granulomateuze pyoderma is een oppervlakkige zeldzame variant van pyoderma gangrenosum met een andere klinische presentatie dan de klassieke pyoderma gangrenosum. Overweeg bij chronische ulcera, vooral wanneer deze ontstaan zijn na een trauma en tevens bij patiënten zonder onderliggende systeemziekte, ook deze variant van pyoderma gangrenosum.



Figuur 2A. HE overzicht, 25x vergroting van de wigexcisie. Ter plaatse van de markering middels een ster dermale sinusvorming/holtevorming.



Figuur 2B. Een uitvergroting van het rechthoekige gebied gemarkeerd in A, HE 100x vergroting, met ter plaatse van de kleine pijl nog een kleine rest van plaveiselcellige bekleding. Ter plaatse van de grote pijl neutrofielen. In het ovale gebied clusters van histiocyten/granuloomvorming. Daartussen en omgevend lymfocyten en plasmacellen.



Figuur 2C. Detail van de biopsie. Ter plaatse van de markering met de pijl is de necrose zichtbaar.



Figuur 3. Klinische foto na 5 maanden behandeling met prednison.

BESPREKING

Pyoderma gangrenosum (PG) is een zeldzame chronische huidziekte behorende tot de neutrofiële dermatosen. PG kan op elke leeftijd optreden, echter komt het meeste voor bij vrouwen in de leeftijd van 20-50 jaar. De voorkeurslokalisatie van PG is het been (met name pretibiaal), echter PG kan overal op het lichaam voorkomen, inclusief op de slijmvlies. Pathergie wordt bij 20-30% van de patiënten gezien. Men kan speculeren waarom bij onze patiënte pas na de tweede bursectomie een superficiële granulomateuze pyoderma (SGP) is ontstaan. Wellicht is bij onze patiënte de basis voor de afwijkende immunorespons die leidt tot SGP bij de eerste bursectomie gelegd en is de tweede bursectomie de trigger geweest voor de daadwerkelijke ontwikkeling van SGP. Een andere mogelijkheid is dat de afwijkende immunorespons die leidt tot SGP pas na de tweede bursectomie ontstaan is, aangezien er een jaar tussen de eerste en tweede bursectomie zat. Bij 50-70% van de patiënten met PG is er een associatie met een voorafgaande, gelijktijdig ontstane of toekomstige onderliggende systeemziekte. Dit betreft meestal een inflammatoire darmziekte, artritis of een hematologische aandoening.²

In het vroege inflammatoire niet-ulceratieve stadium van PG worden pijnlijke erythemateuze papels, pustels, plaques en nodi gezien. Later treedt necrose op, leidend tot ulcera met een necrotische livide ondermijnde rand en een purulente basis, genezend met cribriforme littekens.²

PG kan onderverdeeld worden in vier verschillende vormen met elk zijn eigen klinische presentatie, voorkeurslokalisatie en geassocieerde ziekten, namelijk de ulceratieve, bulleuze, pustuleuze en de superficiële granulomateuze vorm. Vanwege de

vegetatieve rand wordt deze laatste vorm ook wel de vegetatieve variant genoemd.^{2,3}

SGP is een oppervlakkige en zeldzame variant van PG, die net als PG vooral voorkomt bij volwassenen, maar ook kan voorkomen bij kinderen.⁴ Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door meestal één en soms meerdere oppervlakkige ulcera met een vegetatieve rand, in tegenstelling tot de livide ondermijnde wondrand bij de klassieke PG.^{5,6} De basis van de ulcera is tevens schoner en de ulcera zijn minder pijnlijk dan bij de klassieke PG.^{6,7} Pathergie en dan met name als gevolg van een chirurgische wond, treedt bij SGP vaak op.^{2,5,6} De voorkeurslokalisatie van SGP is de romp, echter SGP kan ook overal op het lichaam voorkomen.⁴ SGP is meestal niet geassocieerd met een onderliggende systeemziekte en kent een langzamer en gunstiger beloop dan klassieke PG.^{4,8}

De histopathologie van PG is niet specifiek, vooral wanneer er sprake is van behandelde chronische laesies of minimale inflammatie. In actieve onbehandelde laesies worden neutrofiële infiltraten met subcorneale pustelvorming gezien. In oudere laesies wordt niet-specifieke ulceratie en necrose met een omgevend mononucleair infiltraat gezien en fibrose-nde ontsteking aan de rand.^{2,7}

Bij SGP wordt een granulomateuze ontsteking in de oppervlakkige dermis gezien met een minder uitgesproken neutrofiel infiltraat dan bij de klassieke PG.² Betrokkenheid van de diepe dermis, zoals in deze casus, en zelfs van de subcutis, komt echter ook voor.^{7,9} Drainerende sinussen zijn soms evident aanwezig en vormden bij deze casus een belangrijke histopathologische clue in de richting van de diagnose.^{6,7} Ook de histopathologie van SGP is echter niet specifiek.

SGP is derhalve, evenals klassieke PG, een diagnose per exclusionem. Andere oorzaken van ulceratie van de huid, waaronder diverse infectieuze oorzaken, moeten worden uitgesloten alvorens de diagnose kan worden gesteld.²

Het afnemen van zowel een biopt als een wigexcisie is niet altijd nodig. Afhankelijk van de differentiële diagnose en de histopathologische bevindingen op basis van het biopt kan besloten worden een wigexcisie te verrichten. In dit geval werd een wigexcisie verricht in verband met een persisterende klinische differentiële diagnose van een infectie volgens het sporotrichoïdpatroon, een vreemdlichaamreactie of sarcoïdose. In de huidige casus werd de relatie met de eerdere ingreep/pathergie en de diagnose SGP pas later bij revisie en op basis van klinisch-pathologische correlatie vastgesteld.

Bij hoge klinische verdenking op een mycobacteriële infectie kan bij een negatieve kweek een PCR ingezet worden. Normaliter volstaan kweken. In dit geval werd lange tijd gedacht aan een mycobacteriële infectie en niet aan SGP. Om een mycobacteriële infectie met meer zekerheid uit te sluiten, zeker omdat de behandeling voor SGP bij deze patiënt zou bestaan uit prednison, is een PCR gedaan.

Er is geen richtlijn waarin beschreven staat welk laboratoriumonderzoek gedaan moet worden om een onderliggende systeemziekte op te sporen of uit te sluiten bij een patiënt met PG of SGP. De anamnese en eventuele andere bevindingen bij lichamelijk onderzoek zijn derhalve op dit moment leidend bij de keuze voor aanvullend onderzoek. Bij een patiënt met PG moet in het kader van onderzoek naar een eventuele onderliggende systeemziekte als eerste screening een bepaling van het bloedbeeld, manuele leukocytendifferentiatie, nierfunctie, levertesten en op indicatie hepatitis serologie, urinesediment, eiwitspectrum, ANA, reumafactor en ANCA worden overwogen.^{2,10,11} Op indicatie kan fecesonderzoek op occult bloed of een colonoscopie worden verricht indien er aanwijzingen zijn voor een inflammatoire darmziekte.^{2,11} Aangezien SGP meestal niet geassocieerd is met een onderliggende systeemziekte, volstaat hierbij een beperkt aanvullend onderzoek.

De behandelingsmogelijkheden voor SGP komen overeen met die voor klassieke PG. SGP reageert over het algemeen echter beter op mildere lokale of systemische therapieën dan klassieke PG en behoeft minder vaak agressieve systemische immunosuppressieve behandeling.^{4,9,12}

De prognose van PG is onvoorspelbaar, waarbij ook na lange tijd nog recidieven kunnen optreden.^{13,14} Bij een patiënt met een voorgeschiedenis van postoperatieve PG wordt bij een eventuele volgende operatie perioperatieve behandeling met prednison geadviseerd. SGP kent een gunstigere prognose dan klassieke PG, echter aangezien PG en SGP een spectrum vormen en SGP vaak ontstaat na een operatie, denken wij dat ook bij een patiënt met postoperatieve SGP bij een volgende operatie perioperatieve behandeling met prednison moet worden overwogen.^{15,16}

LITERATUUR

- McNabb A, Eisler D, Adie K, et al. Assessment of partial sequencing of the 65-kilodalton heat shock protein gene (*hsp65*) for routine identification of *Mycobacterium species* isolated from clinical sources. *J Clin Microbiol* 2004;42:3000-11.
- Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3rd ed. Elsevier, 2012.
- Wilson-Jones E, Winkelmann RK. Superficial granulomatous pyoderma: a localized vegetative form of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:511-21.
- Tollefson MM, Cook-Norris RH, Theos A, et al. Superficial granulomatous pyoderma: a case in an 11-year-old girl and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2010;27:496-9.
- Gibson LE. Superficial granulomatous pyoderma: who are you? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:97.
- Thami GP, Kaur S, Punia RS, et al. Superficial granulomatous pyoderma: an idiopathic granulomatous cutaneous ulceration. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:159-61.
- McKee PH, Colonje E, Granter SR. *Pathology of the skin with clinical correlations*, 3rd ed. Elsevier, 2005.
- Persing SM, Laub D, Jr. Superficial granulomatous pyoderma of the face: a case report and review of the literature. *Eplasty* 2012;12:e56.
- Lichter MD, Welykyj SE, Gradini R, et al. Superficial granulomatous pyoderma. *Int J Dermatol* 1991;30:418-21.
- Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:395-409; quiz 10-2.
- Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:191-211.
- Quimby SR, Gibson LE, Winkelmann RK. Superficial granulomatous pyoderma: clinicopathologic spectrum. *Mayo Clin proceedings*. 1989;64:37-43.
- Bakelants E, van der Hilst J, Corluy L, et al. The diagnostic tangle of pyoderma gangrenosum: a case report and review of the literature. *Neth J Med* 2014;72:541-4.
- Gameiro A, Pereira N, Cardoso JC, et al. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:285-93.
- Tolkachjov SN, Fahy AS, Wetter DA, et al. Postoperative pyoderma gangrenosum (PG): The Mayo Clinic experience of 20 years from 1994 through 2014. *J Am Acad Dermatol* 2015.
- Zuo KJ, Fung E, Tredget EE, et al. A systematic review of post-surgical pyoderma gangrenosum: identification of risk factors and proposed management strategy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68:295-303.

SAMENVATTING

Superficiële granulomateuze pyoderma is een oppervlakkige zeldzame variant van pyoderma gangrenosum. De ziekte kenmerkt zich door oppervlakkige ulcera met een vegetatieve rand en een relatief schone basis en treedt meestal op na een trauma, zoals na een operatie. De voorkeurslokalisatie is de romp. Histopathologisch wordt een granulomateuze ontsteking in de oppervlakkige dermis gezien. Meestal is er geen sprake van een onderliggende systeemziekte. Het beloop en de respons op behandeling is gunstiger dan bij de klassieke pyoderma gangrenosum.

TREFWOORDEN

superficiële granulomateuze pyoderma – pyoderma gangrenosum – granulomateus – ulcus – pathergie

SUMMARY

Superficial granulomatous pyoderma is a superficial rare variant of pyoderma gangrenosum. The disease is characterized by superficial ulcers with a vegetative border and a relatively clean base and mostly develops after trauma, frequently surgical trauma. Lesions are most commonly found on the trunk. Histopathologically, granulomatous inflammation in the superficial dermis is seen. Often there is no underlying systemic disease. The course of the disease and the response to treatment are more favourable than in classic pyoderma gangrenosum.

KEYWORDS

superficial granulomatous pyoderma – pyoderma gangrenosum – granulomatous - ulcer – pathergy