



Pyoderma gangrenosum: the good, the bad and the ugly

D.M.W. Balak

Pyoderma gangrenosum (PG) is een zeldzame neutrofiele dermatose die zich klassiek uit met pijnlijke ulceratieve huidafwijkingen met erythemateuze en ondermijnde wondranden gelokaliseerd aan de onderste extremiteiten. [1-3] Anders dan de naam doet vermoeden heeft PG geen infectieuze etiologie, maar betreft het een inflammatoire aandoening waarin auto-inflammatoire mechanismen waarschijnlijk een belangrijke pathofysiologische rol vervullen. [4]

Het stellen van de diagnose PG is niet eenvoudig door het ontbreken van pathognomonische of specifieke klinische en histopathologische kenmerken. PG wordt beschouwd als een diagnose per exclusionem, hoewel het uitsluiten van andere inflammatoire, infectieuze en ulceratieve aandoeningen in de praktijk lastig kan zijn door een grote overlap in klinische presentatie. [5] Initiële misdiagnoses en vertraging in het stellen van de diagnose PG zijn daardoor veelvoorkomend en kunnen aanleiding geven tot significante morbiditeit. [6,7] Ook de behandeling van PG kan problemen opleveren. [8]

De afgelopen jaren zijn nieuwe bevindingen en observaties omtrent PG gepubliceerd. In dit artikel wordt een beknopt overzicht gegeven van de nieuwe inzichten die klinisch relevant zijn voor de diagnostiek en de behandeling van PG.

KENMERKEN VAN PG

De meest voorkomende klinische presentatie van PG is een pustel of papel die zich in korte tijd ontwikkelt tot een pijnlijk ulcus met erythemateuze tot livedo gekleurde opgeworpen wondranden die tevens ondermijnd kunnen zijn. Twee andere bevindingen passend bij PG zijn pathergie, dat bij circa 20 tot 30% van de patiënten met PG wordt waargenomen, en systemische verschijnselen zoals koorts en verhoogde ontstekingswaarden in het bloed. [1]

Naast de klassieke ulceratieve vorm van PG worden nog drie andere klinische varianten onderscheiden: bulleuze, vegetatieve en pustulaire PG. De kenmerken van deze minder frequent voorkomende vormen van PG zijn samengevat in tabel 1. PG kan ook worden ingedeeld naar de lichaamslocatie die is aangedaan: peristomale, genitale, postoperatieve en extracutane PG.

Tabel 1. Overzicht van verschillende klinische vormen van pyoderma gangrenosum.

Vorm	Klinische kenmerken	Histopathologische kenmerken	Associaties
Ulceratieve (klassieke) PG	Pijnlijke pustels of noduli die snel ontwikkelen tot ulcera met opgeworpen en ondermijnde wondranden en omringend erytheem. Voorkeurslocaties onderste extremiteiten (m.n. pretibiaal). Heling met atrofische of cribriforme littekens.	Neutrofiel dermaal ontstekingsinfiltraat	Inflammatoire darmziekten, reumatoïde artritis, monoclonale gammopathieën
Bulleuze (atypische) PG	Blauwgrijze bullae die snel eroderen tot superficiële ulceraties. Voorkeurslocaties gelaat en bovenste extremiteiten. Door sommigen beschouwd als bulleuze vorm van morbus Sweet.	Supepidermale blaarvorming met epidermaal en dermaal neutrofiel ontstekingsinfiltraat	Hematologische maligniteiten
Vegetatieve (superficiële granulomateuze) PG	Solitaire oppervlakkige ulcus met vegetatieve wondranden. Voorkeurslocatie romp	Pseudo-epitheliomateuze hyperplasie of een palissaderende granulomateuze ontstekingsreactie	Geen
Pustulaire PG	Multipale pijnlijke pustels met een erythemateuze halo. Voorkeurslocatie onderste extremiteiten. Pyostomatitis vegetans (oraal variant)	Subcorneale pustelvorming of perifolliculair neutrofiel ontstekingsinfiltraat	Inflammatoire darmziekten

Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Allergologie, UMC Utrecht

Postoperatieve PG ontstaat vaak binnen twee weken na mamma- of abdominale chirurgie en kan worden verward met een fasciitis necroticans. Extracutane PG is zeer zeldzaam en wordt gekenmerkt door steriele neutrofiele ontstekingsinfiltraten die kunnen ontstaan in onder andere de longen. [9]

PG EN ANDERE AANDOENINGEN

PG kan idiopathisch voorkomen, maar in circa 50% van de gevallen is PG geassocieerd met een onderliggend lijden. [1] De sterkste associaties zijn aangetoond voor inflammatoire darmziekten, (reumatoïde) artritis en hematologische maligniteiten. In een Amerikaans retrospectief onderzoek bleek de associatie tussen comorbiditeit en het ontwikkelen van PG afhankelijk te zijn van de leeftijd. [10] Bij patiënten met PG jonger dan 65 jaar kwamen inflammatoire darmziekten frequent voor, terwijl patiënten ouder dan 65 jaar vaker een diagnose hadden van reumatoïde artritis, de ziekte van Bechterew, maligniteit en hematologische aandoeningen. Minder frequent voorkomende associaties zijn gerapporteerd voor onder andere systemische lupus erythematoses (SLE), sarcoïdose en hepatitis C. [9]

PG kan in zeldzame gevallen voorkomen in het kader van een genetische auto-inflammatoire syndroom. Bij een combinatie van PG met (ernstig) acne, hidradenitis suppurativa en/of artritis moet hieraan worden gedacht. Drie auto-inflammatoire syndromen worden momenteel onderscheiden: *het pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne* (PAPA)-syndroom, *het pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis* (PAPASH)-syndroom en *het pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis* (PASH)-syndroom. [11]

DIAGNOSTISCHE CRITERIA VOOR PG

In 2018 publiceerde een internationale onderzoeksgroep criteria voor het stellen van de diagnose ulceratieve PG. [12] Via een delphimethode werd onder internationale experts consensus bereikt over een set van negen diagnostische criteria. De diag-

Tabel 2. Diagnostische criteria voor (ulceratieve) pyoderma gangrenosum zoals opgesteld door Maverakis et al. (2018). [12]

Major criterium (vereist)	Aantonen van een neutrofiel infiltraat in een biopsie afgenomen van de rand van een ulcus
Minor criteria (minimaal 4 vereist)	Negatieve (histologische) onderzoeken voor infectie
	Pathergie
	Voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekte of inflammatoire artritis
	Anamnese van een papel, pustel of vesikel die snel ulcereert
	Perifeer erytheem, ondermijnde wondranden en pijn t.p.v. het ulcus
	Multipel ulceraties (met minimaal 1 ulcus t.p.v. voorzijde onderbeen)
	Heling van ulceraties met cribriforme of atrofische littekens
	Afname van ulcusgrootte binnen 1 maand na start immunosuppressieve behandeling

nose PG kan gesteld worden met één major criterium en minimaal vier van acht minor criteria, waarmee een sensitiviteit van 86% en een specificiteit van 90% wordt bereikt (tabel 2). Deze criteria geven handvatten voor de praktijk en zijn behulpzaam om af te stappen van PG als diagnose per exclusionem. Desalniettemin blijft het van belang om andere aandoeningen, zoals vasculitis, trombo-embolische oorzaken, maligniteit en infectie, zo goed mogelijk uit te sluiten. [13]

STRATEGIEËN BIJ VERDENKING OP PG

De evaluatie van een patiënt met verdenking op PG is niet eenvoudig gezien de non-specifieke kenmerken van PG, de brede differentiële diagnose bij PG en de potentiële associatie met diverse interne aandoeningen.

Een volledige anamnese, lichamelijk onderzoek en histopathologisch onderzoek is aangewezen bij elke patiënt met verdenking op PG (figuur 1). Het histopathologisch onderzoek laat geen specifiek beeld zien voor PG, maar is noodzakelijk om andere diagnoses (in het bijzonder infectie en maligniteit) uit te sluiten. [1] Bepaling van bloedbeeld met differentiatie wordt aanbevolen als laboratoriumonderzoek. [10] Additioneel laboratoriumonderzoek naar onder andere ANCA, ANA en antifosfolipiden kan op indicatie worden verricht.

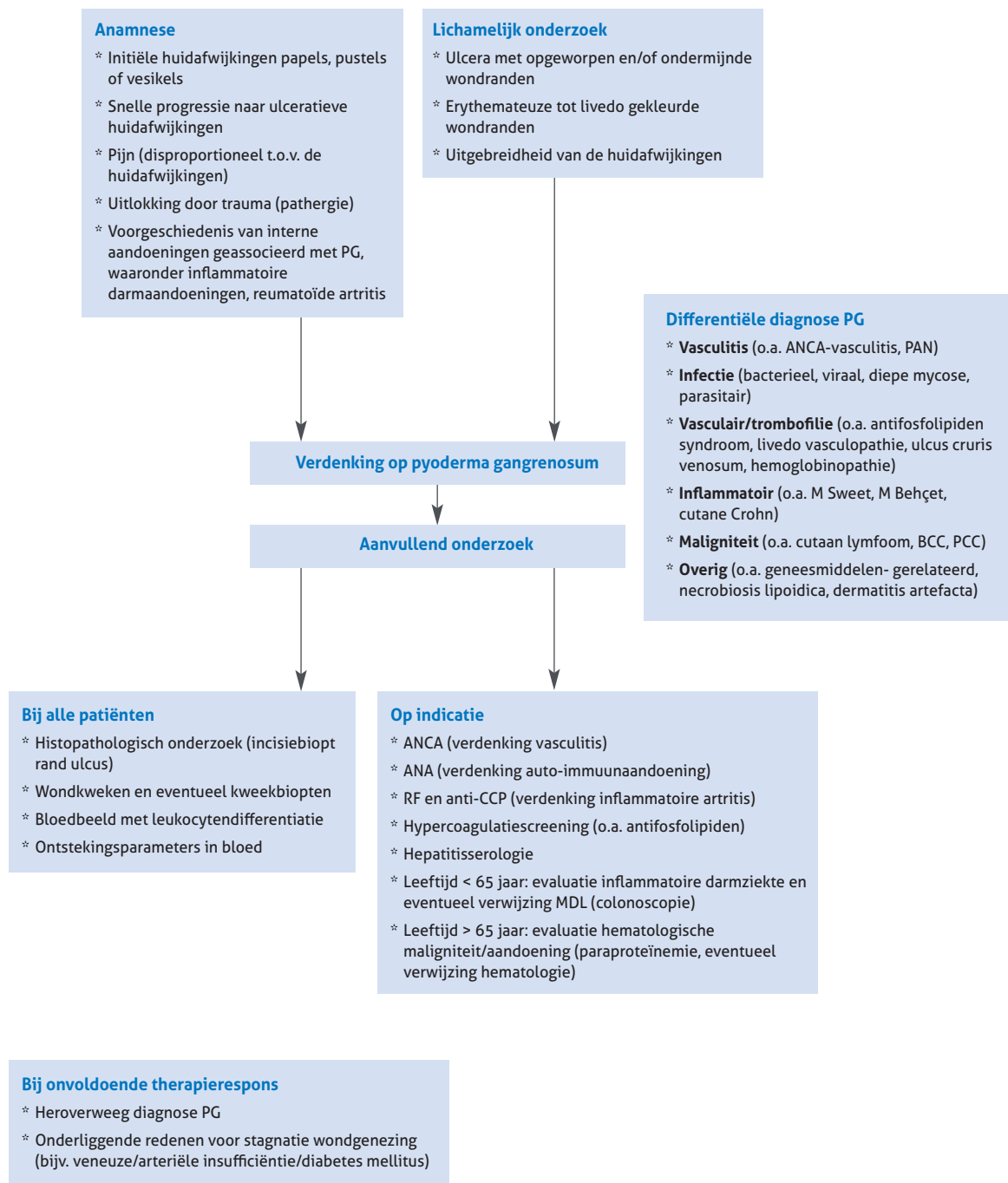
Verder aanvullend onderzoek naar een onderliggende interne aandoening wordt verricht met inachtneming van onder andere de leeftijd van de patiënt. [10] Het lijkt rationeel om bij patiënten onder de 65 jaar bij aanwijzingen voor een inflammatoire darmziekte door te verwijzen naar een maag-darm-leverarts voor evaluatie en eventuele colonoscopie. Bij patiënten ouder dan 65 jaar dient een hematologische maligniteit/aandoening uitgesloten te worden.

BEHANDELING VAN PG

De behandeling van PG is gestoeld op twee grote pijlers: remming van de neutrofiele inflammatie en wondgenezing. [1]

Tabel 3. Overzicht van verschillende behandelopties voor pyoderma gangrenosum.

Lokale therapie	Topicale/intralesionale corticosteroïden Topicale immunomodulatoren (tacrolimus zalf)
Systemische therapie	Topicaal ciclosporine
	Corticosteroïden
	Ciclosporine
	TNF-alfa-antagonisten
	Dapson
	Tetracyclines
	Clindamycine/rifampicine
	Methotrexaat
	Azathioprine
	Mycofenolaatmofetil
	Intraveneuze immunoglobulines
	Cyclofosfamide
	Interleukine-1-antagonisten
	Interleukine-12/23-antagonisten



Figuur 1. Aandachtspunten in de evaluatie voor pyoderma gangrenosum.

Initieel dient het doel van de behandeling het stoppen van de inflammatie te zijn; in tweede instantie moet de behandeling bij PG gericht zijn op wondgenezing. Er zijn meerdere behandelopties beschreven voor PG, maar voor het merendeel van de behandelingen is de ondersteunende bewijskracht laag en consensusrichtlijnen ontbreken. Voor een optimaal management van PG is een multimodale behandeling aangewezen met het combineren van lokale therapie, optimaal wondverzorgingsbeleid en op indicatie systemische immunosuppressieve therapie (tabel 3). Behandeling van een eventueel onderliggende aandoening leidt tot betere uitkomsten voor PG. Lokale therapie is de aangewezen eerstelijnsbehandeling

voor milde en gelimiteerde vormen van PG. Topicale corticosteroiden zijn bij PG de meest beschreven lokale behandeling. Andere lokale behandelopties zijn intralesionale corticosteroiden, topicale immunomodulatoren (tacrolimus zalf) en topicale ciclosporine. Systemische corticosteroiden (dosering 0,5 tot 1,0 mg/kg lichaamsgewicht) vormen de hoeksteen in de systemische behandeling van PG. In geval van ernstige of snel uitbreidende vormen van PG zijn hogere doseringen (2,0 mg/kg verdeeld over twee doseringen per dag) en methylprednisolon per intraveneuze toediening een optie. Kenmerkend voor PG is een relatief snelle respons met afname van pijn en omringend

erytheem binnen 1-2 weken na start van systemische immuносuppressieve behandeling. Gezien het ontbreken van objectieve PG-uitkomstmaten zijn pijn en de mate van inflammatie (i.e. de erythemateuze wondranden) momenteel de best beschikbare indicatoren om immuносuppressieve therapie gestaag af te bouwen. [1,14,15] Dit geldt vooral voor systemische corticosteroïden, waarbij de balans tussen werkzaamheid en toxiciteit goed afgewogen dient te worden. Steroïdsparende eerstelijns systemische behandelopties zijn ciclosporine en anti-TNF-alfa biologics. In een pragmatische gerandomiseerde trial uit Engeland bleek systemische corticosteroïden (0,75 mg/kg lichaamsgewicht per dag) en ciclosporine per os (4 mg/kg lichaamsgewicht per dag) vergelijkbaar qua werkzaamheid en snelheid van respons. [16]

De lijst met tweedelijns therapieën voor PG is groot en omvat onder andere methotrexaat, azathioprine, dapson, intraveneus immunoglobulines, interleukine-1-antagonisten en interleukine-12/23-antagonisten. [17]

CONCLUSIES

Pyoderma gangrenosum is een zeldzame neutrofiele dermatose die kan voorkomen als geïsoleerde aandoening, in associatie met een onderliggende interne aandoening, of in het kader van een genetische auto-inflammatoir syndroom. Tijdige herkenning en behandeling van PG voorkomt morbiditeit maar blijkt in de praktijk niet eenvoudig. Door een toename in wetenschappelijke interesse voor PG zullen voortschrijdende inzichten hopelijk gaan leiden tot betere diagnostische en therapeutische mogelijkheden voor PG.

LITERATUUR

1. Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses: Pyoderma gangrenosum and other bowel- and arthritis-associated neutrophilic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2018;79(6):1009-22.
2. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43(11):790-800.
3. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ*. 2006;333(7560):181-4.
4. Wallach D, Vignon-Pennamen MD. Pyoderma gangrenosum and Sweet syndrome: the prototypic neutrophilic dermatoses. *Br J Dermatol* 2018;178(3):595-602.
5. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002;347(18):1412-8.
6. Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14(3):225-33.
7. Haag CK, Nutan F, Cyrus JW, et al. Pyoderma gangrenosum misdiagnosis resulting in amputation: A review. *J Trauma Acute Care Surg* 2018 Oct 23.
8. Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS. Pyoderma gangrenosum: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18(3):355-72.
9. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998;351(9102):581-5.
10. Ashchyan HJ, Butler DC, Nelson CA, et al. the association of age with clinical presentation and comorbidities of pyoderma gangrenosum. *JAMA Dermatol* 2018;154(4):409-13.
11. Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes:

pathophysiology, presentation and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18(4):555-62.

12. Maverakis E, Ma C, Shinkai K. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: A Delphi consensus of international experts. *JAMA Dermatol* 2018;154(4):461-6.
13. Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. In response to: "New validated diagnostic criteria for pyoderma gangrenosum". *J Am Acad Dermatol* 2018. pii: S0190-9622(18)33083-4.
14. Dorrell DN, Huang WW. Assessing the severity of pyoderma gangrenosum: a need for validated measurement tools. *Br J Dermatol* 2019;180(1):217-8.
15. Wilkes SR, Williams HC, Ormerod AD, et al. United Kingdom dermatology clinical trials network STOP GAP team. Is speed of healing a good predictor of eventual healing of pyoderma gangrenosum? *J Am Acad Dermatol* 2016;75(6):1216-20.e2.
16. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. UK Dermatology clinical trials network's STOP GAP Team. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ*;350:h2958.
17. Mekkes JR. Treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2015;350:h3175.

SAMENVATTING

Pyoderma gangrenosum (PG) is een zeldzame neutrofiele dermatose die zich klassiek uit als pijnlijke ulcera met opgeworpen en ondermijnde paarsrode wondranden (*the ugly*), die vaak niet eenvoudig te diagnosticeren en te behandelen zijn (*the bad*). Recente studies hebben nieuwe inzichten opgeleverd in de diagnostiek en behandeling van PG (*the good*). In dit artikel wordt een beknopt overzicht gegeven van de nieuwe klinisch relevante inzichten bij PG.

TREFWOORDEN

neutrofiele dermatose – ulcus – auto-inflammatie – pathergie – vasculitis – immuносuppressiva – biologics

SUMMARY

Pyoderma gangrenosum is a rare neutrophilic dermatosis that can present with painful skin ulcers with erythematous and undermining wound borders ('the ugly'), that are difficult to diagnose and to treat ('the bad'). Recent studies have provided new insights into the diagnostics and treatment of PG ('the good'). In this article a comprehensive overview is given of the novel insights that have clinical relevance for the diagnostic approach and management of PG.

KEYWORDS

neutrophilic dermatosis – ulcers – auto-inflammation – pathergy – vasculitis – immuносuppressants – biologics

CORRESPONDENTIEADRES

Deepak Balak

E-mail: d.m.w.balak@umcutrecht.nl