

# Atypische wonden: Een verhaal over Pyoderma Gangrenosum

## Hoe een klein eenvoudig puistje uitgroeide tot een imposant defect

W.C.M. Warmerdam, C. Kennedy \*

### Achtergrond

In 2015 kwam een dermatoloog vanwege een tuchtklacht bij het Regionaal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg (RTG) (1). Deze dermatoloog had bij een patiënt enkele actinische keratosen behandeld met stikstofbevrozing. Deze behandeling zou volgens de familie van de patiënt niet goed zijn uitgevoerd en geleid hebben tot de later gediagnostiseerde huidaandoening pyoderma gangrenosum (PG). Hier is de patiënt tot aan zijn overlijden nooit van hersteld. Ook een betrokken chirurg kreeg een klacht (2). Er werd twee keer geprobeerd de zeer pijnlijke wond op het hoofd van de patiënt te sluiten met een huidtransplantatie. Dit lukte niet; het genas onvolledig en er trad verslechtering op. De chirurg noemde vervolgens PG als mogelijke diagnose, wat later bevestigd werd door een dermatoloog. Volgens de indiener van de klacht hadden de transplantaties niet uitgevoerd mogen worden. Voor alle betrokkenen is het zwaar wanneer een goedbedoelde medische behandeling leidt tot een tuchtzaak. We kunnen veel van deze casus leren, ten aanzien van de klinische presentatie van deze moeilijk te diagnosticeren en te behandelen aandoening.

### De kliniek

PG is een niet-besmettelijke zwerende huidaandoening. In tegenstelling tot wat de naam doet vermoeden, bestaat PG niet uit 'etter in de huid' en 'weefselsterfte'. Wel kan dit na een infectie als complicatie optreden. Er zijn vier verschillende types beschreven:

- ulceratief (met zweren, in 85% van de gevallen gaat het om deze vorm),
- bulleus (met blaarvorming),
- pustuleus (met pus bevattende blaasjes),
- vegetatief (met omliggende weefselbeschadiging).

In dit artikel ligt de nadruk op de ulceratieve vorm en de

klinische overeenkomsten met de andere subtypes. PG begint vaak, afhankelijk van het type, met een pustel of nodus. Dit ontwikkelt zich vervolgens snel tot een zeer pijnlijk ulcus (foto 1,2). Vaak is de pijn in de beginfase heviger dan je zou verwachten op basis van de klinische afwijking. Kenmerkend zijn de gekartelde opstaande rand (foto 3), paarsig van kleur, en de ulcererende bodem die tot in het subcutane vet kan komen. PG vormt zich vooral op de benen, de buik en de billen.

Differentiaal diagnostisch dient men ook te denken aan: fasciitis necroticans, vasculitis, arteriële of veneuze ulcera,



Foto 1. Een aanvangelijk oppervlakkig defect.



Foto 2. Het oppervlakkig defect is uitgroeid tot een groot ulcus.

een infectieus ulcus of een ulcus van Martorell (MU), waarvan de laatste op het oog het meeste op PG lijkt. De wondrand bij MU toont ook veel roodheid en zwelling, waardoor verwarring met PG vaak voorkomt. In tegenstelling tot MU, waarbij regelmatig een donker infarct gezien wordt, zijn de PG-laesies meer oppervlakkige pustuleuze huidaandoeningen met een nattend aspect (3).



Foto 3. De kenmerkende opstaande paarsige rand.

Een biopsie uit de actieve rand toont bij PG veel neutrofiële granulocyten: witte bloedcellen die een rol spelen in het immuunsysteem. Het bloedbeeld laat dan ook vaak een verhoogd aantal witte bloedcellen zien en een verhoogd CRP (een eiwit dat kan wijzen op een ontsteking). Omdat PG geen typische biopsie- of laboratoriumkenmerken kent, is het stellen van de diagnose lastig. Aanvullend onderzoek is gericht op het uitsluiten van de andere mogelijke diagnoses. Naast een biopsie en bloedonderzoek, kan een kweek worden ingezet om een bacterie uit te sluiten (4).

### Onderliggende aandoeningen

Bij ruim 50% van de patiënten met PG is er sprake van een onderliggende systemische aandoening. Meestal ( $\pm 30\%$ ) gaat het om een auto-immunologische darmziekte, zoals Morbus Crohn en colitis ulcerosa. Daarnaast kunnen onder andere reumatoïde artritis en (hematologische) maligniteiten onderliggend zijn aan de PG (5). Omdat de behandeling van PG samenhangt met de behandeling van een eventueel onderliggende systemische ziekte, is het van belang om in de anamnese gericht te vragen naar darm- of gewrichtsklachten en andere begeleidende verschijnselen. Bij vermoeden van een systeemziekte moet gericht aanvullend onderzoek gedaan worden (5). Recent zijn verschillende schema's ontwikkeld die de kenmerken van PG hebben verwerkt in een score. De PARACELCUS-score (Addendum 1) is daar een van. Deze schema's kunnen als handvat gebruikt worden bij het stellen van de diagnose PG (6,7).

#### Addendum 1. De PARACELCUS-score

### Een score van $\geq 10$ maakt PG zeer waarschijnlijk

Criteria	Score per criterium
<b>Major:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li> <span style="color: #FFC000;">■</span> <b>Progressing disease</b> (snelle groei van het defect)                             </li> <li> <span style="color: #FFC000;">■</span> <b>Assessment of differential diagnosis</b> (andere diagnoses zijn uitgesloten)                             </li> <li> <span style="color: #FFC000;">■</span> <b>Reddish-violaceous wound border</b> (rood-paarse wondrand)                             </li> </ul>	3
<b>Minor:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li> <span style="color: #FFC000;">■</span> <b>Amelioration by immunosuppressant drugs</b> (verbetering door afweeronderdrukkende geneesmiddelen)                             </li> <li> <span style="color: #FFC000;">■</span> <b>Characteristically irregular (bizarre) ulcer shape</b> (onregelmatige vorm van het ulcus)                             </li> <li> <span style="color: #FFC000;">■</span> <b>Extreme pain (VAS &gt; 4)</b> (ernstige pijnklachten)                             </li> <li> <span style="color: #FFC000;">■</span> <b>Localization of lesion at site of trauma</b> (laesie ontstaan na trauma van de huid)                             </li> </ul>	2
<b>Additional criteria</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li> <span style="color: #FFC000;">■</span> <b>Suppurative inflammation in histopathology</b> (bijkomende etterige ontsteking te zien in de histologie)                             </li> <li> <span style="color: #FFC000;">■</span> <b>Undermined wound border</b> (grillige wondrand)                             </li> <li> <span style="color: #FFC000;">■</span> <b>Systemic disease associated</b> (onderliggende systemische ziekte)                             </li> </ul>	1

### Epidemiologie en pathogenese

PG is een zeldzame aandoening, met een incidentie van 3 - 10 gevallen per 1 miljoen mensen. Het komt met name voor in de leeftijd van 30 - 50 jaar en vaker bij vrouwen dan bij mannen (3:1). De manier waarop PG ontstaat, is nog niet volledig bekend. Het is duidelijk dat meerdere factoren een rol spelen. Vanwege de vaak onderliggende auto-immuunaandoening wordt ten eerste gedacht aan een verstoring van het immuunsysteem als oorzaak van PG. Deze verstoring van het afweersysteem kan ervoor zorgen dat te veel witte bloedcellen naar de plek worden gestuurd waar huidschade is opgetreden, bijvoorbeeld na het nemen van een biopsie. De huid reageert dan te hevig op deze relatief kleine beschadiging, waardoor een grotere wond (ulcus) ontstaat dan je zou verwachten. Het fenomeen waarbij PG ontstaat na beschadiging van de huid wordt pathergie genoemd. Pathergie kan zowel de uitlokkende factor zijn voor het ontstaan van PG, alsook zorgen voor de verergering bij een al bestaande PG. Dit fenomeen

maakt de behandeling lastig; ook na een chirurgische ingreep kan een bestaand ulcus juist groter worden bij PG (8). Een andere theorie is dat PG ontstaat door een fout in de witte bloedcellen zelf, waardoor ze overactief worden. Hoe die fout ontstaat, is niet bekend, maar mogelijk spelen erfelijke factoren een rol. Aanwijzing hiervoor vormen bepaalde erfelijke syndromen waarbij PG voorkomt, zoals PASH (PG, acne, hidradenitis suppurativa) en PAC (PG, acne en ulceratieve colitis). Er zijn meerdere genetische mutaties bekend die leiden tot deze syndromen en dus een rol kunnen spelen bij het ontstaan van PG (9).

## Behandeling en prognose

Het is ten eerste van belang om een onderliggende systeemziekte te behandelen. Zolang de onderliggende ziekte actief is, zal PG moeizaam genezen. Daarnaast moet de overactieve afweerreactie van de huid geremd worden. Bij een beperkte, oppervlakkige PG kan allereerst een lokale behandeling worden geprobeerd, in de vorm van corticosteroidcrème of tacrolimuscrème. Bij uitgebreidere vormen van PG of wanneer een lokale behandeling niet voldoende effect heeft, moet systemisch behandeld worden. Meestal wordt een hoge dosis prednison gegeven (0,5 - 1 mg/kg/dg) of systemische cyclosporine (3 - 10 mg/kg/dg). Beide middelen blijken even goed te werken, dus de keuze kan gebaseerd worden op de mogelijke bijwerkingen. Voor patiënten met bijvoorbeeld diabetes mellitus is cyclosporine de betere optie, terwijl patiënten met een slechte nierfunctie beter met prednison behandeld kunnen worden. Als aanvulling kan diafenylsulfon (Dapson) of colchicine gegeven worden.

*Vanwege het pathergiefenomeen is een chirurgische behandeling in de actieve fase van PG niet gewenst.*

Wanneer PG niet over gaat met deze combinatietherapie, kunnen biologicals gegeven worden. Dit is nog experimenteel, net als een aanvullende behandeling met intraveneuze immunoglobulines (9). Vanwege de hevige pijn bij PG is ook voldoende pijnstilling erg belangrijk. Naast de oorzaak van PG, moet ook de wond zelf behandeld worden. Vanwege het pathergiefenomeen is een chirurgische behandeling in de actieve fase van PG niet gewenst. Wanneer de wond geïnfecteerd raakt of er necrose ontstaat, dan is een chirurgische behandeling wel nodig. Dit moet zo veel mogelijk beperkt worden en alleen gebeuren terwijl de PG op de juiste manier behandeld wordt met medicatie. Soms sluit de huid niet volledig vanzelf na PG en is het nodig om de huid met een huidtransplantaat te herstellen. Hierbij wordt eigen huid en spier van de patiënt getransplanteerd naar de wond. De vene, arterie en zenuw van het huidtransplantaat worden

microchirurgisch aangesloten op de vaat- en zenuwvoorziening rondom de wond, om zo een vitaal stuk huid te maken (10). De resultaten van huidtransplantaties zijn goed, mits de operatie gecombineerd wordt met adequate behandeling van PG (11).

PG kan helaas terugkeren en het beloop is niet altijd te voorspellen aan de hand van de activiteit van de onderliggende systeemziekte. Ook wanneer de systeemziekte onder controle is, kan PG opnieuw ontstaan. Een studie naar de prognose van ulceratieve PG liet zien dat bij 69% van de goed behandelde patiënten er binnen een jaar geen actieve ziekte meer was. Binnen drie jaar was bij 95% de PG niet meer actief. Wel is er vaak sprake van omvangrijke littekenvorming (12). Mortaliteitscijfers variëren van 11 tot 17%. De doodsoorzaak is meestal sepsis na bacteriële infectie van het PG defect (11).

## Terug naar het tuchtrecht

Het Tuchtcollege oordeelde dat de dermatoloog niet verwijtbaar had gehandeld. De later vastgestelde PG kon veel andere oorzaken gehad hebben. De klacht werd afgewezen. Ook de klacht tegen de chirurg werd ongegrond verklaard. Het Tuchtcollege oordeelde dat het begrijpelijk was dat de chirurg had besloten om de huidtransplantaties uit te voeren. Het viel de chirurg niet te verwijten dat nog niet vastgesteld was dat het om PG ging. Met de kennis van nu kunnen we stellen dat de stikstofbevriezing een rol gespeeld kan hebben bij het ontstaan van de PG, maar dat het Tuchtcollege gelijk heeft in de conclusie dat PG vele oorzaken kan hebben. Het is daarom niet met zekerheid te zeggen dat de stikstofbehandeling de oorzaak is geweest. Het beloop van de huidtransplantaties is achteraf te begrijpen aan de hand van het pathergiefenomeen. De nadruk moet hier gelegd worden op 'achteraf'. PG is een ingewikkelde diagnose om te stellen en een lastige aandoening om te behandelen. Dit artikel heeft geprobeerd een overzicht te geven van de kliniek, het stellen van de diagnose en het behandeltraject.

## Samenvatting

PG is een zeldzame aandoening, maar mag vanwege de mogelijk ernstige gevolgen niet gemist worden. Denk aan PG bij het zien van een zeer pijnlijk ulcus met een grillige paarskleurige rand, waarbij het biopt en het lab aspecifiek zijn of wanneer chirurgische behandeling van een ulcus averechts effect heeft. Denk na het stellen van PG als diagnose aan onderliggende systemische aandoeningen en let op het pathergiefenomeen. Behandeling bestaat uit een combinatie van lokale en systemische corticosteroiden, wondzorg en pijnbestrijding. In de actieve fase van PG moet voorzichtig worden omgegaan met chirurgische wondbehandeling. Wanneer de PG rustig is, kan een chirurgische ingreep zorgen voor herstel van de soms uitgebreide restlaesies.

## Literatuur

1. Regionaal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg 23 november 2015, ECLI:NL:TGZREIN:2015:95. De zaak had een vervolg bij het Centraal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg 21 juli 2016, ECLI:NL:TGZCTG:2016:216.
2. Regionaal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg 23 november 2015, ECLI:NL:TGZREIN:2015:96.
3. Kennedy C, **Atypische wonden: Het ulcus van Martorell**, WCS Nieuws, 2020; 36(3), p. 52-5.
4. George C, Deroide F, Rustin M. **Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management**. Clin Med (Lond), 2019;19(3):224-8.
5. Kridin K, Cohen AD, Amber KT. **Underlying Systemic Diseases in Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review and Meta-Analysis**. Am J Clin Dermatol, 2018;19(4):479-487.
6. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, et al. **Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts**. JAMA Dermatol, 2018;154(4):461-6.
7. Jockenhöfer F, Wollina U, Salva KA, et al. **The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum**. Br J Dermatol, 2019;180(3):615-20.
8. Cammarata E, Giorgione R, Esposito E et al. **Minced Skin Grafting: A Minimally Invasive and Low-Cost Procedure to Treat Pyoderma Gangrenosum**. Adv Skin Wound Care, 2021;34(2):1-3.
9. Ahn C, Negus D, Huang W. **Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment**. Expert Rev Clin Immunol, 2018;14(3):225-33.
10. Bingoel AS, Krezdorn N, Kaltenborn A, et al. **The surgical approach to Pyoderma gangrenosum: A retrospective monocenter study** [published online ahead of print, 2021 Apr 9.] Wound Repair Regen, 2021;10.1111/wrr.12918.
11. Pichler M, Thuile T, Gatscher B, et al. **Systematic review of surgical treatment of pyoderma gangrenosum with negative pressure wound therapy or skin grafting**. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017;31(2):e61-e67.
12. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL et al. **Pyoderma Gangrenosum A Comparison of Typical and Atypical Forms with an Emphasis on Time to Remission. Case Review of 86 Patients from 2 Institutions**. Medicine, 2000;79(1):37-46.

Met dank aan medisch-fotograaf Pieter Leenheer, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), voor het verstrekken van de foto's.

\* *Britt Warmerdam, mr., BSc, Geneeskunde Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden*

*Kees Kennedy, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden*