

Acne inversa und Pyoderma gangraenosum: eine therapeutisch schwierige Krankheitskombination

Schlegel, Franziska; Mechtel, Dirk; Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, HBK Zwickau, Standort Zwickau

Einleitung:

Das Vorliegen der klinischen Erkrankung-Trias von Pyoderma gangraenosum, Acne vulgaris und suppurativer Hidradenitis (Acne inversa) wurde als PASH-Syndrom beschrieben und gehört zu den autoinflammatorischen Syndromen. Dabei muss die bei der Familie autoinflammatorischer Erkrankungen zugrunde liegende Entität streng von autoimmunen, allergischen und infektiösen Ursachen getrennt werden. Charakteristisch für autoinflammatorische Erkrankungen ist eine Akkumulation von Neutrophilen in der Dermis und selten auch der inneren Organe. Die dermale Infiltration neutrophiler Zellen liegt klassischerweise sowohl beim Pyoderma gangraenosum als auch bei der Acne inversa vor (1-3).

Daneben ist das Pyoderma gangraenosum in 50-70% mit anderen systemischen Erkrankungen, wie einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED; 20,2%), rheumatologischen (11,8%) und myeloproliferativen Erkrankungen (3,8%) aber auch malignen Paraneoplasien assoziiert (1,3-4). Der von uns vorgestellte Fall soll die Schwierigkeiten in der therapeutischen Entscheidung herausstellen, als auch an das paraneoplastische Potential des Pyoderma gangraenosum erinnern.

Kasuistik:

Patient S., T. A., 48 Jahre, männlich

Diagnosen:

- Pyoderma gangraenosum, ED 2008
- Acne inversa Grad III nach Hurley axillär, inguinal und perianal, ED 1999
- Acne conglobata, ED 1988
- Myokardinfarkt 2012 mit Stentimplantation

Aufnahmegrund und Jetztanamnese:

Die stationäre Aufnahme erfolgte am 05.09.2017 über die Rettungsstelle aufgrund eines schmerzhaften Pyoderma gangraenosum am linken Unterschenkel.

Zur Aufnahme zeigte sich am linken Unterschenkel prätibial ein ca. 6,0 x 6,0 cm großes Ulcus mit erythematös lividem Randsaum und zentral fibrinösen Belägen. Die Wundumgebung war narbig verändert. An der Oberarminnenseite sowie axillär und inguinal bds. lagen multiple Narbenstränge und vereinzelte Knoten sowie Fistelgänge vor.

Eigenanamnese:

Es erfolgten bereits mehrere Krankenhausaufenthalte, unter anderem am Universitätsklinikum Charité Berlin. Im Dezember 2008 wurde die Diagnose eines Pyoderma gangraenosum histologisch gesichert. Seitdem nachfolgend chronologisch aufgeführte Systemtherapien, welche dann aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen beendet werden mussten.

Pyoderma gangraenosum spezifische Systemtherapien:

- Dihydrofolsäure-Inhibitor (Dapson, 50 mg/Tag p.o., 12/08-01/09)
- Mycophenolat-Mofetil (CellCept, 1000 mg/Tag p.o., 02/09-10/09)
- Infliximab (Remicade, 5 mg/kg KG i.v., alle 4 Wochen, 09/10-09/11)
- Methotrexat (MTX, 7,5 mg/Woche s.c., 10/11-11/11)
- Calcineurin-Inhibitor (Ciclosporin, 175 mg 2 x tgl. p.o., 04/12-05/12)
- Dexamethason-Hochdosistherapie (100 mg/Tag über 3 Tage i.v., 04/12-04/14)

Acne inversa und Acne conglobata spezifische Systemtherapien:

- Isotretinoin (Roaccutan 20 mg/Tag p.o., 10/08-11/08)
- Clindamycin (300 mg 2 x tgl. p.o., 12/08-02/09)
- Rifampicin (300 mg 2 x tgl. p.o. 12/08-02/09)
- seit 01/17 Therapie mit Adalimumab (Humira, 40 mg 1x/Woche)
- chirurgische Exzisionen axillär u. inguinal

Paraklinische und bildgebende Befunde vom September 2017 :

- Pathologische Paraklinik: Leukozytose 13,4 (4,0-10,0 x10⁹/l), Neutrophile absolut 12,0 (1,7-7,2 x10⁹/l), Lymphopenie 9,7 (25,0-40,0%) und Monozytopenie absolut <0,1 (0,2-1,0 x10⁹/l), unreife Neutrophile absolut 0,11 (<0,11 x10⁹/l), µGT 3,21 (<1,00 µmol/l), ALAT 1,88 (<0,85 µmol/l)
- Mikrobiologischer Abstrich (Ulcus) linker Unterschenkel: kein Keimnachweis.
- Doppler-Duplex-Sonografie: Kein Anhalt für eine tiefe Beinvenenthrombose oder Muskelvenenthrombose bds. Kein Anhalt für eine Leit- und Stammveneninsuffizienz bds. Beinarterien bds. mit Zeichen der Mediasklerose, bds. ohne Anhalt für hämodynamisch relevante Stenosen.
- Röntgen-Thorax: unauffälliger kardiopulmonaler Befund.
- Sonografie-Abdomen: Steatosis hepatis.

Therapie und Verlauf:

Initial wurde eine systemische Therapie mit Prednisolon 75 mg i.v./Tag in langsam ausschleichender Dosierung begonnen. Überlappend erfolgte die Kombination mit einem Purinanaloga (Azathioprin) 100 mg/Tag per os. Die Acne inversa-spezifische Therapie mit Adalimumab 40 mg/Woche s.c. wurde fortgesetzt und die Wundversorgung der Ulzerationen durch tägliche antiseptische Behandlungen mit Lavanidgel, Verwendung von Polyurethanschäum sowie Hydrofaser-Auflagen optimiert. Die analgetische Behandlung wurde mit Novaminsulfon geführt.

Unter oben genannter Therapie kam es zur kompletten Epithelialisierung der Ulzerationen am linken Unterschenkel.

Diskussion:

Meist entsteht ein Pyoderma gangraenosum als Knoten, Pustel oder Vesikel. Häufig berichten Patienten auch über ein im Zusammenhang stehendes Trauma im Sinne des „Pathergie“-Effektes. Im Verlauf kommt es zu spontanen Ulzerationen und es entwickelt sich ein schmerzhaftes Ulcus mit lividem Randsaum. Neben dem beschriebenen klassischen (ulzerösen) Typ sind weitere Varianten wie das pustulöse, vegetierende, peristomale und bullöse Pyoderma gangraenosum bekannt (6).

Die Behandlung ist oft langwierig und schwierig. Bei gering- bis mittelgradigen Formen ist eine topische bzw. intraläsionale Behandlung mit Kortikosteroiden, Tacrolimus oder Ciclosporin zu diskutieren. Bei schweren Formen wird eine immunsuppressive Therapie mit systemischen Kortikosteroiden, Ciclosporin, Azathioprin, Methotrexat, Dihydrofolsäure-Inhibitoren (Dapson) oder Mycophenolatmofetil empfohlen. Durch die Hemmung der Neutrophilen-Migration bieten TNF-alpha-Blocker, wie Infliximab, Adalimumab sowie IL-17 und IL-23-Antikörper neue Therapieoptionen (1,5). Hierbei ist, wie im vorgestellten Fall, aufgrund des chronischen Charakters auch die Kombinationstherapie sinnvoll. Diese birgt jedoch ein erhöhtes Risiko für maligne Neoplasien (6), sodass eine engmaschige Kontrolle notwendig ist.

Spricht ein Pyoderma gangraenosum auf die konventionellen systemischen Therapien nicht an, ist das Vorhandensein einer krankheitsaufrechterhaltenden malignen Ursache sorgfältig auszuschließen. Paraneoplastisch verursachte Pyoderma gangraenosum wurden zuerst von Duguid et al. bei Patienten mit myeloproliferativen malignen Neoplasien beschrieben (7). Hervorzuheben ist das atypische bullöse Pyoderma gangraenosum, als eine subepidermale Variante mit der höchsten Assoziation zu myeloiden Malignitäten (6).

In der Literatur finden sich Fallbeispiele mit der Erstdiagnose eines Pyoderma gangraenosum bis zu vier Monate vor klinischer Manifestation einer Lymphomkrankung (8).

Eine kausale Therapie der zugrunde liegenden Paraneoplasie sollte in jedem Fall angestrebt werden. Im Falle eines koreanischen Patienten mit einem paraneoplastisch bedingten Pyoderma gangraenosum kam es zur kompletten hypertroph-narbigen Abheilung nach operativer Exzision eines rektalen Adenokarzinoms und adjuvanter Chemotherapie (9).

Zusammenfassend ist bei einem Pyoderma gangraenosum eine multifaktorielle Genese zu beachten. Nach einer sorgfältigen Diagnostik bezüglich des Vorhandenseins kausaler Komorbiditäten ist die Therapie dementsprechend zu richten. Darüber hinaus ist die immunsuppressive Therapie selbst ein Risikofaktor für die Entwicklung maligner Erkrankungen, welche wiederum eine krankheitsaktivierende Wirkung auf ein Pyoderma gangraenosum bedingen können.

Quellen:

- (1) Patel F, et al. Effective strategies for the management of pyoderma gangraenosum: A comprehensive review. Acta Derm Venereol. 2015; 95: 525–31. doi: 10.2340/00015555-2008
- (2) Gameiro et al. Pyoderma gangraenosum: challenges and solutions. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2015; 8: 285–293. doi: 10.2147/CCID.S61202. eCollection 2015.
- (3) Marzano, et al. Association of pyoderma gangraenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. Medicine (Baltimore). 2014 Dec; 93(27):e187. doi: 10.1097/MD.0000000000000187.7
- (4) Bakelants E, et al. The diagnostic tangle of pyoderma gangraenosum: a case report and review of the literature. Neth J Med. 2014 Dec; 72(10):541-4.
- (5) Sardar P, et al. Ulcerative pyoderma gangraenosum in mixed connective tissue disorder: A rare association and role of azathioprine in the management. Indian J Dermatol. 2011 Sep-Oct; 56 (5): 600-602.
- (6) Beipackzettel Adalimumab, Download über: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2003/200309086865/ann_6865_de.pdf am 20.01.2018
- (7) Sener S, et al. Delayed diagnosis of bullous pyoderma gangraenosum with acute myelogenous leukemia. Niger J Clin Pract 2016; 19:837-9.
- (8) Duguid CM, et al. Paraneoplastic pyoderma gangraenosum. Australas J Dermatol 1993; 34: 17-22.
- (9) Yang, et al. Medicine (2016), 95:40(e4997).
- (9) HR You, et al. Paraneoplastic pyoderma gangraenosum associated with rectal adenocarcinoma. Ann Dermatol. 2018 Feb; (30)1: 79-82.

Aufnahmebefund:



linker Unterschenkel

linke Axilla



Befund bei Entlassung



Follow Up nach 2 Monaten