

# Pyoderma gangraenosum

## Eine neutrophile Dermatose mit vielen Facetten

U. Wollina

### Zusammenfassung

Das Pyoderma gangraenosum ist eine neutrophile Dermatose mit noch unvollständig verstandener Pathogenese. Die Erkrankung ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei schmerzhaften und ulzerösen Hauterkrankungen. Es bestehen Assoziationen zu Grunderkrankungen aus dem Formenkreis immunologisch-inflammatorischer und neoplastischer Genese sowie zu Endokrinopathien. Neue diagnostische Kriterien erlauben eine klarere Abgrenzung des Pyoderma gangraenosum. Die Therapie ist in topische Wundbehandlung, klassische systemische Immunsuppression beziehungsweise zielgerichtete Ansätze und chirurgische Maßnahmen zu unterteilen. Hohe Ansprechraten werden mit Interleukin-Hemmern erzielt.

### Schlüsselwörter

Pyoderma gangraenosum, Inflammation, Komorbiditäten, Therapie.

### Einführung

Das Pyoderma gangraenosum (PG) zählt zu den neutrophilen Dermatosen, einer heterogenen Krankheitsgruppe, denen die Aktivierung neutrophiler Granulozyten gemeinsam ist. Die Klinik kann sich jedoch erheblich unterscheiden.

Die Erkrankung kann isoliert, im Rahmen genetischer Syndrome, als Komorbidität chronisch-entzündlicher Erkrankungen aus den Bereichen Endokrinologie, Rheumatologie und Gastroenterologie, als Paraneoplasie, arzneimittelinduziert und als Komplikation operativer Eingriffe auftreten.

Die Gruppe um Frank C. Powell aus Dublin hat die erste Klassifikation des PG publiziert [1] (Tab. 1). Heute wird das granulomatöse PG als weiterer Subtyp angesehen (Abb. 1 und 2).

### Klinik und Epidemiologie

Als Primäreffloreszenz des PG gilt die sterile Pustel. Rasch entwickeln sich hieraus schmerzhafte Ulzerationen mit lividen, unterminierten Wundrändern (Abb. 2). Die Inzidenz liegt zwischen drei und zehn pro eine Million Einwohner/Jahr. Eine italienische Arbeitsgruppe hat eine Inzidenz von 5,2 ermittelt [2]. Alle Altersgruppen können betroffen sein, der Erkrankungsspeak liegt zwischen 40 und 60 Jahren [3].

Die kutanen Manifestationen sind Pusteln, Erosionen, Ulzera, Plaques und Nekrosen infolge des PG. Assoziiert sind gelegentlich das Erythema nodosum, die Acne inversa/Hidradenitis suppurativa, die Panniculitis fistulas, aber auch extrakutane Manifestationen an der Mundschleimhaut, den Augen oder pulmonal wurden beobachtet [4].

Die Pathogenese der Erkrankung ist nicht vollständig aufgeklärt. Traumata können ein PG triggern (Akupunktur,

Needling, chirurgischer Eingriff, Unfall) [5]. Eine abnorme Neutrophilenaktivität ist gepaart mit einer T-Zellaktivierung. Es lassen sich insbesondere im Schub erhöhte Spiegel von Entzündungsmediatoren wie Interleukinen (IL) IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-17 und von Tumornekrosefaktor (TNF) TNF- $\alpha$  nachweisen [6]. Die prolinreiche, glutaminsäurereiche, serinreiche und threoninreiche (PEST) Familie der Protein-Tyrosin-Phosphatasen ist ein kritischer Regulator der Zelladhäsion und -migration. PSTPIP1 ist ein zytoskelett-assoziiertes Adaptor-Protein, welches PEST-Phosphatasen mit ihrem Substrat verbindet. Dieser Stoffwechselweg ist an Erkrankungen beteiligt, die mit dem PG assoziiert sein können, wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen oder das aseptische Abszess-Syndrom [7].

Multivariate Studien haben gezeigt, dass das PG signifikante und unabhängige Assoziationen zu einer positiven Familienanamnese bezüglich Colitis ulcerosa, Pancolitis, permanentem Stoma, Erythema nodosum und Augenbeteiligung aufweist.

Beim PG wird – ähnlich wie beim Mb. Behcet – in circa 15 Prozent der Fälle ein Pathergie-Phänomen nach Verletzung beobachtet [8].

Tab. 1: Klassifikation des Pyoderma gangraenosum (PG) nach Powell et al. (1985)

Klinische Varianten	Typische Befunde
Ulceratives PG	Ulzerationen mit sich rasch entwickelndem purulenten Wundgrund
Pustulöses PG	Diskrete Pusteln, gelegentlich selbst-limitierend, häufig mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert
Bullöses PG	Superfizielle Blasen mit sekundärer Ulzeration
Vegetatives PG	Erosionen und oberflächliche Ulzerationen



Abb. 1: Ulzerierendes PG. (a) Nach Tumor-Operation. (b) Idiopathisches Pyoderma gangraenosum am Unterschenkel mit zentraler Epithelisierung unter Immunsuppression. Eine Komplettremission ist aber noch nicht erzielt, wie der aufgeworfene, erythematöse Randwall zeigt.

Seltener ist das medikamenteninduzierte PG zum Beispiel nach Rituximab, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ )-Inhibitoren und Interleukin (IL)-17A-Hemmern [9, 10], aber selten auch nach Vakzinierung mit Comirnaty® gegen

SARS-CoV-2 [11]. Komorbiditäten sind bei Patienten mit PG häufig anzutreffen. In einer Analyse von 259 Patienten aus Deutschland waren die dominanten Komorbiditäten geordnet nach ihrer Häufigkeit: D. mellitus (25,5 Prozent),

Neoplasien (12,4 Prozent), Schilddrüsenerkrankungen (11,2 Prozent), chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Rheumatoide Arthritis (je 9,3 Prozent) [12].

Tab. 2: Differenzialdiagnosen des Pyoderma gangraenosum (nach Wollina et al. 2013)

Diagnose	Bemerkungen
Arterielle Ulzera	Klinik: Meist bilateral, schlanke Extremitäten; Ischämieschmerz Diagnostik: Cruro-brachialer Quotient (CBQ) < 0,9; Duplex-Sonographie mit Stenosen
Ulcus hypertonicum	Klinik: Meist einseitig dorsolateral am Unterschenkel nach Traumata; Komorbiditäten Hypertonus & D. mellitus Diagnostik: Histologie mit Arteriosklerose
Distal-kutane Kalziphylaxie	Klinik: Bizarr konfigurierte Nekrosen, sehr schmerzhaft, Assoziation zur Niereninsuffizienz und zum metabolischen Syndrom Diagnostik: Histologie mit Arteriosklerose; Labordiagnostik Kalzium, Phosphat, Parathormon u. a.
Venöse Ulzera	Klinik: Varizen, Hyperpigmentierung, Lipodermatosklerose, venöses Ödem, Stauungsdermatitis, Schmerz Diagnostik: Duplex-Sonographie und Venenverschlussplethysmografie
Maligne Ulzera	Klinik: Entweder auf lange vorbestehenden Wunden oder sekundär durch Tumornekrose mit Ulzeration entstanden Diagnostik: Wegweisend sind Histologie und ggfs. Immunhistologie
Vaskulitiden	Klinik: Häufig multiple Läsionen, teils schmerzhaft Diagnostik: Anamnese bzgl. Infekten, immunologischer Erkrankungen und Neoplasien, Histologie und Bestimmung von Autoantikörpern wie ANCA und ANA

## Differenzialdiagnosen

Schmerz und Ulzeration sind die Leitsymptome des PG. Aus diesem Grund sind andere schmerzhafteste und ulzeröse Erkrankungen in der Differenzialdiagnose des PG auszuschließen (Tab. 2) [13, 14].

## Therapie

Die Therapie des PG gliedert sich in die Wundbehandlung, die anti-entzündliche Systemtherapie und die chirurgische Therapie.

Die lokale Wundbehandlung folgt dem TIME-Algorithmus mit Nekrosenentfernung (Tissue nonviable), Inflammations- und Infektionskontrolle, Exsudatkontrolle (Moisture Balance) und Wundrandbehandlung (Edge of Wound) und wird als PG-TIME den Anforderungen des PG angepasst [8]. Die aggressive Nekrosenentfernung kann erst dann erfolgen, wenn die Entzündung unter Kontrolle ist. Bei den Wundverbänden ist darauf zu achten, dass diese nicht zu einer Akkumulation von Neutrophilen führen, die ja an der Ulkusgenese Anteil haben [15].

Die topische Therapie mit Kortikosteroiden ist dem peristomalem PG und oberflächlichen Typen des granulomatösen und vegetierenden PG vorbehalten. Bei topischen Kalzineurin-Inhibitoren ist Vorsicht geboten, da über die Wunden systemisch wirksame Dosen erzielt werden können [16].

In der medikamentösen Systemtherapie stellen Kortikosteroide in hohen Dosen (1-2 mg/kg Körpergewicht [KG]) für die Induktionsbehandlung den Goldstandard dar. In Einzelfällen kommt auch die Pulstherapie mit 1 g Methylprednisolon/d für wenige Tage in Betracht. Zur Erhaltungstherapie ist die Zugabe von Ciclosporin A 2-3 mg/kg KG sinnvoll. Alternativen zum Ciclosporin A sind bei dessen Kontraindikation Azathioprin 100 – 150 mg/d,



Abb. 2: Granulomatöses Pyoderma gangraenosum, noch ohne Ulzeration.

Mycophenolatmofetil 2 g/d, magensaft-resistentes Mycophenolat-Natrium 720 mg/d, und Diaminodiphenylsulfon bis zu 200 mg/d (Cave: Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase vor Therapie kontrollieren!). Cyclophosphamid und Methotrexat werden seltener eingesetzt [17].

Seit Einführung der Biologica in die Systemtherapie sind Studien zum Einsatz von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren durchgeführt worden. Insbesondere Infliximab 5 mg/kg KG in Woche null, zwei und sechs sowie danach alle acht Wochen hat als Second-Line-Therapie Akzeptanz gefunden. Nachteilig ist die intravenöse Applikation als Infusion [14]. Adalimumab und Etanercept sind ebenfalls in Einzelfällen und Kleinstserien erfolgreich erprobt worden. Darüber hinaus wurden Hemmer von IL-1, IL-17, IL-12/23 und IL-23 bei einigen Patienten erfolgreich eingesetzt. Die Ansprechraten liegen bei circa 70 Prozent und die Komplettremissionen bei 57 Prozent, die Nebenwirkungsrate liegt bei vier Prozent [18, 19]. Paradoxe Reaktionen mit Induktion eines PG kommen gelegentlich vor [10, 20].

Die zielgerichtete Therapie des PG verspricht insgesamt höhere Ansprechraten und mehr Komplettremissionen als die klassische immunsuppressive Behandlung. Hier sind in Zukunft sicher weitere neue Therapieansätze zu erwarten [21, 22].

Die chirurgische Therapie des PG sollte stets unter immunsuppressiver oder zielgerichteter Therapie erfolgen, um Exazerbationen zu vermeiden. Dies gilt für Nekrektomien und den Wundverschluss mittels Spalthauttransplantation [23 – 26]. ■

Literatur unter [ww.slaek.de](http://ww.slaek.de) →  
Über Uns → Presse → Ärzteblatt

Interessenkonflikte: keine

Prof. Dr. med. habil. Uwe Wollina  
Klinik für Dermatologie und Allergologie  
Städtisches Klinikum Dresden  
Friedrichstraße 41, 01067 Dresden  
E-Mail: [uwollina@gmail.com](mailto:uwollina@gmail.com)