

POPIS PŘÍPADU

Atypická lokalizace pyoderma gangraenosum u nemocného s ulcerózní kolitidou

L. Husová¹, P. Husa², R. Berger³, J. Feit⁴, V. Hauerová⁵, R. Pařízková², R. Kroupa¹

¹Interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

²Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Petr Husa, CSc.

³Dermatovenerologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc.

⁴Patologicko.anatomický ústav Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jirka Mačák, CSc.

⁵Interní oddělení nemocnice, Znojmo, přednosta prim. MUDr. Jan Sedláček

Souhrn

Autoři prezentují případ 61letého muže s ulcerózní kolitidou a s extraintestinálními projevy onemocnění ve formě pyoderma gangraenosum. Vícečetné kožní defekty, které se objevily v netypické lokalizaci (rozsáhlé postižení obličejové a vlasaté části hlavy) u pacienta s chronicky aktivní formou ulcerózní kolitidy se komplikovaly bakteriální kontaminací meticilin rezistentním *Staphylococcus aureus*. Po zavedené parenterální výživě, kortikoterapii a cílené antibiotické terapii se výrazně zlepšil subjektivní i objektivní stav pacienta, snížila se frekvence stolic, vymizela příměs krve ve stolici, ustoupily teploty a laboratorně došlo ke snížení aktivity nespecifického zánětu střevního. Endoskopické vyšetření střeva však potvrdilo nález chronicky aktivní ulcerózní kolitidy s ulceracemi a přemostujícími polypy. Pacient byl indikován k totální kolektomii, kterou však odmítl.

Klíčová slova: pyoderma gangraenosum - nespecifické střevní záněty - imunosupresiva

Úvod

Pyoderma gangraenosum (PG) poprvé popsali Brunsting, Goeckerman a O'Leary v roce 1930 [1]. Onemocnění patří mezi vzácná, chronická, recidivující onemocnění kůže. Onemocnění začíná obvykle jako papula, pustula nebo bula, která rychle nekrotizuje a přechází ve značně bolestivou ulceraci. Ohraničení kožní léze je tmavě červené až fialové. Zánětlivý proces se šíří do hloubky (do dermis) a jen sekundárně způsobuje nekrózu epidermis [2,3]. Kožní morfy se vyskytují převážně na končetinách a v místech mechanického dráždění. Často vznikají po předchozím drobném traumatu (fenomén patergie). Existují dvě primární varianty PG, klasická, kdy se ulcerace obvykle objevují na bérkách, ale i kdekoli na trupu, a povrchovější varianta známá jako atypická, která má tendenci vyskytovat se na dorzech rukou,

extenzorových stranách předloktí, kolem stomií. Histologické vyšetření je necharakteristické, je zde infiltrace neutrofilními leukocyty s tendencí k tvorbě abscesů, nekrotizující vaskulitida a infiltrace plazmatickými buňkami, imunofluorescenčně lze v některých případech prokázat perivaskulární depozita IgG a komplementu. Histologická diagnóza PG není specifická, podobné léze se mohou vyskytovat i jinde: folikulitida, Sweetův syndrom (součástí není folikulitida), Behcetova choroba, Wegenerova granulomatóza (maligní pyoderma se špatnou prognózou) [4].

PG je ulcerózní kožní léze, která je u 10 - 50 % pacientů idiopatická, tj. bez zjevného současného onemocnění. U zbývajících 50 - 90 % je nejčastěji spojena se systémovými onemocněními, jako jsou nespecifické střevní záněty, artritidy, maligní choroby či myeloproliferativní onemocnění [4,5,6,7,8,9,10].

Kazuistika

61letý pacient byl v lednu roku 2005 přijat na interní oddělení pro papulózní exantém ve vlasaté části hlavy, v obličeji, na krku a trupu. Nemocný byl sledován od roku 1998 pro ulcerózní kolitidu s postižením celého tlustého střeva.

Po dvoudenní hospitalizaci při progredujícím kožním nálezu se sekundární impetiginizací byl pacient přeložen na naše pracoviště. Hospitalizace nemocného u nás byla opakovaná, naposledy byl pacient z našeho pracoviště propuštěn před 14 dny, po předchozí 14denní hospitalizaci. V té době byl pacient přijat s ulcerózní kolitidou - totální formou nemoci s chronicky aktivním průběhem. Endoskopicky stadium ulcerací, dehaustrace kolon s pseudopolypy, v dokumentaci v minulosti histologicky zachyceny změny ve smyslu lehké dysplazie. U nás však histologie s chronicky aktivním zánětem bez zachycených dysplastických změn. Zhoršení klinického stavu bylo pacientem udáváno od listopadu roku 2004. Stav se podařilo zvládnout kombinací parenterální výživy a systémovými glukokortikoidy. V minulosti však pacient nespolupracoval, opakovaně přerušil dispenzarizaci i navrženou terapii. Pacientovi byla navržena operace s provedením totální kolektomie s ileopouchooanální anastomózou. Nemocný však s operací nesouhlasil, proto byla zahájena terapie azathioprinem v dávce 2,5 mg/kg/den v kombinaci s mesalazinem 2400 mg/den a prednisolonem 20 mg/den. Zavedení léčby pacient toleroval bez akutních vedlejších účinků. Výsev kožních morf se objevil ve 3. týdnu zavedené terapie, rovněž celkový stav pacienta se výrazně zhoršil (zvýšení počtu stolic s přítomností krve, bolesti břicha). Při přijetí objektivní vyšetření prokázalo maximum papulózního sekundárně impetiginizovaného exantému ve vlasaté části hlavy, obličeji, na ušních boltcích, krku a horní polovině trupu (obr. 1 a 2). Po přijetí byly zjištěny tyto patologické hodnoty: C-reaktivní protein 174 mg/l, albumin 26 g/l, prealbumin 0,06 g/l, železo v séru 1,2 $\mu\text{mol/l}$, leukocyty $10,7 \times 10^9/\text{l}$, hemoglobin 103 g/l. Ostatní hematologické a biochemické parametry nevykazovaly patologické hodnoty. Pacient byl předveden na klinické vizitě kožní kliniky a nález byl hodnocen jako suspektní PG při relapsu ulcerózní kolitidy. V lokální anestezii byla provedena kožní biopsie s histologickým hodnocením: nálezem folikulitidy s hojnými neutrofily, tento nález byl v souladu s klinicky předpokládaným PG (obr. 3 a 4). Objektivní vyšetření potvrdila chronicky aktivní ulcerózní kolitidu (sonografie střev - pankolitické postižení se známkami aktivity, kolonoskopie - přemostřující polypy s ulceracemi v celém kolon). V terapii byla zahájena plná parenterální výživa, parenterální podání metylprednisolonu v dávce 60 mg/den, substituční terapie denní dávky vitaminů, stopových prvků a substituce minerálů dle aktuálních hodnot. Vzhledem k impetiginizaci morf bylo rozhodnuto o vysazení azathioprinu. Z kultivačního vyšetření pusť byl vykultivován meticilin rezistentní *Staphylococcus aureus* a byla zahájena terapie

dle citlivosti kotrimoxazolem. Pacient byl izolován a léčen na klinice infekčních chorob. Po opakované negativní kultivaci z kožních defektů byl pacient předán zpět na naše pracoviště. Došlo k regresi kožních defektů, které byly ošetřovány lokálně obklady slabého roztoku hypermanganu (obr. 5 a 6). U pacienta se snížil počet stolic na 1-2 formované stolice bez příměsi krve a hlenu, rovněž laboratorní hodnoty se normalizovaly (včetně zánětlivých parametrů). Objektivní endoskopický náález byl však neměnný. Pacientovi bylo opětovně nabídnuto chirurgické řešení, které odmítl a podepsal negativní revers. K další péči byl pacient předán do gastroenterologické poradny v místě bydliště s terapií prednisolon 35 mg/den, mesalazin 2400 mg/den, omeprazol 20 mg/den.

Diskuse

PG je kožním extraintestinálním projevem vyskytujícím se u nespecifických zánětů střevních, jak u ulcerózní kolitidy, tak u Crohnovy choroby. Postihuje 12 % pacientů s ulcerózní kolitidou a 1 - 2 % nemocných s Crohnovou chorobou [10]. Ale existují i práce, kde výskyt PG byl u Crohnovy choroby 1,3 % a u ulcerózní kolitidy 0,8 % [12], či výskyt méně než 1 % u nespecifických zánětů střevních [4]. A naopak u PG potvrdíme v 15-20 % nespecifický zánět střevní [5].

Pacienti s výskytem PG u nespecifického střevního zánětu jsou častěji ženského pohlaví [5,13,14].

Vznik PG u nespecifického zánětu střevního bývá spojen s vysokou aktivitou zánětu a s těžkým průběhem onemocnění. K regresi kožní léze přispívá kolektomie. Existují však pacienti s inaktivním střevním zánětem či po resekci střeva a s výskytem PG [4,5,11,13,14,15].

Artritidy jsou často spojeny s PG, ale v nemalém počtu případů jde o extraintestinální projev nespecifického zánětu střevního [5].

Sheldon od roku 1986 do roku 1999 sledoval 20 pacientů s nespecifickým střevním zánětem a s provedenou stomií, u kterých se stav komplikoval PG, z toho bylo 15 žen (75 %) a 5 mužů (25 %), 13 z nich bylo diagnostikováno jako Crohnova choroba (65 %) a 7 jako ulcerózní kolitida (35 %) [16].

Von den Driesch hodnotí soubor 44 pacientů s PG průměrného věku 50 let (rozmezí 11-80). Z uvedeného počtu bylo 30 žen a 14 mužů, 20 z nich bylo idiopatických, u 14 byl prokázán nespecifický zánět střevní a u 10 pacientů hemoproliferativní onemocnění. U idiopatických PG a u asociovaných lézí s nespecifickými záněty střevními byly více postiženy ženy, naopak u PG spojených s hemoproliferativním onemocněním byli častěji postiženi muži. U uvedeného souboru pacientů byla jedna kožní léze u 52 %, do 5 lézí mělo 37 % pacientů a více než 5 ulcerací bylo u 11 % postižených [17].

Specifická terapie není známá, neexistuje kontrolovaná klinická studie, zvolené schéma závisí na přítomnosti doprovodného onemocnění. Terapie základní choroby léčí nejen ji, ale i kožní projevy PG. Pro úspěšnou léčbu je tedy nutná správná diagnóza PG, průkaz asociovaného onemocnění a výběr lokální a celkové terapie [5,7].

V **lokální terapii** se doporučují obecná opatření: odpočinek, ránu nestlačovat a čistit dezinfekčními prostředky, možné je i využití hyperbarického kyslíku a lokální užití

(v některých případech i injekčně do místa rány) kortikosteroidů, kromoglykátu sodného, 5-aminosalicylové kyseliny, cyklosporinu A [5,13]. Lokální ošetření ulcerací má velký význam v prevenci infekce, nemá však zásadní význam v jeho zhojení [5,7,18,19,20]. U našeho pacienta je popisován případ rozvoje PG, které bylo sekundárně infikováno meticilin rezistentním *Staphylococcus aureus*, pravděpodobně v důsledku opakovaných hospitalizací pacienta ve zdravotnickém zařízení, a také spolupráce s tímto nemocným nebyla ideální. Vzhledem k této skutečnosti byl vysazen azathioprin a zahájena antibiotická terapie a terapie metylprednisolonem v dávce 1 mg/kg váhy pacienta. Vznik PG v době zavedené imunosupresivní terapie si vysvětlujeme délkou terapie, která nebyla dostatečně dlouhá před vznikem PG (respektive nemohlo dojít k účinku imunosupresiva). Pro to svědčí i vysoká aktivita nespecifického zánětu v době výsevu PG. K impetiginizaci došlo nedostatečným lokálním ošetřením PG v době výsevu a nedodržováním základních hygienických opatření pacientem. Otázkou zůstává, zda bylo správné imunosupresivum vysadit nebo pokračovat v jeho terapii i přes sekundární bakteriální infekci.

V terapii je vhodné vyvarovat se chirurgických postupů (mechanické abraze, plastické chirurgie), které mohou vést k dalšímu rozvoji a zhoršení těchto ulcerací (fenomén patergie). Mrowitz a Christophers podali u PG lokálně (do místa léze) cyklosporin A. Léčba byla podána u pacienta bez odpovědi na dosavadní léčbu. Během 3 měsíců se kompletně zhojil kožní defekt, k znovuobjevení PG došlo za dalších pět měsíců a v terapii byl opět podán (stejným způsobem) cyklosporin A, po kterém došlo opět ke kompletnímu zhojení. Jediným nežádoucím účinkem byla bolest v místě kožní léze, která se objevila asi za 6 hodin po injekci [5,7,18,19,20]. Curley et al poprvé užili cyklosporin A v léčbě PG v iniciální dávce 10 mg/kg/den po dobu několika týdnů a pokračovali v udržovací dávce 4 mg/kg/den perorálně po dobu několika měsíců. Ke zhojení došlo za 4 měsíce [21].

V **systémové léčbě** se za účinné považují kortikosteroidy (například prednisolon v dávce 40-120 mg/den). Úvodní dávka kortikosteroidů bývá obvykle vyšší, stejně jako dávka udržovací, proto tato léčba bývá provázena nežádoucími účinky steroidní léčby. Ve většině případů je léčba kortikosteroidy dostatečně účinná a další terapie není nutná [2,22,24,25]. Imunosupresiva jsou jistě indikována u pacientů s nedostatečnou odpovědí na podané kortikosteroidy, tam, kde se vyskytly nežádoucí účinky této léčby a kombinovaná terapie by umožnila snížit dávku kortikosteroidů nebo při opakovaných recidivách výsevu PG u terapie kortikosteroidy. Z imunosupresivních preparátů byly dle dostupné literatury úspěšně užity tyto preparáty: cyklosporin A, azathioprin, cyklofosfamid, chlorambucil, takrolimus, metotrexát, mykofenolát mofetil, inhibitor tumor nekrotizujícího faktoru α (anti-TNF α) [26,27,28,29]. V léčbě lze rovněž využít antibiotika, dobrá účinnost je popisována při použití antituberkulotika dapsonu nebo antileprózního preparátu klofamizinu a řady dalších (minocyklin, rifampicin). V léčbě se užívají sulfonamidy, možné je i intravenózní podání imunoglobulinů, popisovány jsou i případy terapie interferonem α a objevily se první úspěšné zkušenosti užití infliximabu v léčbě PG ve spojitosti s nespecifickými střevními záněty. Hojení kožních defektů probíhá pomalou epitelizací z okrajů vředů a jizvy jsou často kribriformní. Doba hojení ulcerací je většinou od několika týdnů až po řadu měsíců [30,31,32,33].

Prozatím neexistuje jednotná terapie a pro úspěšnou léčbu je nutná správná diagnóza a průkaz asociovaného onemocnění.

Závěr

Popisovaný případ našeho nemocného poukazuje na závažný extraintestinální projev chronicky aktivní ulcerózní kolitidy. PG v atypické lokalizaci s vícečetnými lézemi a sekundární impetiginizací meticilin rezistentním *Staphylococcus aureus* u imunosuprimovaného pacienta. Rozsáhlé postižení obličeje u PG není obvyklé, ale je možné. Tato komplikace ukázala závažnost chronicky aktivní ulcerózní kolitidy. Prozatím neexistuje jednotná terapie PG. Pro úspěšnou terapii je nutná správná diagnóza, průkaz asociovaného onemocnění a výběr lokální a celkové terapie a v neposlední řadě i spolupráce pacienta. Diagnóza vychází z anamnézy, klinického obrazu a histologického vyšetření.

Literatura

1. Brusting LA, Goeckerman WH, O'Leary PX. Pyoderma (ecthyma) gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. Arch Dermatol 1930; 22: 655-680.
2. Jacobs S. Pyoderma gangrenosum bei vorbestehenden Morbus Crohn. H + G 1999; 74: 761-762.
3. Topinková E, Klán J, Pelíšková D et al. Atypické pyoderma gangrenosum u 92leté pacientky. Čas Lék Čes 2004; 143: 481-484.
4. Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. IMAJ 2004; 6: 88-90.
5. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. Lancet 1998; 351: 581-585.
6. Carp JM, Onuma E, Das K et al. Intravenous cyclosporine therapy in the treatment of pyoderma gangrenosum secondary to Crohn's disease. Cutis 1997; 60: 135-138.
7. Navrátilová Z, Semrádová V. Pyoderma gangrenosum - možnosti terapie. Čes Slov Derm 2000; 75: 238-240.
8. Sings DJ, Wagner DS. Pyoderma gangrenosum complicated by underlying osteomyelitis: successful treatment with radical surgical debridement and cyclosporine therapy. Clin Infect Dis 1995; 21: 1523-1524.
9. Stipič T, Gregurek-Novak T et al. Pyoderma gangrenosum. Acta Med Croat 1995; 49: 99-102.
10. Stefflová E. Pyoderma gangraenosum. Prakt Lék 2003; 83: 522-523.
11. Lukáš K et al. Idiopatické střevní záněty. 2. ed. Praha: Triton 1999.
12. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. American Journal of Gastroenterology 2001; 96: 1116-1122.
13. Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. JAMA 2000; 284: 1546-1548.

14. Cairns BA, Herbst CA, Sartor BR et al. Peristomal pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease. *Archives of Surgery* 1994; 129: 769-772.
15. Tjandra JJ, Hughes LE. Parastomal pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Diseases of the Colon and Rectum* 1994; 37: 938-942.
16. Sheldon DG, Sawchuk LL, Kozarek RA et al. Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum: diagnostic implications and management. *Archives of Surgery* 2000; 135: 564-568.
17. Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *British Journal of Dermatology* 1997; 137: 1000-1005.
18. Lukáš M et al. Idiopatické střevní záněty. Nejistoty, současné znalosti a klinický přístup. Praha: Galén 1998.
19. Mrowitz U, Christophers E. Clearing of pyoderma gangrenosum by intralesional cyclosporin A (Letter). *Br J Dermatol* 1991; 125: 499.
20. Powell RJ, Holbrook RJ, Stevens A. Pyoderma gangrenosum and its treatment. *Lancet* 1997; 350: 1720-1721.
21. Curley RK, MacFarlane AW, Vickers CF. Pyoderma gangrenosum treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1985; 113: 601-604.
22. Dítě P, Kraus Z, Nerad V. Příspěvek k otázce kožních komplikací ulcerózní kolitidy. *Čsl Gastroent Výživa* 1978; 32: 271-274.
23. Futami H, Kodaira M, Furuta T et al. Pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis: Successful treatment with methylprednisolone pulse therapy and cyclosporine. *Journal of Gastroenterology* 1998; 33: 408-411.
24. Tirpitz von C, Buchwald HJ, Lang GK et al. Simultaneous onset of pyoderma gangrenosum and bite temporal abscess of the upper eyelids during a flare of ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 1996; 4: 98-100.
25. Jarčušková D, Benešová K, Ficová M et al. Pyoderma gangrenosum - klinické aspekty, léčba. *Čes Slov Derm* 2002; 77: 80-83.
26. Chalupná P, Lukáš M, Adamec S et al. Kožní komplikace idiopatického střevního zánětu. *Čas Lék Čes* 2002; 141: 715-717.
27. Bernstein CN. Treatment of the extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Current Gastroenterology Reports* 2002; 4, 513-516.
28. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dinass AU. Successful therapy of refractory pyoderma gangrenosum and periorbital phlegmona with tacrolimus (FK506) in ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2004; 10: 421-424.

29. Regueiro M, Valentine J, Plevy S et al. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. American Journal of Gastroenterology 2003; 98: 1821-1826.
30. McGowan JW 4th, Johnson CA, Pynn A. Treatment of pyoderma gangrenosum with etanercept. Journal of Drugs in Dermatology 2004; 3: 441-444.
31. Loftus EV jr. Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. Review. Current Gastroenterology Reports 2004; 6: 506-513.
32. Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. Current Gastroenterology Reports 2003; 5: 512-517.
33. Mimouni D, Anhalt GJ, Kouba DJ et al. Infliximab for peristomal pyoderma gangrenosum. British Journal of Dermatology 2003; 148: 813-816.

MUDr. Libuše Husová
www.fnbrno.cz
e-mail: lhusova@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 6. 6. 2005
Přijato po recenzi: 16. 8. 2005