

Pyoderma gangraenosum indukované chirurgickým zákrokem

MUDr. Veronika Šopíková¹, MUDr. Jan Šternberský, Ph.D.²

¹Koží oddělení, Uherskohradištská nemocnice, a. s.

²Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Pyoderma gangraenosum je vzácná neinfekční zánětlivá dermatóza, podmíněná patologickou imunitní reakcí organismu, projevující se vznikem bolestivých, rychle progredujících ulcerací s charakteristickým vzhledem. Vzácnou variantou je pooperační pyoderma gangraenosum vznikající v chirurgických řezech jako patergická reakce na kožní trauma. Sdělení obsahuje popis klinického případu pacienta s pyoderma gangraenosum manifestujícím se v místě zavedeného drénu po operaci pro adenokarcinom levé plíce.

Klíčová slova: pooperační pyoderma gangraenosum, patergie, ulcerace, neutrofilní dermatóza.

Pyoderma gangraenosum induced by surgery

Pyoderma gangraenosum is a rare non-infectious inflammatory dermatosis, conditioned by a pathological immune response of the organism, manifested by the formation of painful, rapidly progressing ulcerations with a characteristic appearance. A rare variant is postoperative pyoderma gangraenosum arising in surgical incisions as a pathogenic reaction to skin trauma. The report describes a clinical case of a patient with pyoderma gangraenosum manifesting at the site of an established drain after surgery for left lung adenocarcinoma.

Key words: postoperative pyoderma gangraenosum, pathergy, ulceration, neutrophilic dermatosis.

Úvod

Pyoderma gangraenosum (PG) je vzácná reaktivní neinfekční zánětlivá dermatóza spadající do spektra neutrofilních dermatóz (1) s charakteristickým klinickým obrazem.

Onemocnění se vyskytuje v mladém a středním věku, nejčastěji mezi 25.–54. rokem, s mírnou predominancí u žen (2). Incidence onemocnění je v jednotkách případů (3–10) na jeden milion obyvatel za rok (1).

Příčina vzniku onemocnění zůstává nejasná. Klíčovou roli v patogenezi hraje imunitní dysfunkce, zejména porucha funkce neutrofilů. Byla identifikována zvýšená exprese řady prozánětlivých cytokinů (např. IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , INF- γ , G-CSF) a chemokinů atrahujících polymorfonukleáry (např. IL-8) (2). Dále byla

zjištěna zvýšená exprese matrix metaloproteinázy (MMP 9 a 10) což by mohlo přispívat ke špatnému hojení (1). PG také sdílí mnoho společných rysů s autoinflamatorními chorobami včetně chronického remitentního průběhu, dysregulace vrozeného imunitního systému s aktivací neutrofilů a nadměrnou produkcí cytokinů (3). Pro genetický podklad onemocnění svědčí dokumentované mutace v genech PSTP1P1/CD2BP1 u syndromů sdružených s PG, jako jsou PAPA (pyogenní sterilní artritida, PG, akné), PASH (PG, akné, hidradenitis suppurativa) a PAPASH (pyogenní artritida, PG, akné, hidradenitis suppurativa) (1, 2).

PG se nejčastěji manifestuje jako velmi bolestivý, rychle se zvětšující vřed s šedofialovými navalitými a podminovanými (1) okraji,

často s periferním erytémem v okolí (4). Léze vznikají spontánně jako zánětlivé papulopustuly nebo buly na lividním podkladu, které se nekroticky rozpadají (4, 5). Projevy PG mohou být indukovány i drobným traumatem, což je popisováno jako tzv. fenomén patergie neboli fenomén patologické hyperaktivity, vyskytující se u 20–30 % pacientů (2). Tento fenomén může být pozorován například v místě biopsie, chirurgického zákroku, v místě vpichu jehlou nebo poštípání hmyzem (6). Hojení vředů často vede k charakteristickému kribiformnímu vzoru jizvení (4).

Onemocnění existuje ve více klinických variantách, přičemž nejčastější jsou 4 varianty: ulcerózní, pustulózní, bulózní a vegetující. Většina případů PG (přibližně 85 %) je



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Veronika Šopíková, BystrickáVeronika@seznam.cz
Koží oddělení, Uherskohradištská nemocnice, a. s.
J. E. Purkyně 365, 686 68 Uherské Hradiště

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2022;16(3):135-138

Článek přijat redakcí: 2. 7. 2022

Článek přijat k publikaci: 16. 8. 2022

klasického ulcerózního typu, jenž zahrnuje i peristomickou a postoperační formu objevující se v místě jizvy nebo stomie. PG se může vyskytovat kdekoli na kůži, včetně sliznic (5). Typ léze se liší podle lokalizace: ulcerózní typ nacházíme nejčastěji na končetinách a v místě jizvy nebo stomie, pustulózní na trupu a tváři, bulózní na ramenou a vegetující na trupu (1, 2).

PG je v 50–70 % případů asociováno se systémovým onemocněním, nejčastěji se jedná o zánětlivá střevní onemocnění (m. Crohn, colitis ulcerosa), hematologická onemocnění (monoklonální gamapatie, amyotrofická laterální skleróza, myelodysplázie, chronická myeloidní leukémie) a revmatologická onemocnění (revmatoidní artritida, séronegativní artritida). PG může být také medikamentózně indukováno (interferon alfa aj). Tato sdružená onemocnění mohou rozvoji PG předcházet, mohou se vyskytnout souběžně ale i s časovým odstupem (4, 5). PG můžeme tedy řadit mezi tzv. dermadromy, které jsou definovány jako postižení kůže primárně nekožního (obvykle interního) onemocnění a které mají charakteristický obraz a jsou pro určité choroby typické (7).

Histopatologický obraz PG není specifický a závisí na jeho klinické variantě, místu biopsie a stádiu léze. Biopsie z čerstvé léze, která by měla zahrnovat aktivní hranici vředu a pronikat hluboko do podkoží, charakterizují neutrofilní dermální absces, někdy folikulocentrický, ojediněle obraz leukocytoklastické vaskulitidy. U starších lézí je popisována ulcerace, nekróza, superficiální dermální edém, denzní zánětlivý infiltrát a pseudoepiteliomatózní hyperplazie. V okrajích léze nacházíme nespecifický perivaskulární lymfocytární infiltrát (2, 5).

Hlavním důvodem pro provedení kožní biopsie je vyloučení jiné etiopatogeneze kožní ulcerace včetně vyšetření infekčního agens (bakterie, mykobakterie a plísňe). Chirurgický odběr vzorku ale může potenciálně vyvolat patergickou reakci a způsobit zvětšení vředu (1).

Vzhledem k nespecifickému laboratornímu i histologickému nálezu je diagnostika PG obtížná. Opírá se především o klinický nálezh a dosavadní průběh onemocnění bez odezvy na standardní zevní terapii kožních ulcerací, případně o přítomnost asociovaného onemocnění (2, 5). Ke stanovení pravděpodobné diagnózy PG nám může pomoci splnění spe-

cifických kritérií. Diagnostika PG vyžaduje obě hlavní kritéria a alespoň 2 vedlejší kritéria (4) (Tab. 1).

Kromě podrobné anamnézy (se zaměřením na rychlost progresu, předcházející trauma či medikaci, symptomy infekčního či systémového onemocnění), fyzikálního vyšetření, kultivace a biopsie je vhodné také provedení komplexního laboratorního vyšetření krve, moči, případně i stolice, při podezření na asociaci s malignitou vyšetření doplnit o rentgen hrudníku a sonografii břicha (1).

Diferenciální diagnostika kožních ulcerací je velmi široká, patří mezi ně zejména arteriální a venózní okluzivní onemocnění, vaskulitidy a revmatologická onemocnění (antifosfolipidový syndrom, kryoglobulinémie typ I, Wegenerova granulomatóza, systémový lupus erythematosus, m. Behçet), infekční agens (bakterie, mykózy, mykobakterie, paraziti), zánětlivé onemocnění postihující kůži (kožní forma M. Crohn, Sweetův syndrom, pemphigus vegetans), kožní lymfomy a leukémie, primární nebo metastatické nádory, polékové ulcerace (hydroxyurea, bromoder-

ma/iododerma) a dermatitis artefacta (1, 2). Diagnostický algoritmus shrnuje (Tab. 2) (8).

Terapii PG volíme podle závažnosti, rozsahu a rychlosti progresu onemocnění. K remisi často dochází po úspěšném залече- ní asociovaného onemocnění. Lékem volby jsou střední až vysoké dávky kortikosteroidů podávaných perorálně (např. prednison 0,5–1 mg/kg/den) či v intravenózních pulzech (1 g methylprednisolonu denně po dobu 3–5 dní). U kortikorezistentních forem či v případech, kdy není vhodné použití vyšších dávek kortikosteroidů mohou být do kombinace přidána další imunosupresiva, jako jsou cyklosporin, azathioprin, dapsone, sulfasalazin, minocyklin, metotrexát, mykofenolát mofetil, intravenózní imunoglobuliny a cyklofosfamid. U lehčích forem PG lze vyzkoušet terapii pomocí antibiotik (tetracykliny, vankomycin, rifampicin), které modulují průběh PG prostřednictvím antiinflamačních mechanismů a zároveň inhibují sekundární bakteriální infekci. V posledním desetiletí bylo publikováno vícero sdělení o úspěšné léčbě PG biologiky, zejména skupiny anti-TNF (infliximab, adalimumab, etaner-

Tab. 1. Diagnostická kritéria PG

Hlavní kritéria	Vedlejší kritéria
1. rychlá progresu (1–2 cm/den nebo 50% zvětšení do měsíce) bolestivého nekrotického vředu s nepravidelným, šedofialovým, obvykle podminovaným okrajem 2. ostatní příčiny kožní ulcerace byly vyloučeny (na základě kožní biopsie a laboratorních vyšetření)	1. patergie v anamnéze nebo klinický nálezh křivřivého jizvení 2. systémová onemocnění asociovaná s PG (zánětlivé onemocnění střev, artritida, IgA gamapatie, malignita) 3. histopatologický nálezh (neutrofilní infiltrát v dermis, event. obraz lymfocytární vaskulitidy) 4. rychlá odpověď na léčbu systémovými kortikoidy

Tab. 2. Diagnostický algoritmus PG

Diferenciální diagnostika	Příklady onemocnění	Doporučená vyšetření
infekční onemocnění	bakteriální – ekthyma virové – herpes simplex hluboké mykotické – blastomycóza, sporotrichóza protozoa – leishmanióza	kultivace, speciální půdy, RTG hrudníku
vaskulitidy a autoimunitní onemocnění	Behçetova choroba Wegenerova granulomatóza kryoglobulinémie antifosfolipidový syndrom systémový lupus erythematosus kožní forma Crohnovy choroby	krevní obraz, koagulace, analýza moči, ANA, anti-DNA, ENA, ANCA, revmatoidní faktor C3, C4, histologie a přímá imuno-fluorescence, sono břicha, kolonoskopie, fekální kalprotektin
vaskulární onemocnění	arteriální vředy žilní vředy Martorellův vřed	hluboká biopsie, Dopplerometrické vyšetření, angiografie, ABI test
nádorová onemocnění	bazaliom spinaliom kožní T-lymfom leukémie kůže	histologie, imunofenotypizace, krevní obraz aspirát z kostní dřeně
exogenní příčiny	hmyzí bodnutí polékové ulcerace arteficiální ulcerace	anamnéza vč. detailní lékové anamnézy
neutrofilní dermatózy	Sweetův syndrom	histologie, krevní obraz, CRP, ASLO

cept), dále ze skupiny anti-IL 12/23 (ustekinumab) a anti-IL-1 (anakinra – u pacientů s PAPA syndromem). Infliximab je nejpoužívanějším biologikem, jehož účinnost byla potvrzená i ve studii kontrolované placebem. K hojení dále přispívají velmi silné topické kortikoidy, lokální imunomodulátory (limitace použití pro indikační omezení), lokální antiseptika a hydrokoloidní obvazy (1, 2, 4, 5).

Popis případu

Rozvoj PG prezentujeme na případě 75letého pacienta, kterému byl nově diagnostikován adenokarcinom v dolním laloku levé plic s plánem chirurgického řešení. V osobní anamnéze je pacient veden s diagnózou chronické obstruktivní plicní nemoci II. stupně a adenokarcinomem prostaty (dg. 12/2020) na farmakoterapii a v dispenzarizaci. Pacient již posledních 6 let nekouří, alkohol nepije a pobírá starobní důchod.

V létě 2021 byla pacientovi na Chirurgické klinice provedena dolní angioplastická lobektomie, extraanatomická resekce z horního laloku a systematická mediastinální lymfadenektomie. Pooperační průběh byl zpočátku příznivý, pouze pro rozvoj pneumonie byla pacientovi upravena terapie antibiotiky. Po vytažení drénu z rány na levém boku byla v tomto místě na kůži detekována povrchová malá eroze s macerací v okolí. Dle klinického obrazu byl nález dermatologem hodnocen jako kontaktní alergická dermatitida s impetiginizací. Dle doporučení byl proveden stěr z defektu na bakteriální kultivaci a byla upravena zevní terapie (kyselina fusidová ve formě masti do rány, na okolí betametason s gentamicinem ve formě krému). Kultivace ze stěru rány byla negativní, ale z důvodu neuspokojivého klinického stavu byla změněna systémová terapie antibiotiky a do léčby bylo přidáno antimykotikum pro nález *Candida albicans* ve sputu. Pacient byl k pokračování v terapii přeložen na Klinikou plicních onemocnění a tuberkulózy. Kožní nález nadále progredoval, došlo ke zvětšení projevu až do velikosti 12 × 14 cm s navalitými lividně zbarvenými okraji lemujícími ložisko do tvaru obráceného písmene C, v laterálních okrajích byl popisován na pohmat lehce tužší erytém, defekt centrálně žlutobíle povleklý. Subjektivně si pacient stěžoval na bolestivost rány zejména

Obr. 1. Klinický obraz v průběhu hospitalizace



při převazech. Dle klinického nálezu a dosavadního průběhu uvažováno o diagnóze pyoderma gangraenosum, sarkoidózy, bakteriální či mykotické infekce. Byl proto zopakován stěr na kultivaci a byla provedena probatorní excize z lividního okraje ložiska, pokračováno bylo v dezinfekčních a antibiotických externech. V histologickém obraze probatorní excize byla popsána epidermis vzhledu pseudoepiteliomatózní hyperplazie, edematózní dermis s intenzivním flegmonózním hnisavým zánětem, nespecifická granulační tkáň, bez průkazu mykotických či bakteriálních mikroorganismů, uzavřeno jako akutní flegmonózní zánět. V dalším průběhu došlo u pacienta k elevaci zánětlivých parametrů, intermitentně pozorovány i febrilie, proto byla opět změněna antibiotická terapie, v terapii antimykotiky bylo pokračováno. Pro nehojící a nadále se zvětšující defekt byl pacient přeložen na Klinikou chorob kožních a pohlavních. Při příjmu byl popsán na levém boku okrouhlý defekt velikosti 17 × 16 cm s navalitými lividně zbarvenými okraji, v laterálních okrajích erytém sahal směrem k zádkům až na hýždě a byl na pohmat lehce tužší. Při přijetí byla pro velkou suspekci na diagnózu PG zahájena celková kortikoidní terapie Prednisonem v iniciální dávce 60 mg pro die (0,75 mg/kg), lokálně nastavena terapie prostředky vlhkého hojení ran s převazy ob den (obklady Prontosan roztokem, do defektu Aquacel Ag krytí, na těsné okolí defektu zinková pasta, na širší erytémové okolí mast s dexamethasonem a septonexem).

Vlivem zavedené terapie došlo k rychlé úlevě od bolesti, celkovému zlepšení stavu pacienta i kožního nálezu. Dále také došlo k vyhlazení navolitého lemu defektu a epitelizaci rány centrifugálně (Obr. 1). Dávka Prednisonu byla pozvolna detrahoována. Terapie antibiotiky a antimykotiky byla ukončena po poklesu zánětlivé aktivity. Pacient byl poté propuštěn do domácího ošetřování na dávce 30 mg Prednisonu za den. V domácím prostředí bylo pokračováno v zevní terapii prostředky vlhkého hojení ran za pomoci agentury ošetrovatelské péče v režimu 3x týdně (obklady Prontosan roztokem, do defektu Debriscan gel, přes něj Aquacel Ag krytí, na těsné okolí zinková pasta, na široké okolí Leniens krém). Pro příznivý kožní nález s pokračující reparací kůže byla dávka Prednisonu na ambulantních kontrolách pozvolna redukována (Obr. 2), na dohojení ponechán do defektu Debriscan gel. V říjnu byl pacient kompletně zhojen a terapie celkovými kortikoidy ukončena, nadále bylo pokračováno v emolientních a antiseptických externech (Leniens krém, 3% borová mast) (Obr. 3).

Diskuze a závěr

Pooperační pyoderma gangraenosum je vzácná komplikace chirurgického výkonu, podmíněná patologickou imunitní reakcí organismu. Onemocnění je velmi často mylně diagnostikováno jako infekce rány. V rozsáhlé rešerši publikovaných článků zabývajících se pooperační variantou PG provedené na Mayo

Obr. 2. Klinický obraz na ambulantní kontrole po propuštění



Obr. 3. Klinický obraz při vysazení prednisonu



Clinic v r. 2016 bylo zjištěno, že ze 136 pacientů nemělo 90 (66 %) žádná přidružená systémová onemocnění. Nejčastěji postiženou lokalitou pooperační PG byl hrudník. Onemocnění se objevovalo přibližně 7 dní po operaci jako erytém kolem incize, následovaný tečkovitými ulceracemi, spojujícími se do větších oblastí dehiscence rány. Postižená místa byla často

chirurgicky odstraňována, což způsobilo díky fenoménu patergie další progresi a rozpad rány. Diagnóza pooperační PG je obtížná i při klinickém podezření. Včasná diagnóza však může předejít komplikacím. Diferenciální diagnostika pooperační dehiscence rány by měla zahrnovat i pooperační PG. Vzhledem k vzácnosti pooperační PG ve srovnání s infek-

cemi rány by však měla být stále primárně zahájena empirická antibiotická terapie, dokud se neprokáže, že kultivace rány je negativní a nebudou vyloučeny jiné příčiny. Vhodná a rychlá léčba v časném stadiu onemocnění může předejít komplikacím dlouhodobé systémové léčby, opožděnému hojení ran a jizvení (9).

LITERATURA

1. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum – a guide to diagnosis and management. Clin Med (Lond). 2019;19(3):224-228. doi:10.7861/clinmedicine.19-3-224.
2. Hercogová J, et al. Klinická dermatovenerologie 1. díl, Mladá fronta 2019: 229-233.
3. Gameiro A, Pereira N, Cardoso JC, Gonçalo M. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:285-923. doi: 10.2147/CCID.S61202. PMID: 26060412; PMCID: PMC4454198.

4. Bologna JL, et al. Dermatology Essentials, Elsevier Inc. 2014:202-205.
5. Štork J, et al. Dermatovenerologie, Galén, Karolinum 2008: 320-321.
6. Oakley A, DermNet NZ. Neutrophilic dermatoses, Hamilton, New Zealand, dostupné z: <http://www.dermnetnz.org>.
7. Biolková V, Marešová A. Léčba pyoderma gangrenosum lokálním tacrolimem, Dermatol. praxi 2019;13(1):30-32.
8. Shavit, Eran MD; Alavi, Afsaneh MD, MSc, FRCPC; Sibbald,

R. Gary MD, DSc (Hons), MEd, BSc, FRCPC (Med)(Derm), FAAD, MAPWCA Pyoderma Gangrenosum: A Critical Appraisal, Advances in Skin & Wound Care. 2017;30(12):534-542. doi: 10.1097/01.ASW.0000526605.34372.9e.

9. Tolkachjov SN, Fahy AS, Cerci FB, Wetter DA, Cha SS, Camilleri MJ. Postoperative Pyoderma Gangrenosum: A Clinical Review of Published Cases. Mayo Clin Proc. 2016;91(9):1267-1279. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.001. Epub 2016 Jul 31. PMID: 27489052.