

Pyoderma Gangrenosum Tanı ve Tedavisi

Diagnosis and Treatment of Pyoderma Gangrenosum

Ece Erbağcı¹ 

1 Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

ÖZ

Pyoderma gangrenosum (PG) nadir bir nötrofilik dermatozdur. PG kutanöz lezyonları eritemli papül, püstül, nodül veya bül olarak başlayıp hızlı genişleyen, ağrılı, eritemli altı yenik viyolose kenarlı ülserlere ilerler. Lezyonlar en sık alt ekstremitelerde yerleşir, paterji pozitifliği karakteristiktir. Hastalığın seyri değişkendir, lezyonlar kendiliğinden gerileyebileceği gibi kronik, tekrarlayıcı seyir gösterebilir. İmmün patogeneze komplekstir. İnflamazom yapıları b aşta olmak üzere d oğal (innate) i mmün s istemin a beran aktivasyonu mevcuttur. Adaptif i mmünitede ise Th1 ve Th17 (STAT1 ve STAT4) yönünde polarizasyon görülür. Olguların ~%50'sinde eşlik eden immün-aracılı hastalık vardır. Bu hastalıklar en sık inflamatuvar bağırsak hastalıkları olmak üzere, inflamatuvar artritler, hematolojik hastalıklar, monoklonal gamopatiler ve solid malignitelerdir. PG'nin farklı klinik varyantları tanımlanmıştır, en sık görülen ülseratif (klasik form) tiptir. Büllöz, püstüler, vejetatif (süperfişiyel granülomatöz), peristomal ve postoperatif formlar diğer klinik varyantlarıdır. PG nadiren ilaç ilişkili olarak da ortaya çıkabilir. PG bir ekartasyon tanısıdır, tanıda diğer ülser nedenlerinin dışlanması gerekir. Tanıda yardımcı diagnostik kriterler tanımlanmıştır. İmmünosupresif tedavi, uygun yara bakımı, eşlik eden komorbiditenin tedavisi, ağrı tedavisi ve psikososyal destek, relapsların önlenmesi, tedavisi tedavi bileşenlerini oluşturmaktadır. İmmünosupresif tedavilerden erken dönemde sistemik steroid ve/veya siklosporin gibi hızlı etkili bir ajanla başlanıp sonrasında etkisi daha uzun sürede ortaya çıkan ancak yan etki profili daha güvenli immünosupresiflerden birine (biyolojik ajanlar, azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat vb.) geçilebilir.

ANAHTAR KELİMELE: Pyoderma gangrenosum, ülser, immünosupresif

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare neutrophilic dermatosis. PG cutaneous lesions begin as erythematous papules, pustules, nodules or bullae and progress to rapidly expanding, painful, erythematous ulcers with violaceous, undermined edges. Lesions are most commonly located on the lower extremities, and pathergy positivity is a characteristic feature. The course of the disease is variable. Lesions may regress spontaneously or may have a chronic, relapsing course. The immune pathogenesis is complex. There is aberrant activation of the innate immune system, primarily in inflammatory structures. In adaptive immunity, polarization is seen towards Th1 and Th17 (STAT1 and STAT4). ~50% of cases have concomitant immune-mediated disease. These diseases are most commonly inflammatory bowel disease, inflammatory arthritis, hematological diseases, monoclonal gammopathies and solid malignancies. Clinical variants of PG have been defined, the most common being the ulcerative (classic form). Bullous, pustular, vegetative (superficial granulomatous), peristomal and postoperative forms are other clinical variants. PG can rarely occur in association with drugs. PG is an exclusion diagnosis, other causes of ulcers must be excluded for diagnosis. Supportive diagnostic criteria have been defined for diagnosis. Immunosuppressive treatment, appropriate wound care, treatment of accompanying comorbidities, pain management and psychosocial support, prevention and treatment of relapses constitute the treatment components. Immunosuppressive treatment can be started with a rapid-acting agent such as systemic steroid and/or cyclosporine in the early period and then switched to one of the immunosuppressive agents that have a longer-lasting effect but a safer adverse effect profile (biological agents, azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate, etc.).

KEYWORDS: Pyoderma gangrenosum, ulcer, immunosuppressive



GİRİŞ

Pyoderma gangrenosum (PG) ülserle karakterize nadir bir nötrofilik dermatozdur. Hastalık ilk olarak 1908'de Fransız dermatolog Louis-Anne-Jean Brocq tarafından tanımlanmış ve "geometrik phagedenism" olarak isimlendirilmiştir (1,2). Bu isim ülserlerin destrüktif karakteri nedeniyle verilmiştir. Hastalığa güncel ismini veren 1930'da Louis A. Brunsting'dir. Brunsting hastalığının infeksiyöz etiyojili olduğunu düşünmüştür (3). Dolayısıyla "pyoderma gangrenosum" yanlış bir isimlendirmedir.

PG kutanöz lezyonları eritemli papül, püstül, nodül veya bül olarak başlayıp hızlı genişleyen, ağrılı, eritemli, altı yenik, viyolose kenarlı ülserlere progrese olur. Lezyonlar en sık alt ekstremitelerde yerleşir, soliter veya multipl olabilir. Paterji pozitifliği karakteristiktir. Hastalığın seyri değişkendir, lezyonlar kendiliğinden gerileyebileceği gibi kronik, tekrarlayıcı seyir gösterebilir (4). Nadiren internal organ tutulumu da eşlik edebilir (5). Göz (sklerit, korneal ülser), pulmoner (aseptik pulmoner nodüller), dalak ve kas-iskelet sistemi (steril poliartroz, nötrofilik miyozit) tutulumu daha önce literatürde bildirilmiştir (6-8). PG etiyojisi bakımından poligenik otoinflamatuvar bir antite olarak kabul edilmektedir.

Erişkinlerde prevalans 58/1.000.000, insidans 6/1.000.000 olarak bildirilmiştir (9,10). Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. En sık ortalama 50'li yaşlarda ortaya çıkar, olguların yalnızca %4'ünü infantlar ve çocuklar oluşturur (9-11). Çocuklarda baş-boyun bölgesi ve anogenital bölge tutulumu erişkinlere göre daha sıktır (12). PG tanılı olguların mortalite riskinin, yaş ve cinsiyet eşlenik kontrol grubuna göre 3 kat artmış olduğu bildirilmiştir (10). Olguların ~%50'sinde eşlik eden immün-aracılı hastalık vardır. Genellikle eşlik eden hastalık PG öncesinde başlar, ancak eş zamanlı veya sonrasında da başlangıç görülebilir. Bu hastalıklar en sık inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) (ülseratif kolit, Crohn hastalığından daha sık) (%20-30'unda) olmak üzere, inflamatuvar artritler (%20), hematolojik hastalıklar (%15-25) (en sık akut myeloid lösemi), monoklonal gamopatiler (en sık IgA) ve solid malignitelerdir (11).

İmmün-patogenez komplekstir. İnflamazom yapıları başta olmak üzere doğal (innate) immün sistemin aberan aktivasyonu mevcuttur. Adaptif immünitede ise Th1 ve Th17

(STAT1 ve STAT4) yönünde polarizasyon görülür. IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, IL23, TNFα gibi inflamatuvar sitokinlerde artış ve nötrofil disfonksiyonu (kemotaksi, migrasyon, fagositoz) vardır (4,11,13,14).

PG otoinflamatuvar sendromların bir komponenti olarak da görülebilir. PAPA sendromu (PG, akne, piyojenik steril artrit), PASH sendromu [PG, akne, hidradenitis suppurativa (HS)], PAPASH sendromu (piyojenik artrit, PG, akne, HS), SAPHO sendromu (sinovit, akne, püstülozis, hiperosteosis, osteitis) bunlar arasında sayılabilir. Bu sendromlarda PSTPIP1 geni başta olmak üzere, doğal immün sistemde inflamazom yolağında rolü olan genlerde mutasyonlar tanımlanmıştır (4,15).

PG'nin farklı klinik varyantları tanımlanmıştır:

Ülseratif (klasik form) PG: Ağrılı inflamatuvar papül, nodül, püstül olarak başlayıp hızlıca ülsera progrese olur. Ülserlerde viyolose endüre altı yenik kenar, merkezde pürülan/granülomatöz taban görülür. Paterji pozitifliği karakteristiktir, travma bölgelerine (en sık alt ekstremita ön yüzlerde) yerleşir. Ülser kenarında viyolose rengin solması ve Gulliver belirtisi (16) (yara kenarlarından yeni oluşan epidermisin ülsera uzanması) iyileşme belirtisidir. Eski ülser yerlerinde kribiform veya sigara kağıdı benzeri skarlar görülür. Histopatolojide ülser kenarından alınan örneklerde dermal ödemle birlikte perivasküler lenfositik infiltrat ve nötrofiller, merkezden alınan örneklerde ağırlıklı olarak nötrofilik infiltrat izlenir. Fibrin birikimiyle birlikte vasküler hasar, tromboz ve eritrosit ekstrasvazasyonu sık görülür. En sık eşlik eden komorbiditeler İBH, hematolojik maligniteler, romatoid artrit (RA), seronegatif artrit ve monoklonal gamopatilerdir.

Büllöz PG: Hızla ülsera/erode olan ağrılı büllerle karakterizedir. Yüz, üst ekstremita, el dorsumları gibi atipik yerleşimler görülebilir. Histopatolojide dermal nötrofilik infiltrat ile birlikte subkorneal, subepidermal ve intraepidermal büller ve mikroapse oluşumları izlenir. İmmüno Floresan negatif veya nonspesifiktir. En sık eşlik eden komorbiditeler; myeloproliferatif hastalıklar (özellikle akut myeloid lösemi) ve İBH'dir.

Püstüler PG: Simetrik, eritemli püstüllerle karakterizedir, klasik forma dönüşebilir. Gövde ve ekstremitelerde yerleşebilir.

Histopatolojide subkorneal, kıl foliküllerinin etrafında ve dermiste nötrofilik infiltratla birlikte subepidermal ödem görülür. En sık eşlik eden komorbidite İBH'dır.

Vejetatif (Süperfisyal granülomatöz) PG: Lokalize süperfisyal vejetatif veya ülseratif lezyonlarla karakterizedir. Klasik viyolose, altı yenik kenar daha az sıklıkta görülür. Kliniğinde genellikle gövde yerleşimli izole lezyonlar daha az ağrılıdır ve yavaş progrese olur. Histopatolojide süperfisyal granülomatöz reaksiyon, daha seyrek nötrofilik infiltrat izlenir. Tedaviye yanıt iyidir (daha hafif anti-inflamatuvar tedavi yeterli). Genellikle komorbidite eşlik etmeden izole görülür.

Peristomal PG: Stoma etrafında erode, ülser, papüllerle karakterize bir paterji reaksiyonudur. Histopatolojide dermal nötrofilik infiltrat görülür. Eşlik eden komorbiditeler en sık İBH olmak üzere, enterik maligniteler, bağ dokusu hastalıkları, monoklonal gamopatilerdir.

Postoperatif PG: Cerrahi bölgesinde eritem, yara dehisansı, ülserasyon ile karakterize bir paterji reaksiyonudur. Genellikle cerrahiden sonra 7-11 gün içinde ortaya çıkar. Yaranın kliniği ile orantısız şiddetli ağrı klinik ipucudur. Histopatolojide dermal ödem ve nötrofilik infiltrat izlenir. En sık abdominal cerrahi ve meme cerrahisi sonrası (memede areola korunmuş) görülür.

Hastaların genellikle öncesinde PG öyküsü yoktur.

Pyoderma/pyostomatitis vejetans: PG nadiren mukozal yerleşim gösterebilir. Labial veya bukkal mukozada kronik vejetatif lezyonlar izlenir, kutanöz PG ile birlikte olabilir. Genellikle İBH olanlarda görülür.

İlaç ilişkili PG: Patogenez belirsizdir, genellikle ilacın kesilmesi ile geriler. Propiltiourasil, retinoidler (isotretinoin, alitretinoin), biyolojikler (adalimumab, infliximab, rituximab), tirozin kinaz inhibitörleri (gefitinib, sunitinib, imatinib), G-CSF, levamizol, azasitidin, hidroksikarbamid gibi çeşitli ilaçlarla bildirilmiştir (17). İmmünomodülatör ilaçlarla paradoksal reaksiyon olarak ortaya çıkabilir.

PG historik olarak bir ekartasyon tanısıdır, tanıda diğer ülser nedenlerinin dışlanması gerekir. Ayırıcı tanıda granülomatöz polianjitis, poliarteritis nodosa, Behçet hastalığı gibi vaskülitler; kalsifikaksi, venöz yetmezlik gibi vasküler patolojiler; kutanöz lenfomalar, mikozis fungoides gibi maligniteler; selülit, nekrotizan fasiit, mikobakteriyel, fungal, viral enfeksiyonlar, leishmaniyazis, amebiosis gibi enfektif patolojiler; böcek ısırıkları; ilaca bağlı patolojiler (hidroksiüre ilişkili ülser, ilaç kötüye kullanımına bağlı enjeksiyon yeri reaksiyonu vb.) yer alır (13). Tanıda yardımcı diagnostik kriterler tanımlanmıştır (Tablo 1) (18-20).

Tablo 1. Pyoderma gangrenosum diagnostik kriterleri (18-20)

Su kriterleri (18)	PARACELSUS skoru (19)	Delphi konsensus kriterleri (20)
En az 2 majör + 2 minör kriter	≥10 puan	Majör kriter + en az 4 minör kriter
Majör kriterler: Hızlı progrese olan ağrılı, nekrotik, düzensiz viyolose altı yenik kenarlı ülser Diğer kutanöz ülser nedenlerinin dışlanması	Majör kriterler (3 puan): Progresif seyir Kırmızı-viyolose ülser kenarı Ayırıcı tanıdaki nedenlerin yokluğu	Majör kriter: Biyopside nötrofilik infiltrat
Minör kriterler: Paterji pozitifliği öyküsü veya kribriform skar varlığı Pyoderma gangrenosum ilişkili hastalık varlığı Histolojik bulgular: Steril dermal nötrofili, ± mikst inflamasyon, ± lenfositik vaskülit Sistemik steroid tedavisine hızlı yanıt	Minör kriterler (2 puan): İmmünosupresif tedaviyle gerileme Düzensiz ülser kenarı Şiddetli ağrı (VAS >4) Ek kriterler (1 puan): Histopatolojide süperatif inflamasyon altı yenik ülser kenarı İlişkili sistemik hastalık	Minör kriterler: Histopatolojide enfeksiyonun dışlanması Paterji İBH veya inflamatuvar artrit öyküsü Papül, püstül veya vezikül olarak başlayıp hızlı progrese olan ülser Periferik eritem, altı yenik kenar, ülser bölgesinde hassasiyet, Multiple ülserasyon (en az biri alt bacak ön yüzde) İyileşen ülser bölgelerinde kribriform veya sigara kağıdı benzeri skarlar İmmünosupresif tedaviyle ülser boyutunda küçülme

Hastalardan ek hastalıkları, ilaçları da kapsayan ayrıntılı anamnez alınmalı, dermatolojik muayenede ülser ve skar özelliklerine dikkat edilmelidir. Deri biyopsisi aktif ülser kenarından subkütan yağ dokuyu içeren yeterli derinlikte, özel boyalar, kültür ve/veya PCR (bakteriyel, mikobakteriyel, fungal, viral ve parazitik inceleme) için yeterli dokuyu içerecek şekilde alınmalıdır. Gaytada gizli kan, kolonoskopi, biyopsi, radyografi, karaciğer fonksiyon testleri gibi gastrointestinal sistem tetkikleri; tam kan sayımı, periferik yayma ve endike ise kemik iliği biyopsisi gibi hematolojik tetkikler; serum protein elektroforezi, immünfiksasyon elektroforezi, ANA, anti-fosfolipid antikorları, ANCA, VDRL, akciğer grafisi, tam idrar tetkiki gibi tetkikler eşlik edebilecek hastalıkları belirlemek ve immünsupresif tedavi öncesi bakılmalıdır (11).

PG tedavisi konusunda bilgiler genellikle olgu serileri, olgu raporları, açık etiketli çalışmalara dayanmaktadır. Literatürde biri inflksimabı plasebo ile karşılaştıran, diğer de siklosporin ve sistemik steroid tedavilerini karşılaştıran yalnızca iki randomize kontrollü çalışma mevcuttur (21,22). İmmünosupresif tedavi, uygun yara bakımı, eşlik eden komorbiditenin tedavisi, ağrı tedavisi ve psikososyal destek, relapsların önlenmesi ve tedavisi, tedavi komponentlerini oluşturmaktadır.

Hafif şiddetli hastalıkta topikal potent steroidler, intralezyonel steroid, topikal takrolimus, kolşisin, kullanılabilir. Şiddetli hastalıkta (>3 cm ülser, multipl ülser, yüz tutulumu) birinci basamak tedavide sistemik steroid ve/veya siklosporin gibi hızlı etkili ajanlar ilk tercihtir, ancak uzun dönemde yan etkisi yüksektir. Erken dönemde hızlı etkili ajanla başlanıp sonrasında etkisi daha uzun sürede ortaya çıkan ancak yan etki profili daha güvenli immünsupresiflerden birine (biyolojik ajanlar, azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat vb.) geçilebilir. Biyolojik ajanlardan en çok TNF α inhibitörleriyle deneyim mevcuttur. IL-12/23 inhibitörü (ustekinumab), IL-17 inhibitörleri, IL-1 antagonistleri, IL-36 reseptör inhibitörü, apremilast, JAK inhibitörleri gibi ajanların tedavide etkinliği de bildirilmiştir. IL-17 inhibitörleri, İBH alevlenmelerine neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Tedavi seçiminde eşlik eden komorbiditeler de önemlidir, hematolojik malignite varlığında immünsupresif tedavi seçimi zorlayıcıdır. Remisyon sonrasında da hastalığın rekürrenslerle gittiği unutulmamalıdır. 2-6 ay iyilik hali sonrası tedavilerin monoterapiye geçilmesi veya titre edilerek kesilmesi düşünülebilir (4,11,14,17).

Funding: none / Finansal Destek: yoktur

doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.1727489>

REFERENCES

1. Brocq L, Simon C. Contribution à l'étude du phagédénisme. Bull Soc Méd Hop Paris. 1908; 290-307.
2. Brocq L. A new contribution to the study of geometric phagedenism, Ann Dermatol Syphiligr. 1916; 9: 39.
3. Brunsting L, Goeckerman W. O' leary PA: Pyoderma (Ecthyma) Gangrenosum, Arch Dermatol Syph. 1930; 22: 655-680.
4. Maverakis E, Marzano AV, Le ST, et al. Pyoderma gangrenosum, Nature Reviews Disease Primers. 2020; 6: 81.
5. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review, American journal of clinical dermatology. 2012; 13: 191-211.
6. Krüger S, Breuer C, Schwarz ER, et al. Multiple aseptic pulmonary nodules with central necrosis in association with pyoderma gangrenosum, Chest. 2001; 119: 977-978.
7. Miserocchi E, Modorati G, Foster CS, et al. Ocular and extracutaneous involvement in pyoderma gangrenosum, Ophthalmology. 2002; 109: 1941-1943.
8. Vignon-Pennamen MD. The extracutaneous involvement in the neutrophilic dermatoses, Clinics in dermatology. 2000; 18: 339-347.
9. Xu A, Balgobind A, Strunk A, et al. Prevalence estimates for pyoderma gangrenosum in the United States: An age- and sex-adjusted population analysis, J Am Acad Dermatol. 2020; 83: 425-429.
10. Langan SM, Groves RW, Card TR, et al. Incidence, mortality, and disease associations of pyoderma gangrenosum in the United Kingdom: a retrospective cohort study, J Invest Dermatol. 2012; 132: 2166-2170.
11. Ortega-Loayza AG, Davis MD. Neutrophilic Dermatoses. Dermatology. Fifth Edition 2024; 1-2: 450-469.
12. Graham JA, Hansen KK, Rabinowitz LG, et al. Pyoderma gangrenosum in infants and children. Pediatric dermatology. 1994; 11: 10-17.
13. Park AN, Raj A, Bajda J, et al. Narrative Review: Pyoderma Gangrenosum. Cureus. 2024; 16.

14. Hobbs MM, Ortega Loayza AG. Pyoderma gangrenosum: from historical perspectives to emerging investigations. *International Wound Journal*. 2020; 17: 1255-1265.
15. Farasat S, Aksentijevich I, Toro JR. Autoinflammatory diseases: clinical and genetic advances, *Archives of dermatology*. 2008; 144: 392-402.
16. Landis ET, Taheri A, Jorizzo JL. Gulliver's sign: A recognizable transition from inflammatory to healing stages of pyoderma gangrenosum, *J Dermatolog Treat*. 2015; 26: 171-172.
17. Alavi A, French LE, Davis MD, et al. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment, *Am J Clin Dermatol*. 2017; 18: 355-372.
18. Su WP, Davis MD, Weenig RH, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria, *Int J Dermatol*. 2004; 43: 790-800.
19. Jockenhöfer F, Wollina U, Salva KA, et al. The PARACELUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2019; 180: 615-620.
20. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts, *JAMA Dermatol*. 2018; 154: 461-466.
21. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *Bmj*. 2015; 350: h2958.
22. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006; 55: 505-509.