

# Snel progressieve en zeer pijnlijke blaren aan de handen

M.J. Koldijk<sup>1</sup>, K.B. Gostyńska<sup>1</sup>, M.S. Bruijn<sup>2</sup>, J.B. Terra<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- <sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling dermatologie, Ommelander Ziekenhuis Groningen
- <sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:  
Marjolein Koldijk  
UMCG  
Afdeling dermatologie  
Postbus 30.001  
9700 RB Groningen  
Tel.: 050-3612520  
E-mail: m.j.koldijk@umcg.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

---

### Anamnese

Een 52-jarige vrouw presenteerde zich op de spoedeisende hulp met snel progressieve en zeer pijnlijke blaren op de rechterhand, gepaard gaande met roodheid. Het huidbeeld was spontaan ontstaan tijdens een vakantie in Portugal, binnen één week tijd. Zij voelde zich niet ziek. Topicale en orale antibiotica, gestart in Portugal, gaven geen verbetering. Patiënte heeft een blanco voorgeschiedenis en gebruikte geen medicatie alvorens de klachten startten.

### Dermatologisch onderzoek

Aan de dorsale zijde van de rechterhand op digitus I en II werden pijnlijke ulcera gezien met oppervlak-



Figuur 1A. Digitus I en II van de rechterhand tonen ulcera met oppervlakkige blaardaken, rondom een livide rand. 1B. Op de laterale zijde van digitus II links een pustel op erythemateuze bodem. 1C en 1D. Na drie maanden is er uitsluitend nog resterythem zichtbaar op de handen.

kige blaardaken en lividerode randen (figuur 1A). De linkerhand toonde aan de laterale zijde van digitus II een pustel op erythemateuze bodem (figuur 1B). Slijmvliezen waren niet aangedaan. Patiënte had geen koorts.

#### Differentiële diagnose (DD)

Bulleuze pyoderma gangrenosum, syndroom van Sweet, atypische herpes-simplexinfectie, varicella zoster, banale bacteriële infectie, erythema elevatum diutinum.

#### Aanvullend onderzoek

##### Laboratoriumonderzoek

CRP 19 mg/l (N < 5), BSE 31 mm/uur (N < 30), leukocyten  $13,7 \cdot 10^9/l$  (N 4-10), neutrofiële granulocyten  $10,76 \cdot 10^9/l$  (N 1,8-7,0).

##### Microbiologie

PCR blaarvocht negatief voor herpes-simplexvirus en varicella-zostervirus. Gram en kweken negatief voor bacteriën en schimmels.

##### Histologie

Uitgebreide spongiose met dermaal een dens, over-

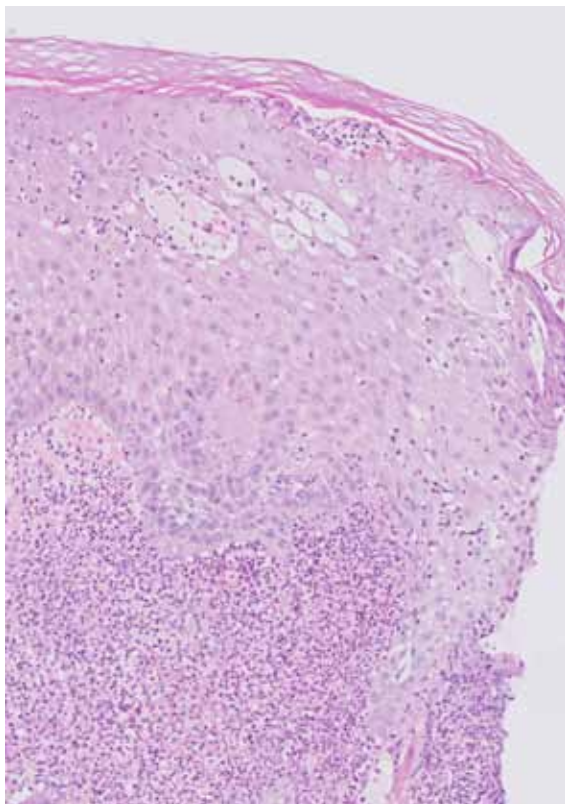
wegend neutrofiel infiltraat (figuur 2).

#### Diagnose

Bulleuze pyoderma gangrenosum.

#### Beleid en beloop

Gezien het progressieve beeld en de hevige pijnklachten werd zij klinisch behandeld. Orale corticosteroïden (prednisolon 2 mg/kg/dag) werden gestart. Pijnbeleid omvatte paracetamol 1000 mg 4dd en opioïden; oxycodon met gereguleerde afgifte 10 mg 2dd en oxocodon 5 mg 4-6dd zo nodig. Wondzorg vond eenmaal daags plaats en bestond uit clobetasol 0,05% zalf 1dd, bedekt met een siliconen contactlaag (Mepitel®) en schuimverband (Polymem®), vastgezet met een fixatiewindsel en mitella. Binnen 24 uur werd een sterke verbetering waargenomen van zowel het klinisch beeld als de pijnklachten. Daarop kon de prednisolon worden afgebouwd met 20 mg per twee weken, en vanaf 20 mg met 5 mg per twee weken. Aanvullend onderzoek door de internist vond plaats ter uitsluiting van een onderliggende oorzaak. Echo abdomen, X-thorax, calprotectine in faeces, M-proteïne, hand-differentiatie leukocyten en het urinesediment



*Figuur 2. Histopathologie toont spongiose met vesikelvorming in de epidermis. Dermaal wordt een dichte, overwegend neutrofiel infiltraat gezien.*

toonden geen afwijkingen. Op basis daarvan werd de kans op onderliggend lijden klein geacht bij deze verder gezonde patiënte. Na elf dagen verliet patiënte in goede gezondheid het ziekenhuis en werd zij poliklinisch vervolgd, aanvankelijk tweewekelijks en later maandelijks. Tevens kwam zij poliklinisch bij de revalidatiearts voor handtherapie. Na drie maanden was er uitsluitend nog resterytheem zichtbaar op de handen, zoals te zien in figuur 1C en 1D.

## BESPREKING

Pyoderma gangrenosum (PG) is een neutrofiële dermatose, gekenmerkt door een acuut begin en snelle progressie. (Minimaal) trauma speelt vaak een rol in het ontstaan. De ziekte is zeldzaam met een incidentie van 3-10 patiënten per miljoen personen per jaar en ontwikkelt zich voornamelijk tussen de vierde en zesde levensdecade. Meest frequent ontstaat PG op de onderbenen, echter lokalisaties op de romp, scalp, armen en handen worden ook beschreven. Een onderliggende systeemziekte komt voor bij ruim de helft van de patiënten, waarvan inflammatoire darmziekten (morbus Crohn en colitis ulcerosa), reumatoïde artritis en hematologische maligniteiten tot de meest voorkomende behoren.<sup>1,5</sup>

De pathogenese van PG is nog niet volledig opgehelderd. De oorzaak is multifactorieel waarbij genetica, inflammatoire mediators en neutrofiële dysfunctie betrokken zijn. Verstoring van het aangeboren

immuunsysteem bij genetisch gepredisponerde patiënten lijkt een belangrijke rol te spelen, waarbij een ongecontroleerde immunorespons zorgt voor pathergie na trauma. Dit trauma kan zeer klein zijn, zoals een infuusnaald. Het proces begint met opstapeling van neutrofiële granulocyten in de dermis. Dat leidt tot activatie van de cellulair afweer; in de wondranden bij PG worden ruime hoeveelheden T-lymfocyten gezien. Daaropvolgend ontstaat een verhoogde productie van cytokines, voornamelijk overexpressie van interleukine (IL)-1 $\beta$ , IL-8, IL-17 en TNF- $\alpha$  wordt beschreven. Dit resulteert vervolgens in een abnormale aanmaak van neutrofiële granulocyten, hetgeen leidt tot weefselschade en necrose.<sup>5,7</sup> Er zijn klinisch grofweg vier subtypen PG te onderscheiden: 1) klassiek ofwel ulceratief, 2) bulleus, 3) pustuleus en 4) vegetatief. De klassieke variant heeft de hoogste prevalentie. Het bulleuze subtype zoals aanwezig in onze patiënt kenmerkt zich door pijnlijke inflammatoire bullae met name op de handen, die in enkele dagen uitbreiden tot ulcera met paarsrode ondermijnde randen. Myeloproliferatieve aandoeningen zoals leukemie kunnen hieraan ten grondslag liggen, echter in 25-50% van de patiënten met bulleuze PG is geen onderliggende oorzaak te vinden.<sup>4,8</sup> Voor de differentiële diagnose wordt bij bulleuze PG gedacht aan een infectieuze oorzaak zoals herpes-simplexvirus, varicella-zostervirus, banale bacteriële infectie, fasciitis necroticans, diepe mycose of een atypische mycobacterie. Niet-infectieuze overwegingen zijn auto-immuunblaarziekten (anti-p200 pemfigoïd, inflammatoire epidermolysis bullosa acquisita of porphyria cutanea tarda), vasculitis, een trombo-embolisch proces, syndroom van Sweet of erythema elevatum diutinum. Het merendeel van deze ziekten ontwikkelt zich echter minder snel en kenmerken zich soms door jeuk; de hevige pijn en het fulminante beloop wijzen in de richting van bulleuze PG.

De diagnose PG wordt gesteld op basis van het klinisch beeld. Histologie en laboratoriumonderzoek zijn doorgaans aspecifiek. In het huidbiopt zijn neutrofiële infiltraten terug te vinden en in het perifere bloed een neutrofiële granulocytose. Andere oorzaken van de bullae dan wel ulcera, waaronder infecties, dienen te worden uitgesloten alvorens de therapie te starten.<sup>9</sup>

De therapeutische gouden standaard bestaat uit orale corticosteroiden in hoge dosering (prednisolon 1-2 mg/kg/dag). Ciclosporine (2-5 mg/kg/dag) komt in aanmerking bij onvoldoende verbetering onder prednisolon of indien steroïdsparende therapie wenselijk is.<sup>7,10</sup> Biologicals, met name TNF- $\alpha$ -remmers zoals infliximab en adalimumab, lijken een veelbelovende therapeutische optie. Patiënten die vanwege morbus Crohn of reumatoïde artritis hiermee werden behandeld toonden evidente verbetering van de PG. Bij patiënten zonder aangetoond onderliggend lijden werd eveneens snelle genezing van de PG waargenomen.<sup>11</sup> Ook kunnen andere immunomodulators worden toegevoegd aan prednisolon, dan

wel deze vervangen: voornamelijk methotrexaat, mycophenolaat mofetil, azathioprine en dapsone zijn effectief gebleken.<sup>7,11</sup> Naast bestrijden van de inflammatie, speelt pijnbestrijding een belangrijke rol in de behandeling van PG. Dit geschiedt volgens de pijnladder waarbij achtereenvolgens gekozen wordt voor paracetamol, NSAID's, zwak werkende- en ten slotte sterk werkende opiaten. Tevens is goede wondzorg van belang en uiteraard dient een onderliggende systemische oorzaak te worden behandeld als daar sprake van is. Het is zeer belangrijk zoveel mogelijk van de ulcera af te blijven en derhalve chirurgie te vermijden.<sup>5,7</sup>

## LITERATUUR

1. Schotanus M, van Hout N, Vos D. Pyoderma gangrenosum of the hand. *Adv Skin Wound Care* 2014;27:61-4.
2. Huish SB, de La Paz EM, Ellis PR, 3rd et al. Pyoderma gangrenosum of the hand: a case series and review of the literature. *J Hand Surg Am* 2001;26:679-85.
3. Miyata T, Yashiro M, Hayashi M et al. Bullous pyoderma gangrenosum of the bilateral dorsal hands. *J Dermatol* 2012;39:1006-9.
4. Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:395-409; quiz 410-2.
5. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG et al. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1008-17.
6. Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:691-8.
7. Miller J, Yentzer BA, Clark A et al. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:646-54.
8. To D, Wong A, Montessori V. Atypical pyoderma gangrenosum mimicking an infectious process. *Case Rep Infect Dis* 2014;2014:589632.
9. Su WP, Davis MD, Weenig RH et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43:790-800.
10. Quist SR, Kraas L. Treatment options for pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:34-40.
11. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505-9.

## SAMENVATTING

Wij beschrijven een 52-jarige vrouw die zich presenteerde met zeer pijnlijke en snel uitbreidende blaren op de vingers en handruggen. Na het uitsluiten van een infectie werd de diagnose bulleuze pyoderma gangrenosum (PG) gesteld. Prednisolon 2 mg/kg/dag werd gestart, waarna het beeld snel in remissie trad. PG is een pijnlijke en snel progressieve neutrofiële dermatose. De huidziekte kenmerkt zich door blaren, ulcera en/of pustels met rondom een lividekleurige ondermijnde rand. De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld. Histopathologie en laboratoriumonderzoek voegen weinig toe, hoewel het belangrijk is een infectieuze oorzaak uit te sluiten. Tevens dient bij bulleuze PG onderzoek ingezet te worden naar onderliggend lijden. Orale corticosteroiden genieten de therapeutische voorkeur, in combinatie met adequate pijnstilling en wondzorg. Chirurgische interventie dient te worden vermeden.

## TREFWOORDEN

bulleuze pyoderma gangrenosum – neutrofiële dermatose – pathergie – prednisolon

## SUMMARY

We describe a 52-year-old healthy woman with very painful and rapidly progressive blistering of the fingers and dorsal sides of her hands. After excluding an infectious cause, she was diagnosed with bullous pyoderma gangrenosum (PG). Treatment with prednisolon 2 mg/kg/day was started and subsequently skin improvement was noted. PG is a painful and rapidly progressive neutrophilic dermatosis. This skin disorder is characterized by ulcers, pustules and/or blistering with an undermined red-violaceous border. The diagnosis is generally established on clinical grounds. Histopathology and laboratory findings did not show to be of additional value, though it is important to rule out an infectious cause. Moreover, an appropriate search for a possible underlying systemic disease has to be performed. Oral corticosteroids is the therapy of choice, together with adequate pain control and wound management. Surgical intervention should be avoided.

## KEYWORDS

bullous pyoderma gangrenosum – neutrophilic dermatosis – pathergy – prednisolon

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen