



# Multilokuläres Pyoderma gangraenosum

## Assoziation mit der Erstmanifestation einer primär biliären Cholangitis

Julian Kögel · Mark Berneburg · Sigrid Karrer · Konstantin Drexler · Dennis Niebel  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

### Zusammenfassung

Vorstellung einer 16-jährigen Patientin mit vorbekannter Acne vulgaris in reduziertem Allgemeinzustand mit akut aufgetretenen, schmerzhaften Ulzerationen. Die Infektparameter zeigten sich stark erhöht, es bestand kein Fieber. Wir stellten die Diagnose eines multilokulären Pyoderma gangraenosum. Nebenbefundlich konnte eine primär biliäre Cholangitis diagnostiziert werden. Wir führten eine systemische Kortikosteroidtherapie durch sowie eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure. Hierunter kam es zu einer raschen Besserung. Ein PAPA-Syndrom konnte humangenetisch ausgeschlossen werden.

### Schlüsselwörter

Sweet-Syndrom · Neutrophile Dermatose · Primär biliäre Cholangitis · PAPA-Syndrom · Ulzeration

### Anamnese

Eine 16-jährige Patientin stellte sich mit zunehmenden brennenden Hautveränderungen im Bereich des Rückens, des Dekolletés und Gesichts zunächst in der örtlichen Kinderklinik vor. Seit mehreren Jahren war eine Acne vulgaris vorbekannt, die unter anderem mittels Isotretinoin systemisch behandelt wurde. Aufgrund des nun vorliegenden Hautbefundes erfolgte zunächst die Therapie mittels Cefuroxim intravenös. Bei progredientem Hautbefund

und Anstieg der Entzündungsparameter erfolgte die Zuverlegung an unsere Klinik.

### Befund

Klinisch bestanden bei Aufnahme an den Wangen beidseits, am Dekolleté und am Rücken stellenweise bis auf das subkutane Fettgewebe reichende, rundlich ovale, eher scharf begrenzte Ulzerationen mit erythematösem, teils unterminiertem Randsaum. Die Ulzerationen waren eitrig, schmierig belegt. Im Gesichtsbereich zeig-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



**Abb. 1** ▲ Aufnahmebefund (16.11.2021). **a** Wange links, **b** Rücken

Tab. 1 Laborparameter		
Laborparameter	Befund	Referenzbereich
C-reaktives Protein	420 mg/l	< 5 mg/l
Procalcitonin	2,52 ng/ml	< 0,06 ng/ml
Leukozyten	73,80/nl	4,23–9,1/nl
Neutrophile Granulozyten	64,58/nl 87,6 %	1,78–5,38/nl 37–75 %
Lymphozyten	0,79/nl 1,1 %	1,0–3,2/nl 14–48 %
ANA-Titer	1:1280	< 1:80
Ds-DNA-AK	< 9,8 IU/ml	< 27 IU/ml
DFS-70-AK	450,8 CU	< 20 CU
cANCA-AK	15,9 IU/ml	< 5 IU/ml
pANCA-AK	< 1,0 IU/ml	< 6 IU/ml
Scl 70-AK	Negativ	–
SS-A-AK	Negativ	–
SS-B-AK	Negativ	–
Sm-AK	Negativ	–
RNP-AK	Negativ	–
PML-AK	Stark positiv	–
Cardiolipin-AK (IgG und IgM)	Unauffällig	–
Beta2 – Glykoprotein-AK (IgG und IgM)	Unauffällig	–
C3c	81,9 mg/dl	60–180 mg/dl
C4	21,4 mg/dl	20–40 mg/dl
Calprotectin im Stuhl	1375,7 mg/kg	< 50 mg/kg
AK Antikörper		

Tab. 2 Humangenetische Untersuchung – Genpanel				
CYP11B1	CYP11B2	CYP17A1	CYP21A2	C7
HSD3B2	IL1RN	MEFV	NCSTN	NFKB1
NLRP3	NOD2	PLCG2	PSMB8	PSTPIP1

Tab. 3 Paracelsus-Score nach [3]	
	Punktwert
<b>Hauptkriterium (3 Punkte)</b>	
Progredienter Krankheitsverlauf	3
Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen	3
Rötlich livider Wundrand	3
<b>Nebenkriterium (2 Punkte)</b>	
Ansprechen auf Immunsuppressiva	2
Charakteristisch bizarre Form der Ulzeration	2
Extremer Schmerz VAS > 4	2
Lokales Pathergiephänomen	–
<b>Zusatzkriterium (1 Punkt)</b>	
Suppurative Inflammation in der Histologie	1
Untermierter Randsaum	1
Systemerkrankung assoziiert	1
<b>Gesamt:</b>	18
VAS Visuelle Analogskala	

ten sich auch gelbliche Krusten. Am Rücken kamen einzelne Pusteln zur Darstellung (Abb. 1). Die Patientin wies einen deutlich reduzierten Allgemeinzustand auf, es bestanden ausgeprägte Schmerzen im Bereich der betroffenen Areale. Es bestanden keine Gelenkschmerzen und kein Fieber.

Die Infektparameter stellten sich stark erhöht dar (Tab. 1). Weitere Laborparameter können Tab. 1 entnommen werden.

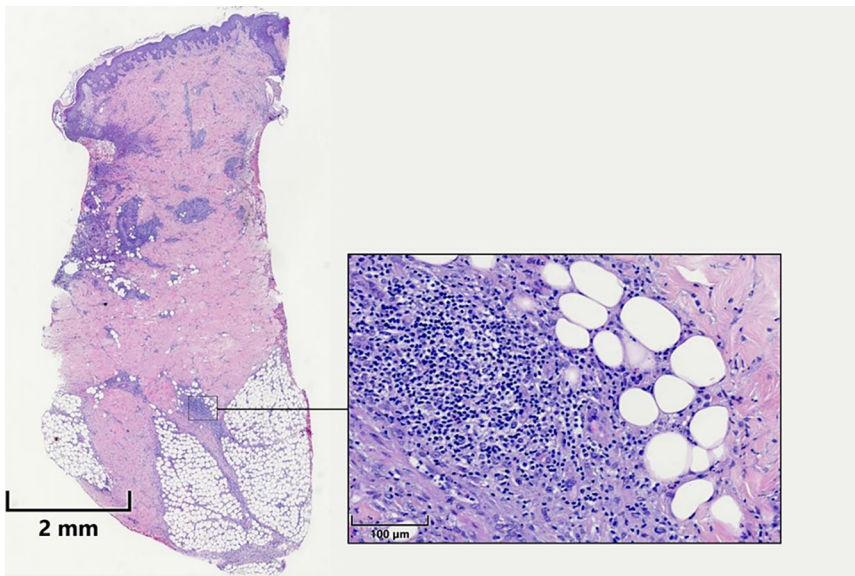
- Blutausstrich: keine Blasten oder atypische Zellen
- Abdomensonographie: zentrale Gallenwege betont darstellbar mit echorichem verdicktem Randsaum
- Gastroskopie: leichte, nicht erosive Typ-C-Gastritis und Duodenitis
- Koloskopie: leicht floride Proktitis
- Mikrobiologische Untersuchungen (Abstriche und Stanzbiopsat): keine bakterielle Besiedelung
- Histologie Stanzbiopsien (Abb. 2):
  - Randbereich einer Ulzeration: akantothotisch verbreiterte, von neutrophilen Granulozyten durchsetzte Epidermis. Bis ins subkutane Fettgewebe reichende Infiltrate aus fast ausschließlich neutrophilen Granulozyten
  - Frische Pustel: Infiltrate von neutrophilen Granulozyten bis ins mittlere Korium, dazwischen Reste kleiner Epithelinseln und teils Erythrozytenextravasation. Im Randbereich zeigt sich eine Akanthotose mit subepidermale Ödem
- Humangenetische Untersuchung: Ausschluss eines PAPA-Syndroms und adrenogenitalen Syndroms (Genpanel s. Tab. 2)
- Paracelsus-Score: 18 Punkte (Tab. 3)

### Diagnose

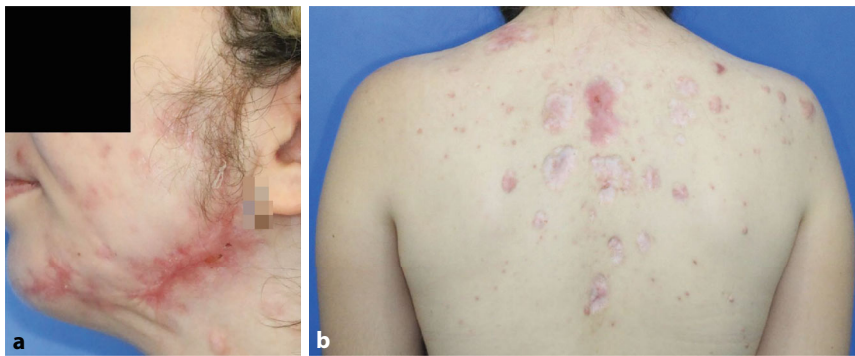
Multilokuläres Pyoderma gangraenosum (PG) in Assoziation mit der Erstmanifestation einer primär biliären Cholangitis (PBC).

### Therapie und Verlauf

Wir begannen eine systemische Kortikosteroidtherapie mit 60 mg Prednisolon i.v. (entsprechend 1 mg/kgKG). Analgetisch erhielt die Patientin Nalbuphin und Me-



**Abb. 2** ▲ Histologischer Befund – Randbereich einer Ulzeration – HE-Färbung



**Abb. 3** ▲ Verlaufsdokumentation (05.08.2022). a Wange links, b Rücken

tamizol i.v. Die Wundversorgung erfolgte mittels Polihexanid-Wundgel, Diflucortolon-21-pentanoat topisch im Randbereich der Ulzerationen sowie Fettgaze und absorbierenden Schaumstoffverbänden. Bei serologischem und sonographischem Verdacht auf eine PBC wurde eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure eingeleitet.

Unter der stationären Therapie kam es bereits innerhalb weniger Tage zur Besserung des Hautbefundes und zu einer deutlichen Reduktion der Schmerzen. Im Labor zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Neutrophilie. Im ambulanten Bereich konnte die Prednisolon-Therapie ausgeschlichen und schließlich komplett beendet werden. Ein Rezidiv der Erkrankung blieb bis mittlerweile mehr als ein Jahr nach Diagnosestellung aus. Die Hautveränderungen heilten narbig ab (■ **Abb. 3**).

Aktuell erfolgt die Anwendung eines silikonhaltigen Narbengels.

## Diskussion

Systemerkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen, rheumatoide Arthritis und hämatologische Erkrankungen können mit einem PG assoziiert sein [7]. Ein gemeinsames Auftreten mit einer PBC, wie es in der von uns dargestellten Kasuistik der Fall ist, wurde bisher selten beschrieben [5].

Beim PG können erhöhte Entzündungswerte imponieren, Fieber tritt meist nicht auf [7, 8]. Aufgrund der bei Aufnahme bestehenden Leukozytose mit absoluter Neutrophilie und dem raschen Ansprechen auf die Glukokortikoidtherapie diskutieren wir differenzialdiagnostisch ein bullöses Sweet-Syndrom [9]. Die in unserem Fall

vorliegenden tiefen Ulzerationen wurden beim bullösen Sweet-Syndrom bisher jedoch nicht beschrieben, auch das Fehlen von Fieber ist für das Sweet-Syndrom untypisch [4, 10]. Der klinische Befund in Zusammenhang mit erhöhten Entzündungsparametern lässt differenzialdiagnostisch an eine Pyodermie denken. Das fehlende Ansprechen auf die initiale Antibiotikatherapie, der fehlende Bakteriennachweis in den entnommenen Abstrichen und Gewebebiopsaten sowie die ausgeprägte Schmerzhaftigkeit der Läsionen in Kombination mit einer allzeit afebrilen Patientin führten uns jedoch zur Ausschlussdiagnose eines multilokulären PG. Die aktuelle AWMF-Leitlinie empfiehlt zur Diagnostik eines PG den Paracelsus-Score [1]. Der in unserem Fall vorliegende Punktwert von 18 macht die Diagnose eines PG sehr wahrscheinlich. Sowohl Sweet-Syndrom als auch PG werden dem engeren Formenkreis der neutrophilen Dermatosen zugeordnet, wobei es jeweils zu kutanen Infiltraten von neutrophilen Granulozyten kommt. Sowohl beim PG als auch beim Sweet-Syndrom konnten erhöhte Spiegel von Interleukin-1 $\beta$  nachgewiesen werden [6]. In der Literatur werden Übergangsformen zwischen Sweet-Syndrom und PG beschrieben [4, 10].

Autoinflammationssyndrome wie PAPA (pyogene Arthritis, PG, Acne vulgaris), PASH (PG, Acne vulgaris, Hidradenitis suppurativa) und PA-PASH (pyogene Arthritis, Acne vulgaris, PG, Hidradenitis suppurativa) gehen definitionsgemäß mit dem Auftreten eines PG einher. Pathophysiologische Grundlage ist eine Überaktivierung des angeborenen Immunsystems, die zu einer Überproduktion von vorwiegend Interleukin-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  führt. Beim PAPA-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Mutation im *PSTPIP1*-Gen beschrieben [2]. Eine humangenetische Untersuchung bei klinischem Verdacht ist daher indiziert.

Aufgrund überlappender Pathomechanismen werden neutrophile Dermatosen wie PG und Sweet-Syndrom als kutane Manifestationen einer Autoinflammation betrachtet [6]. Die Therapie erfolgt entsprechend immunsuppressiv.

## Fazit für die Praxis

- Das Auftreten eines PG kann in seltenen Fällen mit einer PBC assoziiert sein.
- Die Abgrenzung eines PG zu Differenzialdiagnosen kann schwierig sein, eine rasche immunsuppressive Therapie ist jedoch entscheidend.
- Autoinflammationssyndrome (PAPA, PASH, PA-PASH) sollten bei Diagnose eines PG im Kindes- und Jugendalter berücksichtigt werden, v. a. bei Vorliegen von Komorbiditäten in Form von Acne vulgaris, Gelenkschmerzen oder Hidradenitis suppurativa.

## Korrespondenzadresse



## Dr. med. Julian Kögel

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Regensburg Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland  
julian.koegel@klinik.uni-regensburg.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Kögel, M. Berneburg, S. Karrer, K. Drexler und D. Niebel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung,

## Abkürzungen

AK	Antikörper
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PG	Pyoderma gangraenosum
VAS	Visuelle Analogskala

## Multilocular pyoderma gangrenosum. Association with primary manifestation of primary biliary cholangitis

A 16-year-old female patient with previously diagnosed acne vulgaris was transferred to our clinic in reduced general condition with rapidly progressive and extremely painful ulcerations. In the laboratory exam, inflammatory parameters were highly elevated, but she was normothermic. Based on the findings, we diagnosed multilocular pyoderma gangrenosum. Further investigations established the diagnosis of primary biliary cholangitis as the underlying condition. Treatment with systemic corticosteroids was initiated and we started therapy with ursodeoxycholic acid. This led to improvement within a few days. PAPA-syndrome (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne vulgaris) could be ruled out by genetic analysis.

## Keywords

Sweet's syndrome · Neutrophilic dermatosis · Primary biliary cholangitis · PAPA syndrome · Ulceration

Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. AWMF (2020) S1-Leitlinie Pyoderma gangrenosum
2. Cugno M, Borghi A, Marzano AV (2017) PAPA, PASH and PAPASH syndromes: pathophysiology, presentation and treatment. *Am J Clin Dermatol* 18(4):555–562
3. Jockenhöfer F, Wollina U, Salva KA et al (2019) The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 180(3):615–620
4. Lear JT, Atherton MT, Byrne JP (1997) Neutrophilic dermatoses: pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Postgrad Med J* 73(856):65–68
5. Maturi MF, Fine JD, Schaffer EH et al (1983) Pyoderma gangrenosum associated with primary biliary cirrhosis. *Arch Intern Med* 143(6):1261–1263
6. Meier B, Maul J-T, French LE (2016) Pyoderma gangraenosum und Sweet-Syndrom: Hautmanifestationen autoinflammatorischer Erkrankungen. *Hautarzt* 67(12):934–939
7. Ruocco E, Sanguiliano S, Gravina AG et al (2009) Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23(9):1008–1017
8. Sunderkötter C (2018) Vaskulitis und Vaskulopathien. In: Plewig G (Hrsg) Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, 7. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, S 1167–1170
9. Voelter-Mahlknecht S, Bauer J, Metzler G et al (2005) Bullous variant of Sweet's syndrome. *Int J Dermatol* 44(11):946–947
10. Wallach D, Vignon-Pennamen M-D (2018) Pyoderma gangrenosum and Sweet syndrome: the prototypic neutrophilic dermatoses. *Br J Dermatol* 178(3):595–602