

Multilokuläres superfizielles Pyoderma gangraenosum oder PAPA-Syndrom – erfolgreiche Therapie mit Ustekinumab

Multilocal Superficial Pyoderma gangrenosum or PAPA-Syndrom – Successful Treatment with Ustekinumab

Autor

D. Meyersburg

Institut

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Bremen Mitte

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391120>
 Online-Publikation: 23.4.2015
 Akt Dermatol 2015; 41: 300–303
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Damian Meyersburg

Universitätsklinikum für
 Dermatologie
 Universitätsklinikum der
 Paracelsus Medizinischen
 Privatuniversität
 Landeskrankenhaus Salzburg
 Müllner Hauptstr. 48
 5020 Salzburg
 Österreich
 d.meyersburg@salk.at

Zusammenfassung

Ein junger Patient wurde unter dem Verdacht auf ein multilokuläres Pyoderma gangraenosum mit diversen Immunsuppressiva, TNF- α -Antagonisten sowie intravenösen Immunglobulinen behandelt. Aufgrund des fehlenden oder unzureichenden Ansprechens entschieden wir uns für die Therapie mit Ustekinumab. Die Hautveränderungen heilten darunter ab, er entwickelte jedoch signifikante Arthralgien. Möglicherweise lassen sich diese Symptome (Haut, Gelenke) unter dem sog. PAPA-Syndrom zusammenfassen.

Einleitung

Beim Pyoderma gangraenosum (PG) handelt es sich um eine chronische, ulzerierende, neutrophile Dermatose unklarer Genese. Neuere Untersuchungen zu möglichen assoziierten Erkrankungen legen den Schluss nahe, dass, in absteigender Häufigkeit, eine Anämie, endokrinologische Erkrankungen z.B. im Sinne eines metabolischen Syndroms, maligne Grunderkrankungen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Niereninsuffizienz und seltener auch rheumatoide Erkrankungen als Kofaktoren zugrunde liegen können und bei der Diagnostik und Therapie berücksichtigt werden sollten [1]. Nach Powell et al. können insgesamt 4 klinische Varianten voneinander unterschieden werden: die klassische ulzerative, pustulöse, bullöse, und eine superfizielle Form [2, 3]. Die letztere Form gehört dabei zu den am seltensten beschriebenen klinischen Manifestationsformen und scheint auch nach früheren Erkenntnissen nicht mit anderen Erkrankungen assoziiert zu sein [4]. Im Gegensatz zu den übrigen Formen treten die Läsionen beim superfiziellen Pyoderma gangraenosum (SPG) isoliert oder dis-

seminiert auf, sind eher schmerzlos und klinisch durch ein gut vaskularisiertes, sauberes Granulationsgewebe und das Fehlen des typischen unterminierten Randes charakterisiert. Auch histologisch unterscheidet sich das klassische PG vom SPG. Beim SPG fehlen fast immer Zeichen einer Vaskulitis und der suppurativ-abszedierenden Veränderungen am Rand der Ulzerationen. Im Gegensatz dazu wird ein Granulationsgewebe mit einer dreischichtigen granulomatösen Entzündungsreaktion in der oberen Dermis bestehend aus neutrophilen Granulozyten, Zelltrümmern und gelegentlich Hämorrhagien, umrandet von Histiozyten und Riesenzellen vom Fremdkörpertyp, als am ehesten „typisch“ bezeichnet [4].

Anamnese

Ein 39-jähriger Patient stellte sich aufgrund seit einem Jahr zunehmender, multipler, flacher Ulzerationen an allen Extremitäten und Pusteln am Rücken vor. Insgesamt berichtete er über eine beginnende Symptomatik seit dem 30. Lebensjahr, wobei die Krankheitsaktivität insbesondere in den letzten 3 Jahren zugenommen hätte. Zuvor sei er bei V.a. eine vegetierende Impetigo contagiosa regelmäßig mit Antibiotika behandelt worden, worunter es zunächst zu kurzfristigen Besserungen gekommen sei. Bereits drei Jahre zuvor wurde er hautfachärztlich bei V.a. ein Pyoderma gangraenosum mittels Azathioprin (1 mg/kgKG) erfolglos über 9 Monate behandelt. Weiterhin bestand anamnestisch in der Jugend eine langjährige Akne vulgaris und leichtgradige Akne inversa (axillär links und inguinal rechts), weswegen er über ca. 2 Jahre bis zum 19. Lebensjahr Isotretinoin erhielt.

Klinischer Befund

An den Armen und Beinen fanden sich multiple, wenige Millimeter bis 2 cm durchmessende flache Ulzerationen mit z.T. erhebendem Randwall, am Rücken und auch vereinzelt am vorderen Stamm disseminierte Papeln und Pusteln auf erythematösem Grund (◉ Abb. 1 a, b, ◉ Abb. 2).

Labor und apparative Diagnostik

ANA/ENA/Doppelstrang-DNA-Antikörper/pANCA: negativ
Rheuma-Faktor/Auto-Antikörper gegen zyklisches citrulliniertes Peptid: negativ

Elisa mit rekombinatem Desmoglein 1 und 3, Auto-Antikörper gegen Desmocollin 1 und indirekte Immunfluoreszenz auf Affen-ösophagus und NaCl-separierter humaner Spalthaut und direkte Immunfluoreszenz: negativ

Im Normbereich bzw. negativ waren: Blutbild, Differenzialblutbild, Lebertransaminasen, Kreatinin CRP, BSG, Elektrolyte, Kalzium, Magnesium, Kreatininkinase, Immunglobuline quantitativ und Immunfixation, zellulärer Immunstatus (durchflusszytometrisch) sowie Antistreptolysin-Titer, Quantiferon-Test, Hepatitis B- und HIV-Serologie.

2-Phasen-Skelett-Szintigrafie: kein Hinweis auf eine Arthritis.
Röntgen des Thorax und Abdomen-Sonografie: Normalbefunde
Gelenksonografie des Kniegelenkes: minimaler Gelenkerguss von 3 mm, ohne Synovialisproliferation und ohne Hyperperfusion.

Pathergie-Phänomen nach intrakutaner Injektion von Kochsalzlösung (UKE Hamburg, 2011): positiv

Mikrobiologie

Im Abstrich fanden sich an mehreren Lokalisationen *Staphylokokkus aureus* (mäßige) und *Staphylokokkus epidermidis*. Kulturell kein Pilznachweis.

Histopathologie

Das histopathologische Bild einer Stanzbiopsie einer pustulösen Läsion am Rücken zeigte eine Ulzeration bis zur papillären Dermis mit einer umgebenden granulozytären Entzündungsreaktion und in weiteren Abschnitten vereinzelt mehrkernigen Riesenzellen. Veränderungen i.S. einer Vaskulitis lagen nicht vor. In der PAS-Färbung fand sich kein Anhalt für Mikroorganismen. Kein Hinweis auf Fremdkörpermateriale.

Therapie und Verlauf

Aufgrund der diagnostischen Schwierigkeiten begannen wir ebenfalls unter der Vorstellung einer Staphylodermie zunächst eine systemische antibiotische Therapie, worunter es nach initialer Besserung rasch zu einem Rezidiv kam. Wir favorisierten nun daher ein multilokuläres SPG. Nach Ausschluss möglicher zugrundeliegender assoziierter Erkrankungen begannen wir eine immunsuppressive Systemtherapie mit Prednisolon (initial 120 mg/Tag, entsprechend 1,3 mg/kg KG) und Ciclosporin A (initial 4 mg/kg KG). Lokal behandelten wir die Ulzera mit antisept-



Abb. 1 a, b Flache Ulzerationen am rechten Arm und Brustbereich.



Abb. 2 Disseminierte, akneiforme Papeln und Pusteln am Rücken.

tischen Cremes und topischem, hochpotentem Glukokortikoid sowie modernen Wundaufgaben. Nach einem Monat unter reduzierter Prednisolondosis (< 1 mg/kg KG) kam es zu einem Anstieg der Nierenretentionsparameter, die auch unter halbiertes Ciclosporindosis persistierten und einen Abbruch der Therapie erforderlich machten. Zwischenzeitlich besserte sich das klinische Bild unter dieser Behandlung bereits signifikant. Bei nachfolgender reduzierter Erhaltungsdosis des systemischen Glukokortikoids auf 15 mg/Tag kam es im weiteren Verlauf jedoch innerhalb weniger Tage zu einer Befundprogredienz mit neuen Ulzerationen. Daraufhin wurde eine erneute Systemtherapie mit Azathioprin in optimaler Dosierung von 2,5 mg/kg KG über 2 Monate durchgeführt, die jedoch ohne Wirksamkeit blieb. Im gleichen Zeitraum erfolgte auch eine Eskalation der Prednisolondosis bis 80 mg/Tag mit schrittweiser Reduktion auf 20 mg/Tag. Es folgten im Weiteren zwei Gaben von Infliximab in Kombination mit drei Zyklen einer intravenösen Dexamethason-Pulstherapie von 100 mg an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Diese, sowie die folgenden Therapien mit intravenösen Immunglobulinen (2 Zyklen à 2 g/kg KG) in 4-wöchigen Abständen und im Anschluss Mycophenolsäure über nahezu 2 Monate – beide jeweils in Kombination mit niedrig-dosiertem, oralem Prednisolon – blieben ohne sichtbares Therapieansprechen. Interessanterweise entwickelte der Patient am Beginn der Therapie mit Infliximab an der Injektionsstelle der Venenverweilkanüle eine nach wenigen Tagen rasch progrediente kleine Ulzeration in der Armbeuge im Sinne eines sog. Pathergiephänomens.

Wir entschlossen uns daraufhin zur Gabe von Ustekinumab als weiteres Biologikum, welches dreimalig in den Wochen 0, 4 und 12 verabreicht wurde. Die Prednisolondosis war mittlerweile auf eine Dosis von 2,5 mg/Tag reduziert worden und konnte nach der zweiten Gabe Ustekinumab ohne Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz vollständig abgesetzt werden. Etwa 3 Wochen nach der ersten Gabe von Ustekinumab äußerte der Patient erstmals v. a. morgendliche und belastungsabhängige Gelenkschmerzen der großen Gelenke, insbesondere der Hüft-, Knie- und Sprunggelenke, im Verlauf auch der Hand- und Fingergelenke. Eine Morgensteifigkeit bestand nicht. Auch unter nichtsteroidalen Antiphlogistika in Kombination mit Opioidanalgetika und kurzzeitig verabreichten oralen Glukokortikoiden besserte sich die Schmerzsymptomatik zunächst kaum. Die Arthralgien intensivierten sich jeweils massiv wenige Tage nach den weiteren Injektionen von Ustekinumab, klangen aber in Woche 11 größtenteils ab, sodass, bei mittlerweile nahezu abgeheiltem Hautbefund, auch die geplante dritte Gabe Ustekinumab erfolgte. Laborchemisch blieben die Entzündungsparameter jedoch unauffällig und der Verdacht auf die erstmalige Manifestation einer (rheumatoiden) Arthritis bestätigte sich weder serologisch noch mittels einer Skelettszintigrafie. Die Gelenkschmerzen persistierten über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten mit gleicher Intensität weiter, während der sehr gute Hautbefund im gleichen Zeitraum stabil blieb.

Diskussion

Ein eindeutiges autoimmunes bzw. -inflammatorisches Muster, z. B. durch zirkulierende Autoantikörper, autoreaktive T-Zellen oder mutationsbedingte Defekte des angeborenen Immunsystems mit periodischen Entzündungsreaktionen, konnte für das PG bislang nicht nachgewiesen werden. Dennoch wird die Theorie einer Autoimmunerkrankung zumindest dadurch unterstützt,

dass zahlreiche Komorbiditäten aus dem rheumatologischen Formenkreis in Begleitung hierzu auftreten können. Neben der mit 9,3–11,4% relativ häufig beobachteten rheumatoiden Arthritis finden sich z. B. auch Lupus erythematoses, systemische Sklerodermie, Wegnersche Granulomatose, Dermatomyositis und Sjögren-Syndrom in gelegentlicher Assoziation zum PG [1, 9]. Die wohl bemerkenswerteste Erkrankung ist das PAPA-Syndrom. Das Akronym beinhaltet die Symptome: 1. pyogene Arthritis, 2. Pyoderma gangraenosum und 3. Akne. Diese seltene autosomal-dominante Erkrankung wird durch eine Mutation im Prolin-Serin-Threonin-Phosphatase-interagierenden Protein-1-Gen (PSTPIPI; auch bekannt als das CD2-binding-Protein 1, CD2BP1) auf dem Chromosom 15q24–25.1 verursacht. Die Ausbildung aller klinischen Symptome findet sich dabei nicht immer bei jedem Patienten und wird in der Literatur auch nacheinander in unterschiedlicher Sequenz beschrieben; so ist z. B. auch eine Patientin mit nachgewiesener heterozygoter Punktmutation im PSTPIPI-Gen publiziert worden, die bei multilokulärem PG lediglich eine Akne in der Kindheit aufwies. In den Fällen mit Gelenkbeteiligung handelt es sich meist um eine nichtaxiale, pyogene, seronegative und selbstlimitierende Oligoarthritis der Gelenke der Extremitäten (z. B. Hände, Ellenbögen, Knie, Sprunggelenke), welche im weiteren Verlauf von den Hautmanifestationen abgelöst wird. Infolge der Mutation kommt es zu einer Erhöhung der IL-1 β - und TNF- α -Plasmaspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Nach Verständnis dieses Pathomechanismus konnten klinisch bereits TNF- α - und IL-1-Antagonisten mit guter Wirksamkeit in Hinblick auf Arthritis und PG eingesetzt werden. Eine erst kürzlich publizierte Variante des PAPA-Syndroms, ohne jedoch bislang nachgewiesene gleichartige Mutation, stellt das PASH-Syndrom dar, bei der anstatt der Arthritis eine Akne inversa (suppurative Hidradenitis) auftritt [10, 11].

Laut Literatur kann, wegen des indolenten Verlaufs, beim SPG eine immunsuppressive Lokalthherapie mit Glukokortikoiden oder Tacrolimus in Kombination mit einem antiseptischen Regime versucht werden. Dennoch wird in vielen Fällen, wie auch unser Bericht zeigt, eine systemische immunsuppressive Therapie notwendig. Beschrieben sind, neben den klassischen Immunsuppressiva wie oralen Glukokortikoiden, Ciclosporin A, Azathioprin und Mycophenolatmofetil in letzter Zeit auch zunehmend dokumentierte Erfolge unter TNF- α -Antagonisten, Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten, immunmodulierende Ansätze mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) oder auch die Inhibition der TH1- und TH17-Immunantwort durch Ustekinumab [5, 6]. Erst kürzlich konnte die dominierende Rolle von IL-23, welches aus TH17-Zellen stammt, in Läsionen von PG nachgewiesen werden. Ustekinumab wiederum kann durch Bindung an die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 die Aktivierung von TH1- und TH17-Zellen hemmen und unterbindet somit den wohl entscheidenden IL-23/TH17-Arm der Immunantwort des PG [6, 7].

Nachdem bei unserem Patienten eine zunächst aussichtsreiche Therapie mit Ciclosporin aufgrund einer Verschlechterung der Nierenfunktion abgebrochen werden musste und die folgenden immunsuppressiven Therapien sowie IVIG frustan verliefen, entschieden wir uns zu einem Therapieversuch mit Ustekinumab. Bis ein klinisches Ansprechen vermerkt werden konnte, dauerte es ca. 8–10 Wochen ab der Erstgabe. Ungünstigerweise entwickelte er bereits kurz vor der zweiten Gabe massive Arthralgien der großen Gelenke, begleitet von einer moderaten Weichteilschwellung an den Knie- und Fingergelenken. Aufgrund des zeitlichen Bezugs und v. a. der Symptomzunahme nach der zweiten und dritten Gabe ist diese Kausalität sehr wahrscheinlich

anzunehmen. Alternativ ist auch ein Zusammenhang mit dem PAPA(PASH)-Syndrom prinzipiell denkbar, wobei wir bislang keine Mutationsanalyse durchführten.

Eine Erstmanifestation einer Arthritis unter der Therapie mit Ustekinumab ist bei Patienten mit Psoriasis vulgaris erst kürzlich publiziert worden. Bei den beschriebenen Patienten begannen die Symptome entweder, wie in unserem Fall, in den großen Gelenken oder auch, Psoriasis-typischer, in den Interphalangealgelenken der Hände jeweils mit Morgensteifigkeit bis zu einer Stunde. Der Zeitpunkt der Symptomatik war hierbei ebenso wenig kongruent und schwankte von drei Tagen bis zu 15 Wochen nach Therapiebeginn und sistierte meist spontan zwischen 3 Tagen bzw. 10 Wochen und 5 Monaten nach Beendigung der Ustekinumab-Gabe. Gleichartige paradoxe Induktionen einer Psoriasis-Arthritis und Psoriasis sind bereits unter einer Anti-TNF- α -Therapie beschrieben worden und wurden durch ein gestörtes Gleichgewicht zwischen der Expression von TNF- α und Interferon- α oder IL-2 erklärt. Auch bei Ustekinumab kommt es zu einem partiellen TNF- α -Inhibitionseffekt durch die Hemmung von IL-12, was sich wiederum hemmend auf die Produktion von TNF- α und Interferon- γ auswirkt [7, 8].

Auch wenn in unserem Fall weder apparativ noch serologisch eine Arthritis festgestellt werden konnte, sind die klinischen Symptome und der Verlauf dafür dennoch suggestiv. Möglicherweise wurden durch die antiphlogistische Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika und oralen Glukokortikoiden im Vorfeld der Diagnostik die Entzündungsreaktionen bereits erfolgreich behandelt und blieben in der apparativen Diagnostik sensitivitätsbedingt unentdeckt. In Hinblick auf die Hautsymptomatik konnte der Patient dennoch bereits von den drei verabreichten Gaben Ustekinumab profitieren, da es zu einer kompletten Abheilung über sechs Monate kam und auch im folgenden Nachbeobachtungszeitraum von fünf Monaten lediglich einzelne kleine Ulzerationen beobachtet werden konnten. Ob es sich um ein PAPA-Syndrom oder das paradoxe Auftreten einer Polyarthritits der großen Gelenke unter Ustekinumab handelt, bleibt in unserem Fall zunächst offen.

Interessenkonflikt



Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Multilocular Superficial Pyoderma gangrenosum or PAPA-Syndrom – Successful Treatment with Ustekinumab



We here report on a young man suffering from a refractory multilocular pyoderma gangrenosum, who was treated with several immunosuppressants, TNF- α antagonist and intravenous immunoglobulins. As a result of missing or inadequate response, we opted for the treatment with Ustekinumab. The ulcers healed completely, but soon he developed severe joint pain. Probably these symptoms can be summarized under the so-called PAPA-syndrom.

Literatur

- 1 Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J et al. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 136
- 2 Wildfeuer T, Albrecht G. Multilokuläres vegetierendes Pyoderma gangraenosum. *Hautarzt* 1999; 50: 217–220
- 3 Klode J, Körber A, Dissemond J. Psoriasis vulgaris als Trigger eines superfiziellen multilokulären Pyoderma gangraenosum? *Hautarzt* 2009; 60: 569–572
- 4 del Cerro Heredero M, Sánchez Yus E, Gómez-Calcerrada MR et al. Superficial granulomatous Pyoderma. *Dermatology* 1998; 196: 358–360
- 5 Ghazal PA, Dissemond J. Multilokuläres Pyoderma gangraenosum nach Uterusresektion. *Chirurg* 2012; 83: 254–257
- 6 Guenova E, Teske A, Fehrenbacher B et al. Interleukin 23 Expression in Pyoderma gangrenosum and targeted therapy with Ustekinumab. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1203–1205
- 7 Kroll K, Sporngraff-Ragaller P, Schild M et al. Induktion einer atopischen Dermatitis unter Ustekinumab-Therapie bei Psoriasis vulgaris. *Akt Dermatol* 2014; 40: 81–83
- 8 de Souza A, Ali-Shaw T, Reddy SM et al. Inflammatory arthritis following ustekinumab treatment for psoriasis: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2013; 168: 210–212
- 9 Marzano AV, Fanoni D, Antiga E et al. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 48–56
- 10 Hong JB, Prucha H, Melnik B et al. Uncommon acne-associated syndromes and their significance in understanding the pathogenesis of acne. *Hautarzt* 2013; 64: 274–279
- 11 Renn CN, Helmer A, Megahed M. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome (PAPA syndrome). *Hautarzt* 2007; 58: 383–384