

### Zusammenfassung

Das Pyoderma gangraenosum tritt zwar in 1–2% der Fälle bei Patienten mit Morbus Crohn auf, eine peristomale Lokalisation ist jedoch sehr selten. Das peristomale Pyoderma gangraenosum wurde bisher in der Literatur überwiegend bei Frauen beobachtet, es tritt zwischen 2 Wochen und 3 Jahren nach Anlage des Stomas auf. Differenzialdiagnostisch müssen vor allem ein sich kutan ausdehnender intestinaler Morbus Crohn, Kontaktdermatitiden sowie bakterielle Infektionen ausgeschlossen werden. Wir stellen den Fall einer 25-jährigen Patientin mit Morbus Crohn vor, bei der 8 Wochen nach Verlegung eines Ileostomas ein peristomales Ulkus auftrat. Dieses wurde zunächst als peristomale Form des Morbus Crohn angesehen, heilte aber trotz mehrmonatiger auswärts durchgeführter oraler Kortikoidtherapie nur partiell ab. Aufgrund des klinischen Befundes (livide Geschwürsränder, deutliche Schmerzsymptomatik) sowie des histologischen Bildes einer leukozytoklastischen Vaskulitis konnte schließlich die Diagnose eines peristomalen Pyoderma gangraenosum gestellt werden. Unter 5-monatiger oraler Therapie mit Cyclosporin A (Sandimmun optoral®/250 mg/d) kam es zu einer vollständigen Abheilung des Ulkus.

### Abstract

Pyoderma gangrenosum occurs in 1–2% of all patients with Crohn's disease, however, a peristomal location is very rare. According to literature, peristomal Pyoderma gangrenosum has been observed predominantly in females, appearing between 2 weeks and 3 years after stoma surgery. As differential diagnosis, primarily cutaneous prodromes of intestinal Crohn's disease, contact dermatitis as well as bacterial infections must be ruled out. Here, we report the case of a 25-year-old patient suffering from Crohn's disease, who developed a peristomal ulcer 8 weeks after re-surgery of an ileostoma. Initially being regarded as a peristomal form of Crohn's disease, it only healed partially despite oral corticoid therapy over several months. Because of the clinical picture (livid ulcer border, severe symptomatic pain) as well as the histology, showing leucocytoclastic vasculitis, we finally made the diagnosis of peristomal Pyoderma gangrenosum. After oral therapy with Cyclosporin A/250 mg/d for 5 months we observed a complete healing of the ulcer.

### Einleitung

Beim Morbus Crohn, einer chronischen, entzündlich-granulomatösen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes unklarer Genese, sind kutane und mukokutane Manifestationen häufig. In der Mehrzahl der Fälle werden diese durch eine perianale bzw. peristomale Ausdehnung der intestinalen Erkrankung verursacht. Klinisches Korrelat sind hier Fisteln, Abszesse und Ulzera mit in

der Regel histologisch typischen granulomatösen Entzündungsreaktionen.

Daneben ist in der Literatur jedoch auch eine Anzahl von Dermatosen beschrieben, die eine Assoziation mit Morbus Crohn zeigen. Das Pyoderma gangraenosum, das bei 1–2% aller Patienten mit Morbus Crohn auftritt, gehört hier neben dem Erythema nodosum zu den am häufigsten assoziierten Dermatosen. Das Pyo-

#### Institutsangaben

Dermatologische und Allergologische Abteilung (Chefarzt: Prof. Dr. med. R. Breit), Städtisches Krankenhaus München-Schwabing, Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. R. Henschel · Dermatologische und Allergologische Abteilung · Städtisches Krankenhaus München Schwabing · Kölner Platz 1 · 80804 München

#### Bibliografie

Akt Dermatol 2002; 28: 203–206 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

derma gangraenosum manifestiert sich zwar besonders häufig an den unteren Extremitäten, es kann jedoch an beliebiger Lokalisation auftreten.

## Kasuistik

### Anamnese

Bei der 25-jährigen Patientin ist seit dem 12. Lebensjahr ein Morbus Crohn bekannt. Im Alter von 23 Jahren wurde bei rezidivierender, ausgeprägter Analfistelbildung nach subtotaler Kolektomie ein doppelläufiges Ileostoma im rechten Unterbauch angelegt. Postoperativ traten damals nach 2 Monaten peristomale Ulzera auf. Es wurde die Verdachtsdiagnose eines ulzerierenden bakteriellen peristomalen Hautinfektes gestellt und differenzialdiagnostisch eine peristomale Manifestation des Morbus Crohn erwogen. Eine Probeexzision erfolgte nicht. Die vollständige Abheilung gelang nach zunächst erfolgloser mehrmonatiger externer antiseptischer und enzymatischer Therapie erst nach Resektion mit Verlegung des Stomas in den Bereich des Unterbauches links.

8 Wochen nach dieser operativen Maßnahme traten jedoch erneut peristomale, schmerzhaft Ulzera auf. Diesmal erfolgte unter der Verdachtsdiagnose eines peristomalen Morbus Crohn ein mehrmonatiger Therapieversuch mit Kortikoiden oral in einer Dosis zwischen initial 70 mg bis zuletzt 20 mg Decortin H®/d. Hierunter heilten die Ulzera nur unvollständig ab und vergrößerten sich jedesmal rasch nach Reduktion der Kortikoiddosis. Wegen typischer Kortikoidnebenwirkungen wurde die Therapie abgebrochen und die Patientin in unserer Abteilung vorgestellt.

### Lokalbefund

Links abdominal befinden sich in teils weißlicher und narbig-indurierter Umgebung peristomal mehrere, bis 4 × 2 cm große, zum Teil bizarr konfigurierte, flache, nässende Ulzera mit teils stark geröteten, teils lividen unterminierten Rändern, stellenweise auch livide Reste von blasig abgehobener Epidermis erkennbar (Abb. 1).

### Laborbefunde

Routineparameter (Blutbild, Differenzialblutbild, BKS, Creatinin, Elektrolyte, Transaminasen, Blutzucker) im Normbereich. Antinukleäre Antikörper negativ. Rheumafaktoren sowie Hepatitisserologie unauffällig.

### Bakteriologische Befunde

Bakteriologische Kultur des Ulkusabstriches: Wachstum normaler Hautflora. Bakteriologische Kultur des Stuhls: kein Nachweis pathogener Keime.

### Mykologische Befunde

Nativ sowie in mykologischer Kultur des Ulkusabstriches kein Nachweis von Candida bzw. anderen Pilzarten.

### Histologischer Befund (Ulkusrandgewebe)

Abgesehen von einer Abflachung der Reteleisten unauffällige Epidermis. Diffuses gefäßbezogenes Infiltrat aus vorwiegend eosinophilen Granulozyten und einzelnen Lymphozyten. In der Umgebung entzündlich aufgelockerter Gefäßwandstrukturen



Abb. 1 Peristomales Pyoderma gangraenosum bei 25-jähriger Patientin mit Morbus Crohn. Flache Ulzera mit stellenweise lividen Geschwürsrändern.

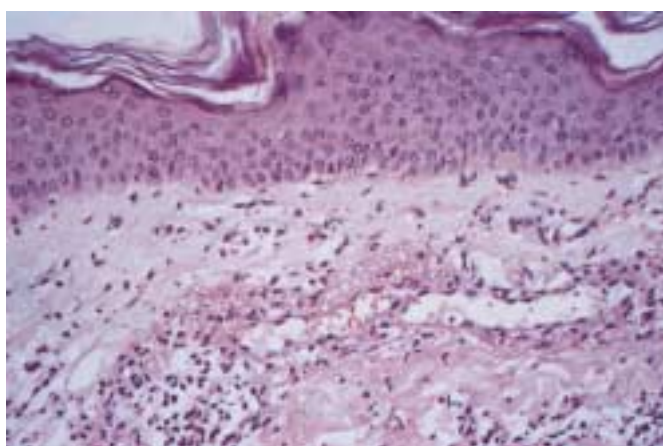


Abb. 2 Probeexzitat vom Rand eines frischen Ulkus mit Bild einer leukozytoklastischen Vaskulitis; HE-Färbung, Vergrößerung × 64.

Kernstaub und Erythrozytenextravasate erkennbar. Histologisches Bild einer leukozytoklastischen Vaskulitis (Abb. 2).

### Weitere Befunde

Im Epikutantest (DKG-Standard, Externa) kein Hinweis auf Kontaktallergien.

Röntgen Thorax sowie Oberbauchsonographie unauffällig.

### Therapie und Verlauf

Unter einer 5-monatigen oralen Therapie mit Cyclosporin A (Sandimmun optoral® 250 mg/d) kam es zu einer vollkommenen Abheilung des Pyoderma gangraenosum. Der nachfolgende Versuch einer Dosisreduktion führte innerhalb von Wochen zu einem peristomalen Rezidiv. Zuletzt kam es unter einer Erhaltungsdosis von 200 mg/d erneut zu einer vollkommenen Erscheinungsfreiheit, die seit über einem Jahr besteht.

Lokal wurden kortikoidhaltige Externa und enzymatische Wundreinigungspräparate eingesetzt. Abgesehen von initialem Wunddebridement bei bestehenden Nekrosen wurde auf eine chirurgische Intervention verzichtet.

Tab. 1 Häufigkeiten M. Crohn assoziierter, reaktiver Dermatosen

assoziierte Dermatosen	prozentuale Häufigkeit des Auftretens bzw. Anzahl der Kasuistiken in Literatur
Pyoderma gangraenosum	1–2%
Erythema nodosum	1–8%
Psoriasis	9,6–11,2%
Amyloidose, sekundäre	1–6%
<i>nekrotisierende Vaskulitiden:</i>	
Polyarteritis nodosa cutanea	n > 10
Vaskulitis, leukozytoklastische	n > 15
Erythema elevatum et diutinum	n = 2
<i>Autoimmunerkrankungen:</i>	
Epidermolysis bullosa acquisita	n > 10
systemischer Lupus erythematodes	n > 10
Sweet-Syndrom	n > 30
Sarkoidose	n > 20

Die Patientin hatte bezüglich ihrer intestinalen Grunderkrankung seit Anlegen des Ileostomas kein therapiebedürftiges Beschwerdebild.

## Diskussion

Das Pyoderma gangraenosum (Synonym: Dermatitis ulcerosa) gehört zu den am häufigsten in der Literatur beschriebenen [11,19–21] Morbus Crohn-assoziierten Dermatosen (siehe Tab. 1). Es tritt in 1–2% der Fälle bei Patienten mit M. Crohn auf, auch bei Patienten mit Colitis ulcerosa zählt es zu den häufigeren extraintestinalen Begleiterkrankungen (in 1–8% aller Fälle) [8,17,20]. Die Genese der herdförmigen, anfangs oft mit Blasen oder Pusteln einhergehenden, dann abzendierenden und ulzerierenden, entzündlich-hyperergen Dermatose ist letztlich unklar. Klinisch zeigen sich bei typischer Ausprägung im weiteren Verlauf ein oder mehrere, allerdings meist auf ein Hauptareal beschränkte, zum Teil sehr schmerzhaft Ulzera mit düsterrotem, unterminiertem Ulkusrand. Unbehandelt ist der Verlauf hochchronisch und progredient.

## Dermatosen

Die Diagnose eines Pyoderma gangraenosum rasch und eindeutig zu stellen ist vor allem dann nicht einfach, wenn sich dieses in untypischer Lokalisation, z. B. peristomal, befindet. Zudem zeigt sich beim Pyoderma gangraenosum nicht immer das charakteristische, rasch progrediente klinische Bild mit dem typisch unterminierten Geschwürsrand, Blasendeckenresten und ausgeprägter Schmerzsymptomatik. Die Verdachtsdiagnose eines Pyoderma gangraenosum kann zwar in der Regel klinisch nach dem Ausschluss anderer ulzerierender Prozesse gestellt werden, es sollte jedoch immer zusätzlich eine Probeexzision vom Rand eines möglichst frischen Ulkus erfolgen. Die Histologie beim Pyoderma gangraenosum ist nicht typisch, ein pathognomonisches histologisches diagnostisches Kriterium fehlt. Jedoch sieht man

neben unspezifischen, oft recht heftigen gemischtzelligen Entzündungsinfiltraten im Korium (und Subkutis) nicht selten vor allem in frischen Herden das Bild einer nekrotisierenden Vaskulitis mit Leukozytoklasie (wie auch in unserem Fallbeispiel). Die direkte Immunfluoreszenz zeigt in einigen Fällen vaskuläre Ablagerungen von Immunglobulin G und Komplement.

Als systemische Therapeutika kommen neben Kortikoiden auch Azathioprin, Dapson, Cyclophosphamid sowie vor allem Cyclosporin A [2,3] zum Einsatz. Während bei der Therapie des Pyoderma gangraenosum durch alleinige Gabe von Kortikoiden öfter keine ausreichende Wirkung erzielt werden kann, hat sich Cyclosporin A gerade in den letzten Jahren in Kombination oder als alleiniges systemisches Therapeutikum als gut wirksames Medikament etabliert. Unserer Erfahrung nach kann eine zusätzliche unterstützende lokale Applikation von immunsuppressiven bzw. -modulatorischen Externa (z. B. lokale kortikoidale Zubereitungen, Cromoglycinsäurelösung, Cyclosporin A in Gelzubereitung, lokale Verwendung von Mesalazin) den Abheilungsprozess beschleunigen. Obwohl kürzlich über die erfolgreiche topische Therapie mit 0,1% Tacrolimus berichtet wurde [15], reicht eine alleinige Lokalthherapie jedoch in der Regel nicht aus, um eine anhaltende Abheilung zu erreichen. Bei den gelegentlich auftretenden Fällen einer Resistenz gegenüber allen etablierten Therapieformen wurden zuletzt auch Human-Immunglobuline i. v. [4,6] sowie in einigen Fällen auch das Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil (CellCept®, oral) erfolgreich eingesetzt [13].

Das Pyoderma gangraenosum tritt zwar besonders häufig an den unteren Extremitäten auf, kann jedoch an beliebiger Lokalisation, bisweilen auch disseminiert multifokal vorkommen. Über eine peristomale Lokalisation bei Morbus Crohn wurde nach unserer Kenntnis erst in 33 Kasuistiken berichtet. Da ein Pathergiephänomen mit Induktion eines Pyoderma gangraenosum nach vorangegangenen Hautverletzungen bei bis zu 30% aller Patienten beschrieben wurde [5], ist es möglich, dass das Auftreten der peristomalen Läsion mit der vorangegangenen traumatischen Darmresektion oder mit der chronisch-irritativen Reizung der peristomalen Haut in Verbindung steht.

Risikofaktoren für das Entstehen eines peristomalen Pyoderma gangraenosum bei Morbus Crohn scheinen ein bestehender perianaler Morbus Crohn sowie das weibliche Geschlecht zu sein [1,18]. Bei nicht-stomal lokalisiertem Pyoderma gangraenosum liegt hingegen keine Geschlechtsbevorzugung vor [10,16]. Das zeitliche Auftreten des peristomalen Pyoderma gangraenosum ist variabel und schwankt zwischen 2 Wochen und 3 Jahren nach Einrichten eines Ileostoma bzw. Kolostoma. Bei der Hälfte aller Patienten ist ein aktiver Morbus Crohn mit entsprechender Symptomatik zu beobachten. Möglicherweise spielen somit durch den akuten entzündlichen intestinalen Prozess freigesetzte zirkulierende Immunkomplexe, bakterielle Zellwandpolymere und/oder Zytokine bei der Entzündungsreaktion eines peristomalen Pyoderma gangraenosum eine Rolle [1]. Allerdings lag bei unserer Patientin während des Beobachtungszeitraumes hinsichtlich des intestinalen Morbus Crohn kein therapiebedürftiges Beschwerdebild vor.

Bei anamnestisch vormals bereits aufgetretenem Pyoderma gangraenosum müssen bei Anlage eines Stomas (z. B. aufgrund chronisch entzündlicher Darmerkrankung) verschiedene Maßnah-

men zur Rezidivprophylaxe durchgeführt werden. Obligat ist hier die Anwendung einer möglichst atraumatischen Operationstechnik mit Verwendung von monophilem, eher rasch resorbierbarem Nahtmaterial bei zugleich möglichst spannungsfreier Nahttechnik. Zusätzlich kann eine perioperative antiinflammatorische und immunsuppressive Therapie, beginnend etwa 3 Tage präoperativ und ausschleichend über ca. 2–3 Wochen bis zum Abschluss des Wundverschlusses bzw. der akuten Wundheilungsphase, durchgeführt werden. Zu berücksichtigen ist hier jedoch, dass diese Medikamente in zu hoher Dosierung selbst Wundheilungsstörungen verursachen können.

Differenzialdiagnostisch sind bei entzündlichen und ulzerösen peristomalen Hautveränderungen verschiedene Auslöser oder Krankheitsbilder voneinander abzugrenzen, die auch jeweils unterschiedliche Therapieansätze erfordern: Ein intestinaler aktiver Morbus Crohn selbst kann aufgrund intestinaler Mikroperforationen bzw. kontinuierlicher kutaner Ausdehnung zu peristomalen Entzündungsreaktionen mit nachfolgenden Ulzera führen [9,18]. In einigen Fällen ist ein peristomales Ulkus Frühsymptom einer späteren enterokutanen Fistelbildung [9].

Auch Ulzerationen durch toxische oder auch sekundär allergische Kontaktdermatitiden sind nicht selten. Erstere entstehen irritativ, z.B. bei schlecht sitzenden Stomavorrichtungen, letztere z.B. durch Sensibilisierung auf Substanzen des Stomabeutels [14].

Schließlich sind peristomale ulzerierende Hautveränderungen in den ersten Wochen nach Darmresektion öfter Ausdruck postoperativer Infekte [7]. Oft handelt es sich hierbei um Mischinfektionen mit Anaerobiern. Differenzialdiagnostisch sind natürlich auch mykotische Hautinfektionen und Artefakte [12] sowie Neoplasien auszuschließen.

Eine enge Kooperation zwischen Dermatologen, Gastroenterologen, Chirurgen und Stomatherapeuten ist in solchen Fällen unerlässlich, da nur eine möglichst rasche und sichere diagnostische Einordnung sowie ein befundadäquates therapeutisches Vorgehen für den Patienten einen langen und oft sehr quälenden Leidensweg verhindern helfen können.

## Literatur

- 1 Cairns BA, Herbst CA, Sartor BR, Briggaman RA, Koruda MJ. Peristomal pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease. *Arch Surg* 1994; 129: 769–772
- 2 Callen JP. Pyoderma gangrenosum and related disorders. *Med Clin North Am* 1989; 73: 1247–1261
- 3 Carp JM, Onuma E, Das K, Gottlieb AB. Intravenous cyclosporine therapy in the treatment of pyoderma gangrenosum secondary to Crohn's disease. *Cutis* 1997; 60: 135–138
- 4 Dirschka T, Kastner U, Behrens S, Altmeyer P. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous human immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 789–790
- 5 Greenberg SJ, Jegasothy BV, Johnson RB, Lazarus GS. Pyoderma gangrenosum. Occurrence with altered cellular immunity and a circulating serum factor. *Arch Dermatol* 1982; 118: 498–502
- 6 Gupta AK, Shear NH, Sauder DN. Efficacy of human intravenous immune globulin in pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 140–142
- 7 Hill MP, Vigneaud H, Zuker P, Perrot H. Pyoderma gangrenosum péristomal. Trois nouveaux cas. *Ann Dermatol Venerol* 1991; 118: 121–123
- 8 Itin PH, Ruffli TH. Hautsymptome bei Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Trakts. *Ther Umsch* 1995; 52: 236–242
- 9 Last M, Fazio V, Jagelman D. Conservative management of paraileostomy ulcers in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 779–786
- 10 Levitt MD, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Phillips RKS. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Br J Surg* 1991; 78: 676–678
- 11 Lind E, Fausa O, Elgjo K, Gjone E. Crohn's disease. Clinical manifestations. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 665–670
- 12 Lyon CC, Smith AJ, Griffiths CEM, Beck MH. The spectrum of skin disorders in abdominal stoma patients. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1248–1260
- 13 Michel S, Hohenleutner U, Mohr V, Landthaler M. Therapieresistentes Pyoderma gangraenosum. Eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil und Cyclosporin A. *Hautarzt* 1999; 50: 428–431
- 14 Parslew R, Evans S, King CM. Allergic contact dermatitis from polyisobutylene in stoma bags. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 178–179
- 15 Petering H, Kiehl P, Breuer C, Kapp A, Werfel T. Pyoderma gangraenosum. Erfolgreiche topische Therapie mit Tacrolimus (FK506). *Hautarzt* 2001; 52: 47–50
- 16 Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 1985; 55: 173–178
- 17 Taylor BA, Williams GT, Hughes LE, Rhodes J. The histology of anal skin tags in Crohn's disease: an aid to confirmation of the diagnosis. *Int J Colorectal Dis* 1989; 4: 197–199
- 18 Tjandra JJ, Hughes LE. Parastomal pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 938–942
- 19 Török L. Hauterscheinungen bei Erkrankungen innerer Organe. Heidelberg, Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1997
- 20 Weismann K, Graham RM. Systemic Disease and the Skin. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds.). *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*, 6th ed. Oxford, London, Edinburgh: Blackwell Science Ltd, 1998
- 21 Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1982; 106: 323–330