

17 maart 2022

Atypische wonden: Pyoderma gangrenosum (PG)

Drs. Ellen Kop, duikarts/ hyperbaar geneeskundige,
PhD-kandidaat
Vestigingsarts locatie Geldrop



Verklaring van belangen spreker

| (potentiële) belangenverstrengeling | |
|---|--|
| | |
| Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven | Da Vinci Kliniek |
| | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Sponsoring of onderzoeksgeld | <ul style="list-style-type: none"> • geen |
| <ul style="list-style-type: none"> • Honorarium of andere (financiële) vergoeding | <ul style="list-style-type: none"> • geen |
| <ul style="list-style-type: none"> • Aandeelhouder | <ul style="list-style-type: none"> • geen |
| <ul style="list-style-type: none"> • Andere relatie, namelijk | <ul style="list-style-type: none"> • geen |

Even voorstellen: Ellen Kop (44)



In 1996 propedeuse Biomedische Wetenschappen

In 2001 afgestudeerd als arts in Leiden

2001-2003 **ANIOS chirurgie** Hagaziekenhuis Den Haag

2003-2005 **ANIOS plastische chirurgie** Slingeland Ziekenhuis Doetinchem

2005-2006 **ANIOS chirurgie** Slingeland Ziekenhuis Doetinchem

2006-2007 **ANIOS chirurgie** UMC Groningen

2007-2009 **ANIOS intensieve Care** UMC Groningen

2009-2011 **ANIOS SEH en kinderchirurgie** Hagaziekenhuis Den Haag

2011 **docent EHBO** Falck Nutec

2012-2013 **ANIOS cardiologie** Reinier De Graaf gasthuis Delft

2013-2018 **ANIOS ouderengeneeskunde** verschillende verpleeghuizen

2018-2019 **hyperbaar arts** hyperbare centrum Rijswijk

2019-heden **hyperbaar geneeskundige** Da Vinci Kliniek Iok Geldrop

2008- heden duikarts C/ Diving Medical Physician

2019 Hyperbaar geneeskundige

INHOUD

- Key words
- Pathofysiologie
- Praktische diagnostische tools
- Verschillende typen PG
- Behandel mogelijkheden
- Uitleg hyperbare Zuurstoftherapie en huidige vergoede indicaties
- HOT PANTS trial

Key words pyoderma gangrenosum

- **Complexe neutrofiel reactie patroon dat een heterogeen ziekte presentatie en beloop veroorzaakt.**
- **Er is een update nodig omtrent de aanpak van en nieuwe therapeutische strategieën voor patiënten met PG.**
- **De huidige aanpak van PG is gebaseerd op reduceren van inflammatie dmv anti-inflammatoire en immunosuppressieve acties.**

Samenvatting

Pyoderma Gangrenosum (PG) is een zeldzame ontstekings neutrofiele afwijking met prototypische klinische presentaties.

Spectrum van klinische presentaties met variabel beloop.

Heeft toegenomen cytokine en chemokine expressie in de huid van het ulcus.

“Diagnosis per exclusionem” door ontbreken van definitieve laboratorische of histopathologische diagnostische criteria -> vaak misdiagnose.

Genetische achtergrond van patiënten verandert waarschijnlijk zowel de aangeboren als verworven immuun systemin -> leidt tot toegenomen levels van cytokines die een bijdrage leveren aan de neutrofiele weefsel infiltratie.

Evidence based management van patiënten met PG is beperkt door het gebrek aan RCT's om behandel uitkomsten te ondersteunen. Behandel opties zijn vooral gebaseerd op expert opinie, case reports, kleine case series en maar handjevol RCT's.

Pathofysiologie PG

Complex reactie patroon met ofwel multipele pathways of samenkomst van verschillende kenmerken die een heterogene ziekte patroon en beloop veroorzaken.

Dysregulatie van aangeboren immuunsysteem, evenals abnormale chemotaxis, neutrofiele migratie, fagocytose, bacteriedodend vermogen.

Factoren die bijdragen aan de klinische manifestaties van PG zijn:

- Neutrofiele dysfunctie**
 - Genetische mutaties**
 - Abnormale inflammatie**
-

Neutrofiele dysfunctie

- **Aseptische neutrofiele infiltratie en systemische inflammatie.**
- **Geassocieerd met andere neutrofiele of inflammatoire ziekten:**
 - **Inflammatory Bowel Disease (M. Crohn, colitis ulcerosa)**
 - **Rheumatoide Arthritis**
 - **Seronegatieve Arthritis**
 - **Autoimmuun Hepatitis**
 - **Hematologische aandoeningen (paraproteinemia (IgA) and neutrofiele maligniteiten (AML))**

Genetische Mutaties

TABLE 2 Pyoderma gangrenosum-associated syndromes

| Associated syndrome | | Gene | Treatment |
|---------------------|---|---|--|
| PAPA | Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne | <i>PSTPIP1</i> [105] | IL-1 receptor antagonist [106] TNF α inhibitors [107, 108] Systemic corticosteroids [109] |
| PASH | Pyoderma gangrenosum, acne, suppurativa hidradenitis | <i>PSTPIP1</i> [110, 111] <i>NCSTN</i> [100] | IL-1 receptor antagonist [97] Cyclosporine [112] Systemic corticosteroids [111] TNF α inhibitors (infliximab) [113] Cyclosporine [113] Dapsone [113] |
| PASS | Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, suppurativa hidradenitis, seropositive spondyloarthropathies | NA [114] | TNF α inhibitors [115] |
| PAPASH | Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, suppurativa hidradenitis | <i>PSTPIP1</i> [17] | IL-1 receptor antagonist [116] TNF α inhibitors [116] |
| PsAPASH | Psoriatic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, suppurativa hidradenitis | NA [83] | TNF α inhibitors [83] |

NA not applicable, *IL* interleukin, *TNF* tumor necrosis factor

Abnormale inflammatie

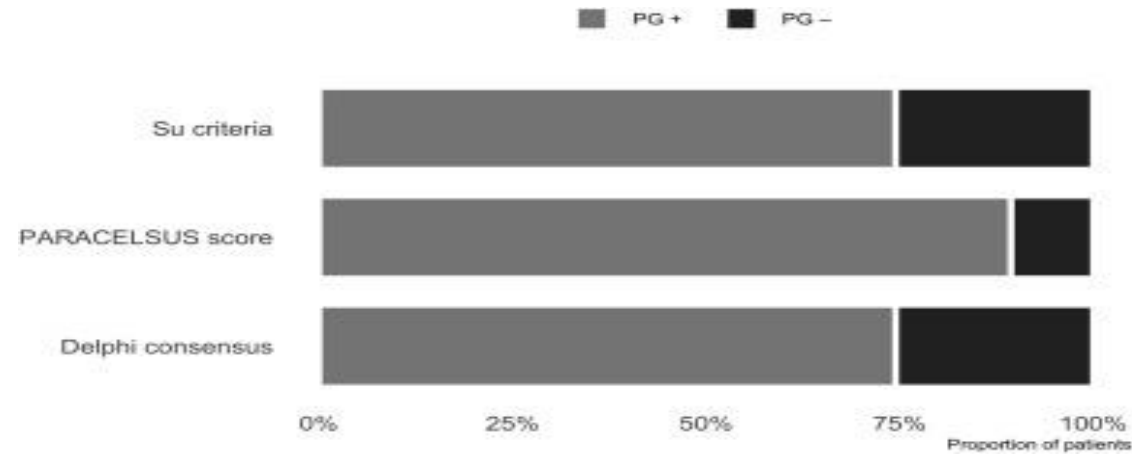
- **Histologische kenmerken zijn volwassen ogende neutrofielen in de dermis, maar zijn functioneel abnormaal.**
- **T-cell en macrofragen aan de wondranden van PG ulcera.**
- **Toegenomen pro-inflammatoire cytokine expressie**
- IL-8 in wondbed
- Afgenomen ratio van Tregulatory naar Thelper 17 effector cellen
- Toegenomen IL-23: rol in aandrijven IL-17 gemedieerde and neutrofiel-rijke inflammatie -> ook gevonden in IBD, psoriasis
- Mutaties in JAK-2

Klinische presentaties

- **Alle leeftijden met piek incidentie tussen 20-50 jaar.**
- **Zowel mannen als vrouwen**
- **Benen meest algemeen aangedaan. Hoofd en nek niet ongewoon bij kinderen. Genitale en perineale gebied in baby's.**
- **Pathergie, exacerbatie van een wond na een klein trauma (bv licht stoten, insektenbeet) (33% van de PG patiënten).**
- **Post-chirurgie PG komt voor op de plek van de chirurgie: meest voorkomend na borst-, thorax-, of cardiothoracale chirurgie.**
- **Beloop van PG varieert enorm, van relatief indolent tot aggressief fulminant.**

Diagnostische tools

Delphi criteria
PARACELSUS criteria





Delphi diagnostische tool voor PG

Delphi Consensus Criteria (2018)

Diagnosis requires meeting the major criterion and at least four of eight minor criteria

Major Criterion

Biopsy with neutrophilic infiltrate

Minor Criteria

Exclusion of infection on histology

Pathergy

Personal history of IBD or inflammatory arthritis

Papule, pustule, or vesicle that rapidly ulcerates

Peripheral erythema, undermining border, and tenderness at the site of ulceration

Multiple ulcerations (at least one occurring on an anterior lower leg)

Cribriform or wrinkled paper scars at healed ulcer sites

Decrease in ulcer size after immunosuppressive treatment



The PARACELSUS score: A novel diagnostic tool for PG; F. Jockenhofer et al;

| Acronym | Diagnostic criteria |
|---------|---|
| P | Progressing disease (defined as a clinically evident ulcer developing within less than 6 weeks) |
| A | Assessment of relevant differential diagnoses |
| R | Reddish-violaceous wound border |
| A | Amelioration (Alleviation) by immunosuppressant drugs |
| C | Characteristically irregular (bizarre) ulcer shape |
| E | Extreme pain > 4/10 on visual analogue scale |
| L | Localization of lesion at site of trauma (pathergy phenomenon) |
| S | Suppurative inflammation in histopathology |
| U | Undermined wound border |
| S | Systemic disease associated |





| Criteria | Points (for each one present) |
|--|-------------------------------|
| Major criteria | 3 |
| Progressing disease | |
| Assessment of differential diagnoses | |
| Reddish-violaceous wound border | |
| Minor criteria | 2 |
| Amelioration by immunosuppressant drugs | |
| Characteristically irregular (bizarre) ulcer shape | |
| Extreme pain >4/10 on visual analogue scale | |
| Localization of lesion at site of trauma | |
| Additional criteria | 1 |
| Suppurative inflammation in histopathology | |
| Undermined wound border | |
| Systemic disease associated | |

^aPoints \geq 10, PG highly likely; points < 10, PG unlikely.



Verschillende typen PG

Table 1 Different variants of pyoderma gangrenosum

| Subtype | Morphology | Common locations | Clinical clues | Associated diseases |
|------------|---|---------------------|---|--|
| Ulcerative |  | Lower extremities | Rapid progression Violaceous undermined border | IBD Arthritis Myeloproliferative Others |
| Bullous |  | Face | Superficial bulla with blue-gray border | Myeloproliferative disease (mainly acute myelogenous leukemia) |
| Pustular |  | Legs Upper trunk | Painful pustule with red halo | IBD |
| Vegetative |  | Trunk | Superficial ulcer No violaceous border | No association |
| Peristomal |  | Near ostoma site | Painful ulcer with undermined violaceous border | IBD (0.5% of ulcerative colitis and 0.3% of Crohn's disease) Enteric malignancies |



Source: Dermatol Nurs © 2008 Jannetti Publications, Inc.



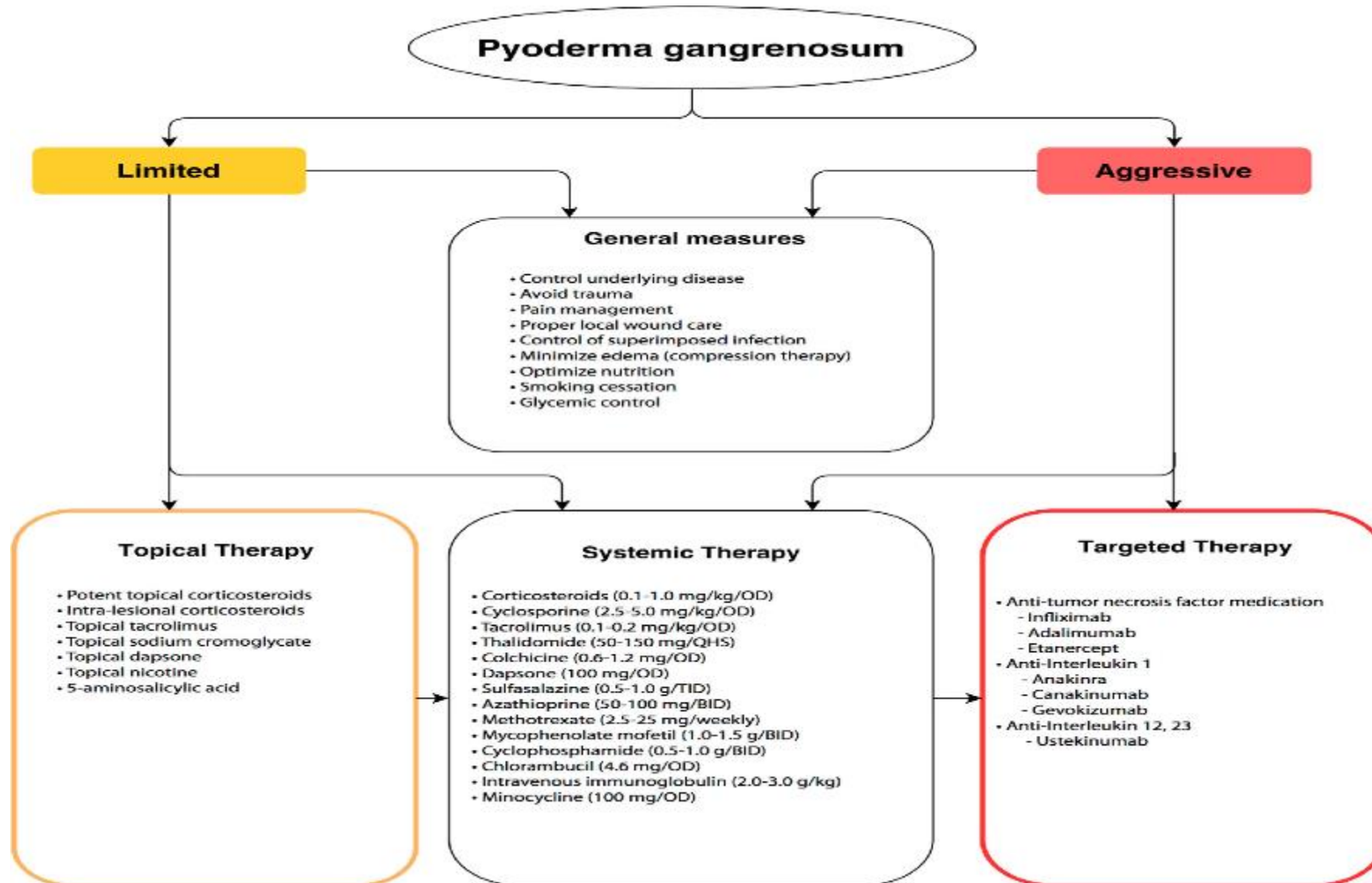
Management van Pyoderma Gangrenosum

- **Keuze van behandeling afhankelijk van verschillende factoren:**
 - Locatie van de lesies
 - Aantal
 - Grootte
 - Extra-cutane betrokkenheid
 - Aanwezigheid van geassocieerde ziekte
 - Kosten
 - Bijwerkingen van de behandeling
 - Comorbiditeit

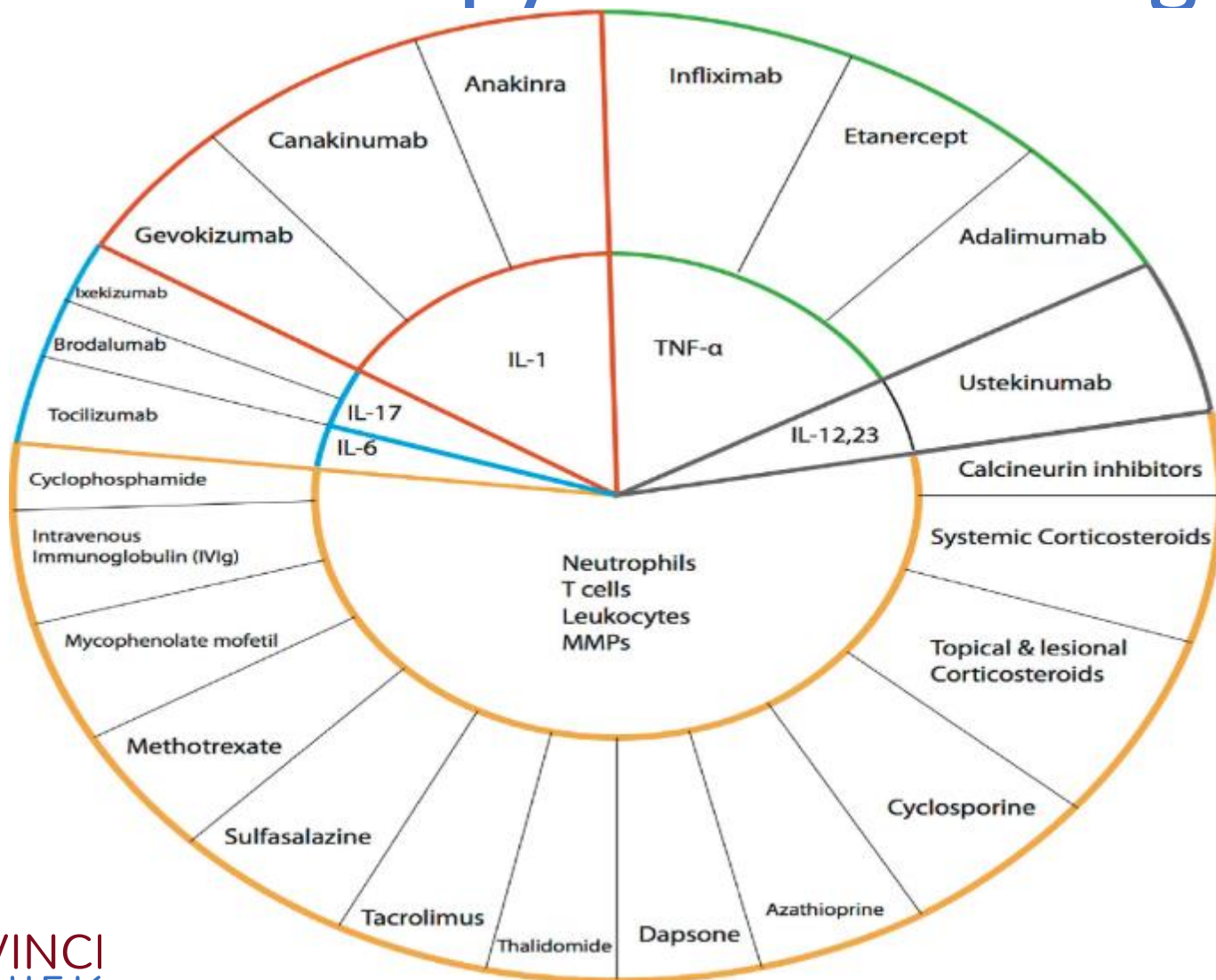
Management

- **VERMIJD:** Aggressieve chirurgische (scherp) debridement, gebruik van sterke adhesives -> kunnen de ulceraties verergeren.
- Goede pijn management, controle onderliggende ziekte, controle superimposed infectie, compressie therapie, optimalisatie voeding, glycemische controle
- Stoppen met roken
- Topical therapie: bv corticosteroids, tacrolimus
- Systemische therapie: bv corticosteroiden, TNF-alpha remmers
- Respons van systemische corticosteroiden kan gezien worden binnen 2-3 dagen.

Algoritme voor management van PG



Systemic Therapy for PG and target cells/cytokines



Hyperbare Zuurstoftherapie



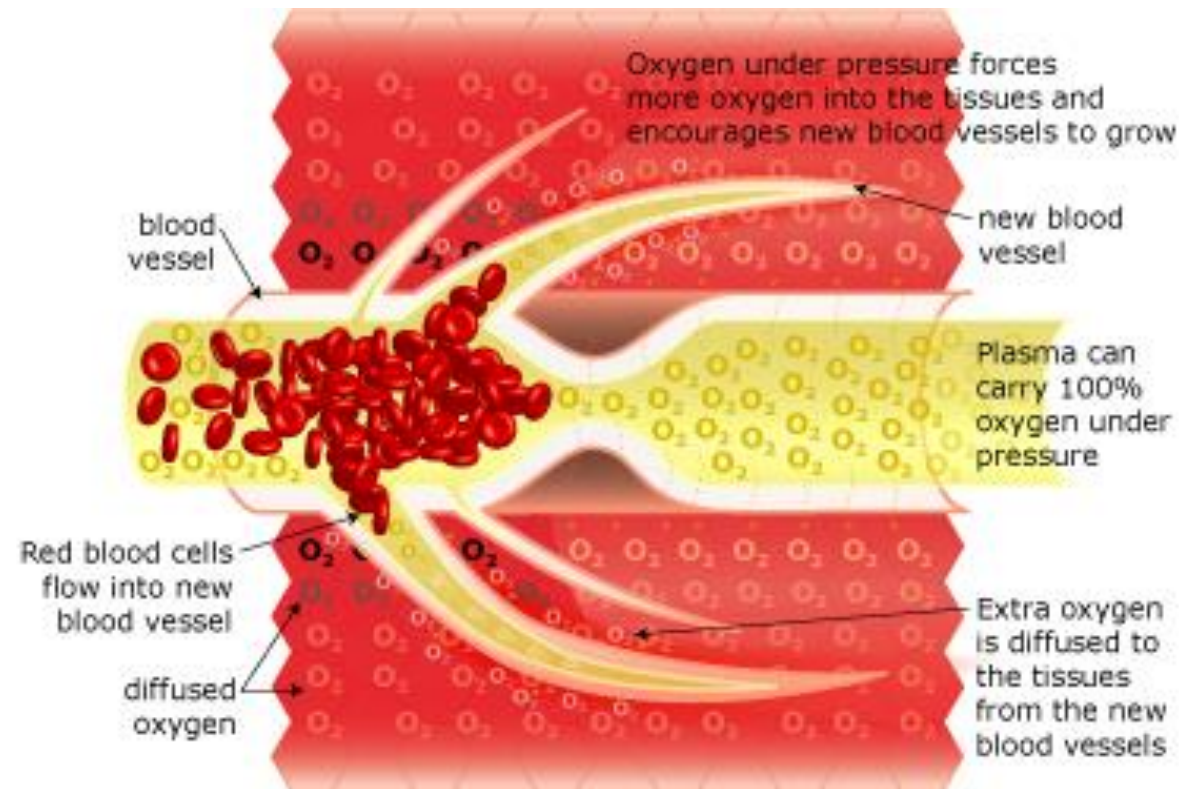
Hyperbare zuurstoftherapie

Werkingsmechanisme HBOT:

- Hyperoxie
- Vermindert oedeem
- Verhoogt fagocytose activiteit neutrofielen
- Verhoogt de werking van fibroblasten/osteoblast
- **Stimuleert neovascularisatie**
- Mobiliseert en reactiveert stamcellen
- Potentieert antibiotica (m.n. aminoglycosiden)
- Onderdrukt toxine synthese bacteriën
- Doodt anaëroben

Hyperbare zuurstoftherapie

- Mate van vaatnieuwvorming afhankelijk van zuurstofgradiënt
- Vitaal weefsel profiteert meer van hyperoxie dan fibrotisch weefsel



6 locaties in Nederland

Focuskliniek voor wondgenezing

- Hyperbare zuurstoftherapie
- Chirurgische interventie
- Negatieve druktherapie
- Compressietherapie
- Epidermal grafting

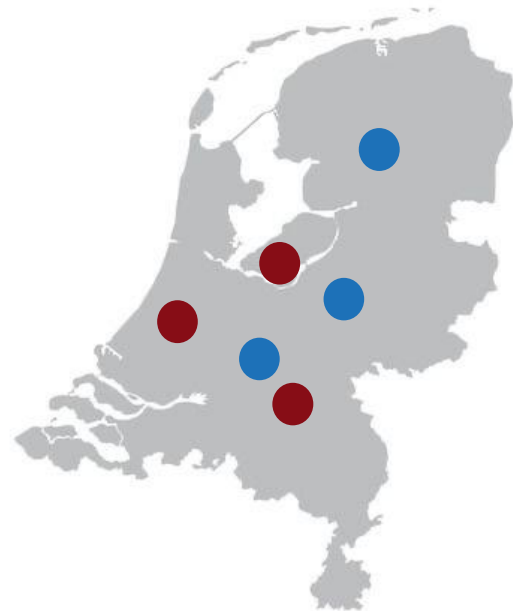
Vestigingen HBOT + wond

- Geldrop
- Rotterdam
- Amersfoort

Vestigingen HBOT

- Hoogeveen
- Arnhem
- Waalwijk

- Hyperbaar centrum
- Wondgenezing & hyperbaar centrum



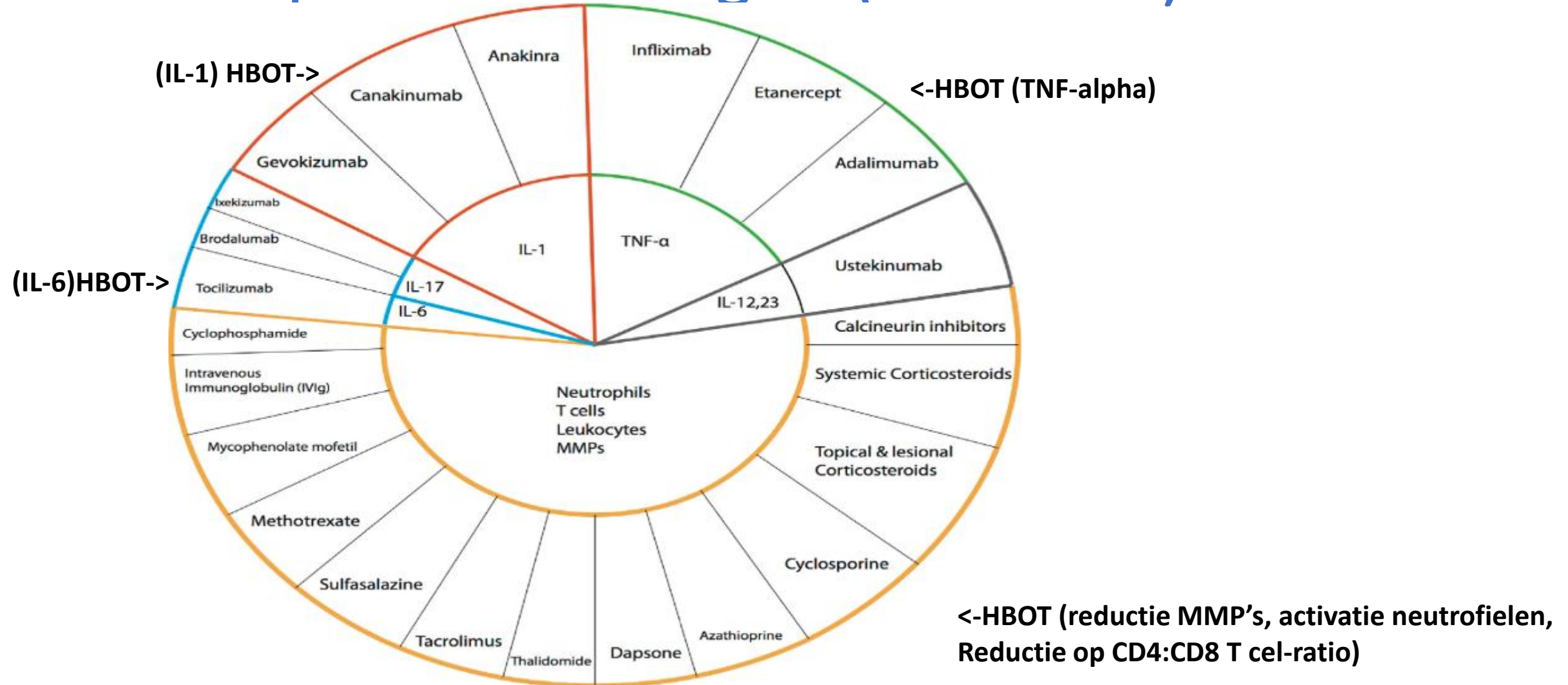
Hyperbare zuurstoftherapie

- Diabetische voetulcera
- (Osteo)radionecrose/
weefselschade na
radiotherapie/
Radiatiecystitis/
Radiatieproctitis en Radiatie-
enteritis
- Chronische therapie
refractaire osteomyelitis
- (myo-)cutane plastieken met
gecompromitteerde circulatie
- Necrotiserende weke delen
infecties
- Koolstofmonoxide vergiftiging

HOT PANTS trial

- **Hyperbaric Oxygen Therapy for Pyoderma gangrenosum As a New Treatment Strategy**
- Doel: wondheling-tijd verkorten met HBOT bij therapie refractaire wonden. Tevens pijnreductie en verbetering QOL.
- Studie opzet: Cohort 20 patiënten
- 30 HBOT sessies (= 6 weken) start na 6 weken 1^e lijn prednison behandeling en daarbij therapie refractaire wonden
- Controle groep: patiënten met therapie refractaire wonden worden in 2^e lijn behandeld met TNF-alpha remmers (infliximab, etanercept).

Therapie voor PG targets (and HBOT)



Conclusies 1

- **PG is zeldzaam vanwege de diagnostische uitdaging.**
- **Diagnose is gecompliceerd door gebrek aan vastgestelde serologische en histologische markers in combinatie met de overvloed aan klinische mimickers.**
- **Neutrofiele dysfunctie, inflammatie en genetica spelen een rol in de ziekte progressie.**
- **Uitdaging om volledig de pathofysiologische mechanismen te begrijpen -> behandeling varieert van patiënt tot patiënt en op verschillende momenten voor individuele patiënten**
- **Doelen van management:**
 - **Controle inflammatie**
 - **Optimaliseren wond heling**

Conclusies 2

- **Geen gouden standaard voor behandeling**
- **Voor gelocaliseerde PG:**
 - topical and intralesional corticosteroids initieel
- **Voor meer ernstige of recalcitrante ziekte:**
 - systemisch corticosteroids
 - Immunosuppressieve medicatie: cyclosporine
- **Target biological behandelingen:**
 - infliximab, adalimumab, etanercept
 - HBOT??
- **Meer klinische trials zijn nodig om de efficiëntie van biological gebruik te definiëren bij PG**

DANK VOOR UW AANDACHT!

ellenkop@gmail.com

