

Piodermia zgorzelinowa, trudności diagnostyczne i terapeutyczne – opis dwóch przypadków imitujących raka piersi

Pyoderma gangrenosum, diagnostic and therapeutic difficulties – two cases imitating breast cancer

Małgorzata Tupikowska, Michał Kaniowski, Joanna Gruber, Michał Musioł, Joanna Maj

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Przeł Derm 2016, 103, 40–44
DOI: 10.5114/dr.2016.57740

SŁOWA KLUCZOWE:
piodermia zgorzelinowa,
rak piersi, owrzodzenia,
cyklosporyna A.

KEY WORDS:
pyoderma gangrenosum, breast
cancer, ulcerations, cyclosporine A.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
Małgorzata Tupikowska
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
tel.: +48 666 877 209
faks: +48 71 327 09 42
e-mail: malgorzata.tupikowska@
gmail.com

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Piodermia zgorzelinowa jest rzadką dermatozą o nieznannej etiologii. Zmiany skórne to szybko szerzące się, bolesne, niegojące się owrzodzenia z martwiczym dnem i wałowatym brzegiem.

Cel pracy. Opis dwóch chorych z piodermią zgorzelinową imitującą raka piersi i ich leczenia.

Opis przypadków. U dwóch pacjentek z podejrzeniem raka piersi po zabiegu usunięcia guzków powstały niegojące się i bolesne owrzodzenia. Mimo początkowo stwierdzanych w obrazie histopatologicznym zmian mastopatycznych weryfikowano rozpoznanie, a kolejne biopsje nie wykazały obecności zmian nowotworowych. W obu przypadkach niegojące się owrzodzenia potraktowano jako infekcyjne powikłanie pooperacyjne. Rozpoznanie piodermii zgorzelinowej ustalono na podstawie charakterystycznego wywiadu, obrazu klinicznego oraz badania histologicznego. W leczeniu zastosowano cyklosporynę w połączeniu z dapsonem oraz cyklosporynę z glikokortykosteroidami i uzyskano bardzo szybką poprawę stanu miejscowego oraz ustąpienie bólu.

Wnioski. Przedstawione przypadki ilustrują trudności diagnostyczne oraz rolę patergii w powstawaniu zmian w piodermii zgorzelinowej. Przebieg choroby i jej leczenie w obu przypadkach potwierdzają także nieskuteczność glikokortykosteroidów w monoterapii.

ABSTRACT

Introduction. Pyoderma gangrenosum is a rare dermatosis with unknown etiology. Painful and quickly spreading ulcerations with necrotic bottom and heaped wound edges are typical.

Objective. The aim of this study is to present patients with pyoderma gangrenosum which imitated breast cancer and their treatment.

Case report. Two women suspected of having breast cancer developed painful and non-healing ulceration after surgical excision of nodules. Although in histopathology mastopathic changes were described, the diagnosis was verified and subsequent biopsies showed no cancerous changes. Ulcerations were treated as an infectious surgery complication. The diagnosis of pyoderma gangrenosum was made on the basis of characteristic anamnesis, clinical features and histopathological exa-

mination. In the treatment cyclosporine with dapsone and cyclosporine with glucocorticosteroids were used and a very quick local response and pain relief were obtained.

Conclusions. The presented cases illustrate diagnostic difficulties and the role of the pathergy phenomenon in the development of pyoderma gangrenosum lesions. The course and treatment of the disease in both cases also reveal the ineffectiveness of monotherapy with glucocorticosteroids.

WPROWADZENIE

Mimo że piodermia zgorzelinowa (*pyoderma gangrenosum* - PG) została opisana w 1930 roku, do dzisiaj nie jest znany czynnik przyczynowy tego stosunkowo rzadkiego schorzenia [1]. Ze względu na częste korelacje z chorobami zapalnymi jelit, reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zapaleniem drobnych naczyń w obrazie histopatologicznym uważa się, że PG ma podłoże immunologiczne [2, 3]. Ten pogląd potwierdza także dobra odpowiedź na stosowane w terapii glikokortykosteroidy (GKS), dapson lub cyklosporynę A (CsA) [4-7].

Jednak, jak podkreśla wielu autorów, nie ma złoto tego środka w leczeniu tej dermatozy.

CEL PRACY

Przedstawienie dwóch przypadków pacjentek, u których po wykonanych zabiegach usunięcia guzków z powodu podejrzanego raka piersi powstało nieogójące się, bolesne owrzodzenie. Mimo początkowo stwierdzanych w obrazie histopatologicznym zmian mastopatycznych rozpoznanie zweryfikowano, wykonując kolejne biopsje, w których nie stwierdzono zmian nowotworowych. Celem niniejszej pracy jest analiza tych przypadków i ich leczenia.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek I.

U 62-letniej kobiety bez istotnej przeszłości chorobowej, w lutym 2013 roku, po biopsji guzka piersi prawej, wystąpiło szybko rozwijające się, bolesne owrzodzenie z wałowatymi brzegami. W badaniu histopatologicznym wykluczono proces nowotworowy. W leczeniu owrzodzenia, które potraktowano jako powikłanie po biopsji diagnostycznej, zastosowano antybiotykoterapię ogólną z miernym skutkiem. Dwa miesiące po zabiegu w okolicy podbrzusza lewego z małej zmiany przypominającej czyraka powstało kolejne bolesne owrzodzenie. Jednocześnie

pacjentka zaobserwowała na skórze obu podudzi wysiew pojedynczych, bolesnych, drobnych guzków z powierzchownym rozpadem (ryc. 1, 2). Podczas hospitalizacji w klinice autorów pobrano wycinki ze zmian na piersi i podudziach. Obraz histopatologiczny w obu wycinkach był podobny i nie wykluczał PG. W badaniu ultrasonograficznym (USG) piersi opisano utkanie tłuszczowo-gruczołowe, a obraz przemawiał za naciekiem zapalnym zlokalizowanym okołobrodawkowo. Wyniki badań dodatkowych, w tym morfologia krwi, enzymy wątrobowe, mocznik, kreatynina, stężenie glukozy, były prawidłowe. Początkowo w terapii zastosowano dapson w dawce 100 mg/dobę z prednizonem w dawce 40 mg/dobę i uzyskano znaczną poprawę stanu miejscowego. Terapię tę, w stopniowo zmniejszających się dawkach, stosowano przez 5 miesięcy - do uzyskania całkowitego wygojenia owrzodzeń. Dwa tygodnie po odstawieniu leków nastąpił nawrót choroby. W miejscu blizny w obrębie prawego sutka ponownie w czasie kilku dni powstało bolesne owrzodzenie. W trakcie kolejnej hospitalizacji włączono cyklosporynę A (CsA) w początkowej dawce 4 mg/kg m.c./dobę w połączeniu z prednizonem w dawce 40 mg/dobę. W leczeniu zewnętrznym zastosowano krem z azotanem srebra, a następnie krem zawierający GKS i antybiotyk. Po 14 dniach uzyskano całkowite wy-



Rycina 1. Owrzodzenie piersi prawej

Figure 1. Right breast ulceration



Rycina 2. Pojedyncze bolesne guzki z powierzchownym rozpadem na podudziu prawym

Figure 2. Single, painful nodules with superficial disintegration on the right calf



Rycina 3. Dwa niegojące się owrzodzenia w obrębie rozległej blizny obejmującej 2/3 podbrzusza

Figure 3. Two non-healing ulcers within extensive scarring covering 2/3 of the abdomen



Rycina 4. Owrzodzenie piersi lewej po biopsji

Figure 4. Ulceration of left breast after biopsy

gojenie zmiany chorobowej. Leczenie CsA w malejącej dawce, do 150 mg/dobę, kontynuowano przez 4 miesiące, prednizon odstawiono po miesiącu terapii. Od 2 miesięcy nie stwierdzono czynnych zmian skórnych.

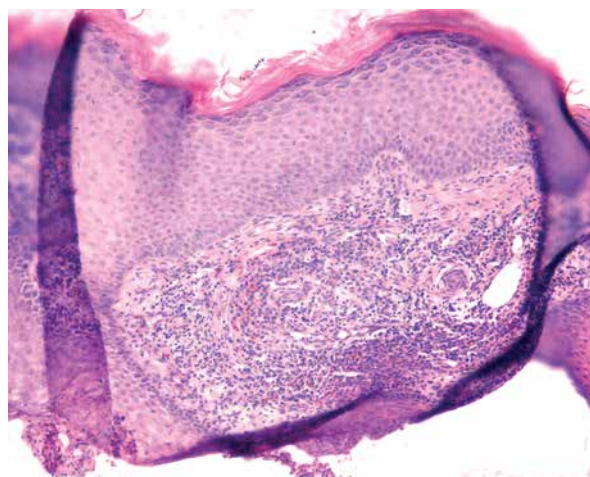
Przypadek 2.

Pacjentka 59-letnia bez istotnej przeszłości chorobowej została przyjęta do kliniki autorów w marcu 2009 roku z powodu dwóch niegojących się owrzodzeń o wymiarach 20 × 3 cm na bocznych stronach brzucha i rozległej blizny obejmującej 2/3 podbrzusza (ryc. 3.). Choroba rozpoczęła się w marcu 2001 roku, po histerektomii z powodu mięśniaków macicy. W 3. dniu po zabiegu z powodu niegojącej się rany włączono antybiotykoterapię ogólną, w 9. dniu chorą ponownie operowano z powodu niedrożności jelit. Po zabiegu w miejscu wcześniej niegojącej się rany powstało bolesne owrzodzenie z dnem pokrytym tkanką martwiczą. Od chwili zabiegu chora była wielokrotnie leczona w latach 2001–2005 na oddziałach chirurgicznych z powodu przewlekłego zakażenia w obrębie niegojącego się owrzodzenia i przepukliny jamy brzusznej. W listopadzie 2005 roku po raz pierwszy na oddziale dermatologicznym ustalono rozpoznanie PG i włączono do leczenia CsA w dawce 2 mg/kg m.c./dobę. Mimo ponad 13-miesięcznej terapii nie uzyskano wygojenia, a nawet na początku 2007 roku obserwowano gwałtowną progresję procesu chorobowego. Pacjentkę przyjęto na kolejny oddział dermatologiczny, do leczenia włączono metyloprednizolon (MP) w dawce 32 mg/dobę i odstawiono CsA. Uzyskano powolne, niecałkowite wygojenie owrzodzeń poprzez zastosowanie GKS w monoterapii przez ponad rok, stopniowo zmniejszając dawkę MP do 12 mg/dobę. W dniu przyjęcia na nasz oddział chora skarżyła się na znaczną bolesność owrzodzeń. W badaniach dodatkowych nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy. W terapii początkowo utrzymano MP w dawce 12 mg/dobę i włączono CsA w dawce 4 mg/kg m.c./dobę, zewnętrznie zastosowano początkowo krem z azotanem srebra, a następnie krem zawierający GKS z antybiotykiem. Ze względu na stwierdzoną osteoporozę stopniowo odstawiano GKS, zastępując je dapsonem w dawce 100 mg/dobę. Po 6 miesiącach terapii CsA, zmniejszając jej dawkę do 2,5 mg/kg m.c./dobę, i dapsonem uzyskano całkowite wygojenie owrzodzeń. Kolejny raz chora zgłosiła się na oddział dermatologiczny w styczniu 2014 roku z powodu owalnego, bolesnego i niegojącego się owrzodzenia piersi lewej z zapalnie nacieczonym, wałowatym brzegiem, o wymiarach 7 × 15 cm (ryc. 4). Owrzodzenie to powstało w listopadzie 2013 roku, po usunięciu guzka w tej lokalizacji. Obraz histopatologiczny nie wykluczył rozpoznania PG (ryc. 5).

Na podstawie wywiadu, przeszłości chorobowej i wyników badań histopatologicznych rozpoznano PG. W terapii zastosowano w odstępach 7-dniowych 80 mg MP domięśniowo oraz CsA w dawce 3 mg/kg m.c./dobę, uzyskując w 4. dobie ustąpienie dolegliwości bólowych. Po 14 dniach leczenia MP zastąpiono go dapsonem i utrzymano CsA. W 20. dniu terapii stwierdzono całkowite wygojenie owrzodzenia. Leczenie dapsonem w dawce od 100 mg do 50 mg było kontynuowane przez 5 miesięcy, a CsA w dawce podtrzymującej 1,5 mg/kg m.c./dobę przez 6 miesięcy. Od miesiąca nie stwierdza się wznowy procesu chorobowego.

OMÓWIENIE

Piodermia zgorzelinowa jest chorobą znaną od ponad 80 lat, mimo to nadal stwarza duże problemy diagnostyczne i terapeutyczne, co potwierdzają przedstawiane przez nas przypadki. U obu chorych obraz kliniczny zmian w obrębie piersi mógł sugerować proces nowotworowy, natomiast po weryfikacji histopatologicznej, na podstawie przebiegu, obrazu klinicznego oraz wywiadu chorobowego rozpoznano PG. Zmiany chorobowe pojawiły się w krótkim czasie po zabiegach chirurgicznych. Świadczyło to o występowaniu charakterystycznego dla PG zjawiska patergii, czyli powstaniu zmiany i jej szybkiego szerzenia się w miejscu urazu lub uszkodzenia skóry. Odczyn patergiczny, zwłaszcza w drugim przypadku, zwracał uwagę, gdyż liczne interwencje chirurgiczne odpowiadały za nawroty owrzodzeń. Obraz histopatologiczny PG jest niecharakterystyczny. Biopsja jest wykonywana głównie w celu wykluczenia innego niż PG procesu chorobowego [8]. W obu przypadkach w pierwszym etapie choroby rozpoznawano pooperacyjne zakażenie bakteryjne rany. Diagnozę tę wykluczał brak reakcji na ogólną antybiotykoterapię oraz szybki przebieg schorzenia. Co interesujące i rzadko spotykane, u naszych pacjentek występowały obok zmian na sutkach także inne owrzodzenia na skórze sugerujące PG. Odrębnym problemem była odpowiedź na zastosowane leczenie już po ustaleniu rozpoznania. W leczeniu PG nie ma złotego środka. Zwykle proponuje się terapię systemową połączoną z leczeniem miejscowym, stosując zewnętrznie m.in. GKS w połączeniu z antybiotykami, takrolimus, CsA, 10-procentową sulfasalazyne, azotan srebra, 1-procentowy kromoglikian sodowy [4, 7–11]. W terapii pierwszego rzutu wielu autorów proponuje GKS systemowe, prednizon w dawce 0,5–1,0 mg/kg m.c./dobę lub MP w dawce 0,8 mg/kg m.c./dobę doustnie, a w szybko postępującym procesie chorobowym pulsy MP po 500 mg dożylnie przez 3–5 dni. Leczenie GKS jest następnie kontynuowane np. prednizolonem w dawce 40–



Rycina 5. Wycinek z owrzodzenia piersi lewej. Widoczne fragmenty tkankowe z akantozą i ortokeratozą. W skórze właściwej miernie obfity, przewlekły naciek zapalny złożony w przewodzie z komórek jednojądrowych (głównie limfocytów i komórek plazmatycznych) z tendencją do gromadzenia się wokół naczyń

Figure 5. Sample from left breast ulceration. Visible tissue samples with acanthosis and orthokeratosis. The dermis – moderately abundant chronic inflammatory infiltration composed predominantly of mononuclear cells (mainly lymphocytes and plasma cells) tending to agglomerate around the blood vessels

60 mg dziennie przez około 5–6 miesięcy, po czym dawka jest stopniowo redukowana. Prystowsky i wsp. przedstawiają wyleczenie w 6 na 8 przypadków PG w czasie 5,5 miesiąca przy zastosowaniu ogólnie GKS w monoterapii [12]. Nasze wieloletnie doświadczenia terapii PG u kilkudziesięciu chorych, poparte przedstawionymi przypadkami, nie potwierdzają skuteczności monoterapii GKS, zwłaszcza w osiągnięciu wyleczenia lub uzyskaniu długotrwałej remisji. Cyklosporyna A stosowana jako lek pierwszego rzutu ma natomiast dużą skuteczność. U obu pacjentek osiągnięto remisję zmian skórnych dopiero po włączeniu do terapii ogólnej CsA. W piśmiennictwie lek ten stosowano w dawkach 3–10 mg/kg m.c./dobę. Zgodnie z doświadczeniami własnymi lek był skuteczny w dawkach 4–6 mg/kg m.c./dobę [13]. Proponowany przez większość autorów czas terapii CsA powinien wynosić około 12 miesięcy.

U przedstawionej 62-letniej chorej początkowo nie włączono do leczenia PG cyklosporyny A ze względu na nadciśnienie tętnicze. Podczas kolejnej hospitalizacji z powodu wznowy procesu chorobowego CsA była stosowana z dobrym efektem łącznie z lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze.

WNIOSKI

Przedstawiamy dwa przypadki PG objawiającej się owrzodzeniami w okolicy brodawki sutkowej. W obu przypadkach poza lokalizacją zmiany, która początkowo była diagnozowana jako rak piersi,

zwraca także uwagę rzadka, rozsiana postać choroby. Uważamy, potwierdzając nasze wcześniejsze spostrzeżenia, że najlepsze efekty w leczeniu PG, biorąc pod uwagę możliwości farmakologiczne, czyli dostępność leków na polskim rynku, osiąga się, stosując CsA łącznie z systemowymi GKS w średnich dawkach.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. **Brunsting L., Goeckerman W., O'Leary P.:** Pyoderma (ecthyma) gangrenosum. *Arch Dermatol* 1930, 22, 655-680.
2. **Duarte A., Noqueira A., Lisboa C., Azevedo F.:** Pyoderma gangrenosum - clinical, laboratory and therapeutic approaches. Review of 28 cases. *Dermatol Online J* 2009, 15, 3.
3. **Maj J., Hrynciewicz-Gwóźdź A., Jankowska-Konsur A., Plomer-Niezgoda E., Baran E.:** Piodermia zgorzelinowa - schorzenie interdyscyplinarne. Objawy, przebieg, leczenie. *Dermatol Klin* 2006, 8, 177-179.
4. **Gettler S., Rothe M., Grin C., Grant-Kels J.:** Optimal treatment of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4, 597-608.
5. **Galun E., Flugelman M., Rachmilewitz D.:** Pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis: successful treatment with methylprednisolone pulse therapy and dapson. *Am J Gastroenterol* 1986, 81, 988-999.
6. **Joshi A., Mamta A.:** Behcet's syndrome with pyoderma gangrenosum-like lesions treated successfully with dapson monotherapy. *J Dermatol* 2004, 31, 806-810.
7. **Ryan C., Amor K., Menter A.:** The use of cyclosporin in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol* 2010, 63, 949-972.
8. **Monk E., Shalita A., Siegel D.:** Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res* 2011, 63, 130-145.
9. **Su W., Schroeter A., Perry H., Powell F.:** Histopathologic and immunopathologic study of pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol* 1986, 13, 323-330.
10. **Chiba T., Isomura I., Suzuki A., Morita A.:** Topical tacrolimus therapy for pyoderma gangrenosum. *J Dermatol* 2005, 32, 199-203.
11. **Fonseka H., Ekanayake S., Dissanayake M.:** Two percent topical phenytoin sodium solution in treating pyoderma gangrenosum: a cohort study. *Int Wound J* 2010, 7, 519-523.
12. **Prystowsky J., Kahn S., Lazarus G.:** Present status of pyoderma gangrenosum: review of 21 cases. *Arch Dermatol* 1989, 125, 57-64.
13. **Jankowska-Konsur A., Maj J., Hrynciewicz-Gwóźdź A.:** Piodermia zgorzelinowa - badanie retrospektywne 30 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Dermatologii, Weneologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 2000-2010. *Przeegl Dermatol* 2012, 99, 10-15.

Otrzymano: 22 VII 2015 r.

Zaakceptowano: 22 IX 2015 r.