

壞疽性膿皮症之病例報告

劉晏孜¹ 邱瑩明² 林益卿¹

¹彰化基督教醫院 家庭醫學科

²彰化基督教醫院 過敏免疫風濕科

摘要

壞疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum) 是一種罕見的自體免疫疾病，常侵犯的部位以下肢脛骨前區為主，會造成潰瘍性的皮膚病灶，常與一些系統性疾病相關，例如發炎性腸病 (inflammatory bowel disease)、免疫相關性之關節炎、血液腫瘤疾病、肝炎、或後天免疫缺乏症候群 (AIDS) 等等。本文報告一名 29 歲女性，因左下肢潰瘍性傷口就醫，由於傷口巨大且具壞死組織，疑似併細菌感染，於是入院治療。根據此病人本身有潰瘍性大腸炎病史，加上臨床皮膚病灶之特徵，暫定診斷為壞疽性膿皮症，後經皮膚切片之病理報告確診。住院期間主要使用免疫調節劑 (Sulfasalazine) 及類固醇治療，另以抗生素控制次發性感染，約三週後傷口逐漸好轉、病情改善出院。針對此類有潰瘍性皮膚病灶病人，除了懷疑是否為常見之細菌感染外，也應該詳細詢問病人過去病史及發病經過，以免錯失及延誤病人的診斷及治療。

關鍵詞：壞疽性膿皮症 (Pyoderma gangrenosum)
潰瘍性結腸炎 (Ulcerative colitis)

前言

壞疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum) 是一種罕見的自體免疫疾病，目前病因不明，也稱為 phagedena geometrica, dermatitis gangrenosa 或 phagedenic pyoderma，常侵犯下肢脛骨前區為主，會造成潰瘍性的皮膚病灶，百分之五十與系統性疾病相關，例如發炎性腸病 (inflammatory bowel disease)、免疫相關性關節炎、血液腫瘤疾病、肝炎、或後天免疫缺乏症候群 (AIDS) 等等。其初始表現有時似感染性皮膚疾病，如櫛、膿疱、毛囊炎、蜂窩性組織炎、或壞死性筋膜炎等，但治療方式完全不同；此病需給予

免疫調節藥物及類固醇治療，而非抗生素或手術清創。因此身為第一線基層醫師的我們，應該對此病有更多認識，以免延誤治療。

病例報告

本案例為一 29 歲女性，主訴左側小腿具潰瘍性傷口約一週多。根據患者自述，約一年半前 (2007 年 1 月) 患者被診斷有潰瘍性大腸炎，於本院門診持續規則追蹤服藥至今。五個月前 (2008 年 7 月) 曾因頭暈複視住院診察治療，經診斷為右側顱內出血，疑似自體免疫性血管炎所致。患者於 2008 年 12 月 22 日至本院急診就診，自述約在就診當日一週多前，感覺到左踝局部

疼痛，但當下並無傷口或紅腫熱痛等現象，過了兩天之後產生一小顆癬狀物，患者便至住家附近的診所敷中草藥治療，但症狀並未好轉，又再過了兩天之後，患者左小腿外側開始產生水泡，隨後水泡破裂，有黃紅色分泌物流出，隨之開始出現皮膚潰爛的現象，且範圍逐漸擴大，伴隨有膿狀分泌物；就診日前兩天，在左小腿內側也出現了水泡，並出現發燒現象。患者單身從商，個人史顯示無抽菸喝酒習慣，過去病史有B型肝炎帶原。患者於急診時之生命徵象為：體溫38.1度、心跳98次/分、呼吸次數20次/分、血壓104/66 mmHg；心臟、肺部、腹部理學檢查均正常，四肢理學檢查發現左小腿外側有一約15公分x 6公分傷口，具壞死組織，內側有一約4公分x 4公分的水泡(圖一a,b)；檢驗報告結果如下：白血球4900/ μ L、嗜中性球79.2%、血色素7.9、肝腎功能皆在正常範圍內。因此患者在當天入院接受進一步檢查與治療。

綜合病人現在病史及患有潰瘍性大腸炎之病史，臨床臆測診斷為壞疽性膿皮症併細菌次發性感染，隨即會診皮膚科進行皮膚切片，切片結果顯示：皮膚組織有表皮內嗜中性球浸潤、膿瘍形成、及表皮棘層鬆解；真皮及真皮下層具嗜中性球、嗜酸性球浸潤之化膿型發炎反應，發炎區域內也可見急性壞死性血管炎(如圖2)，支持壞疽性膿皮症之診斷。

住院後，起初給予患者口服免疫調節劑(Sulfasalazine)治療，另以靜脈注射抗生素(ampicillin/sulbactam和clindamycin)控制次發性感染；但在住院第一週，患者外側傷口仍持續擴大至10公分x18公分，內側水泡也破裂，形成潰瘍性傷口約8公分x10公分(圖一c,d)，且表示傷口劇痛難耐，無明顯膿狀分泌物，其他檢驗報告結果如下：CRP: 2.68 mg/dL、ESR: 73 mm/hr、HLA-B27：陰性、Anti-neutrophil cytoplasmic Ab (P-ANCA)：1:40、傷口細菌培養：no growth、血液細菌培養：no growth。患者過去兩個月內之檢驗顯示：ANA: 1:40 (non-reactive)、anti-cardiolipin IgG/IgM: < 9.4(negative)。

因傷口擴大難以控制，故給予靜脈注射類

固醇(methylprednisolone)治療。在持續藥物治療及傷口照護約兩週後，患者外側傷口逐漸縮小至8公分x12公分，疼痛感也明顯好轉，內側傷口也有縮小情形；此外除了入院前兩天體溫較高(37.8度)，之後便無發燒情形；於是在第三週停止抗生素使用，並將類固醇轉換為口服prednisolone，追蹤檢驗報告顯示ESR:23 mm/hr，因臨床症狀好轉(圖一e,f)，患者順利在三週後出院。

之後患者規則回門診追蹤治療，左下肢壞疽性膿皮症之傷口漸漸好轉癒合(如圖三)，而且也沒有再發生新的病灶，但仍偶爾有血便情形，除了繼續以藥物治療潰瘍性大腸炎之外，也衛教患者在飲食上要以清淡、易消化為主，採高熱量、高蛋白原則，當有任何不適應盡速回診，保持心情愉快，減少各項壓力並適度休息，以達到更好的疾病控制。

討論

壞疽性膿皮症為無菌性嗜中性球發炎性皮膚病¹，其致病機轉不明，但從其病理表現推測可能為嗜中性球功能異常，另外，對皮膚、腸道、關節等處不正常的免疫反應和抗體交互作用也是病因推論之一；近來更有研究顯示，Chlamydia pneumoniae這種絕對性細胞內寄生蟲與壞疽性膿皮症的發生也有關係²。

壞疽性膿皮症發生族群以20~50歲女性居多³，統計發生率大約是每年每百萬約3-10人⁴。發生部位常在下肢脛骨前區，乳房、頭頸等部位也有病例報告。約五成合併有其他系統性疾病⁵，其中以潰瘍性大腸炎最常見，關節炎、單株性免疫球蛋白增高、骨髓增生症、聚會性痤瘡、惡性腫瘤等也是常見合併疾病。另外，也有報告顯示壞疽性膿皮症與HIV感染相關，大人和小孩都有相關案例報告，會陰部常是這類病人的好發部位^{6,7}。

此病的臨床表現特徵為反覆發生之劇痛皮膚潰瘍，伴隨黏液膿性分泌物或出血，壞疽性膿皮症主要可分成四大類型^{1,8}。第一類是潰瘍型壞疽性膿皮症，是最典型的表現，本案例中的病人即屬於此類；第二類是膿胞型，是一種不



a.



b.



c.



d.

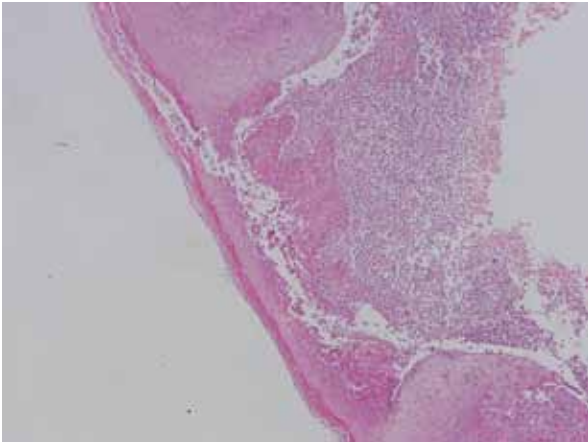


e.

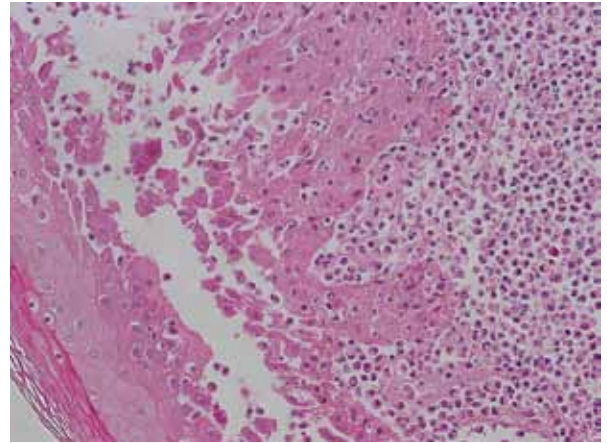


f.

圖一：a. 治療前，左小腿外側有一約 15 公分 x 6 公分傷口，具壞死組織。
 b. 治療前，左小腿內側有一約 4 公分 x 4 公分的水泡。
 c. 治療中第七天。僅使用免疫調節劑及抗生素治療後，傷口持續惡化。外側傷口擴大至 10 公分 x 18 公分。
 d. 治療中第七天。僅使用免疫調節劑及抗生素治療後，傷口持續惡化。內側水泡破裂，形成潰瘍性傷口約 8 公分 x 10 公分。
 e. 治療後第三週。使用靜脈注射類固醇及免疫調節劑後，傷口逐漸好轉。外側傷口縮小至 8 公分 x 12 公分。
 f. 治療後第三週。使用靜脈注射類固醇及免疫調節劑後，傷口逐漸好轉。內側傷口縮小至 4 公分 x 6 公分。



a.



b.

圖二：皮膚病理切片 a. 為 H&E 染色，放大 100 倍，b. 為 H&E 染色，放大至 400 倍。可見表皮內嗜中性球浸潤、表皮棘層鬆解；真皮及真皮下層具嗜中性球、嗜酸性球浸潤之化膿型發炎反應，發炎區域內也可見急性壞死性血管炎，屬於壞疽性膿皮症之典型病理反應。



a.



b.



c.



d.



e.



f.

圖三：出院後回診追蹤照片

a, b, c：外側傷口在出院後兩週、兩個月、九個月時之恢復情形。

d, e, f：內側傷口在出院後兩週、兩個月、九個月時之恢復情形。

完全型的表現，這一類病人的表現並不會由膿胞進展到潰瘍，伴同的症狀可能會有發炎性腸病惡化、關節痛、發燒等症狀⁶。第三類是水泡型，這一型常和骨髓增生症(如白血病)有關⁹，其表現一開始是表淺疼痛的水泡，接著會進展為表淺的潰瘍，這種進展表現讓某些作者認為水泡型壞疽性膿皮症與 *atypical Sweet's syndrome* 同為骨髓增生症中反應性皮膚表現。第四類是 *vegetative type*，這類型的病灶常為慢性和具有

侷限性，大部分這類型病人並沒有合併系統性疾病，最近也被稱為 *superficial granulomatous pyoderma*¹⁰。

壞疽性膿皮症的診斷一開始仰賴臨床症狀和過去病史，如同本案例中的病人入院後，經過仔細觀察病灶、疾病發展時序的詢問、過去病史收集，懷疑並非一般的皮膚感染症，進而安排皮膚切片，此病確診要靠病理切片報告，其表現為嗜中性球浸潤與血管炎反應^{11,12}。

並無檢驗工具可供確診，但臨床上仍須檢驗全血球、白血球分類(CBC/DC)，紅血球沉降速(ESR)，通常會發現有貧血、白血球增生、ESR升高等結果，爲了得知是否伴隨其他系統性疾病，也可檢驗肝腎功能、自體免疫抗體(如 anti-Ro/La antibody, ANCA, anti-phospholipid antibody, rheumatoid factor)，蛋白質電泳分析、甲狀腺功能等。診斷此病需要先排除其他可能疾病，需要鑑別診斷的疾病包括¹³：

- 一、血管阻塞型疾病，如一樣進展快速且會造成劇痛的鈣過敏症。
- 二、血管炎，例如韋格納氏肉芽腫、抗磷脂抗體症候群、Adamantiades-Behcet's Disease等。
- 三、癌症，例如在淋巴瘤或白血病的病人出現之皮膚病灶。
- 四、感染性疾病，例如會讓皮膚產生潰瘍的孢子絲菌病(Sporotrichosis)、丹毒症、壞疽、及梅毒末期產生的化膿性潰瘍。

五、藥物不良反應，例如 pustular drug reaction。

本案例患者的抽血報告中顯示：HLA-B27: 陰性、ANA：1:40 (non-reactive)、Anti-neutrophil cytoplasmic Ab (P-ANCA)：1:40(+)。臨床上，常以抗嗜中性球細胞質抗體(ANCA)來做血管炎的鑑別診斷，其中C-ANCA對於韋格納肉芽腫症(Wegener's granulomatosis)的專一性高達80～90%，而出現P-ANCA的疾病較多，其他相關疾病如下：

- 一、顯微多發性血管炎(Microscopic polyangiitis)：約有70%的病人會出現ANCA陽性。
- 二、Renal-limited vasculitis：原發性之免疫缺乏壞死性及半月狀腎絲球腎炎約有75~80%的機率呈現P-ANCA陽性。
- 三、Churg-Strauss 徵候群。
- 四、Anti-GBM antibody disease。
- 五、Drug-induced ANCA-associated vasculitis：大部分病人是P-ANCA陽性，可能造成的藥物有 Propylthiouracil、Hydralazine、Minocycline等。
- 六、自體免疫疾病相關性血管炎(Nonvasculitic rheumatic disorders)：紅斑性狼瘡、類風濕關節炎、硬皮症、反應性關節炎、抗磷脂

抗體症候群等等，大部分以P-ANCA陽性爲主。

七、Autoimmune gastrointestinal disorders：P-ANCA爲主，在慢性發炎性腸病(如潰瘍性大腸炎、克隆氏症)、原發型硬化性膽道炎等都有可能出現。

本案例患者P-ANCA呈現陽性，但屬於弱陽性，且臨床上並無腎炎或肺血管炎之症狀，例如血尿、蛋白尿、咳血等；患者之過去病史顯示具潰瘍性大腸炎，並無紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、硬皮症等自體免疫疾病；也並未服用可能導致P-ANCA陽性之藥物，如 Propylthiouracil、Hydralazine、Minocycline等；因此此病患之P-ANCA呈現陽性，推論與其潰瘍性大腸炎相關。

本案例患者之皮膚病理報告呈現嗜中性球浸潤之發炎反應(neutrophilic dermatosis)，neutrophilic dermatosis的定義爲皮膚病灶之組織學呈現表皮及真皮層強烈之發炎反應，主要由嗜中性球聚集而成，並且無感染情形。會造成Neutrophilic dermatosis的疾病除了壞疽性膿皮症之外，還包含Sweet's syndrome、全身性膿胞性乾癬、反應性關節炎、SAPHO症候群(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteomyelitis)、掌蹠膿胞病palmoplantar pustulosis、角層下膿胞性皮膚病(subcorneal pustular dermatosis)、Behcet's disease、嗜中性球汗腺炎(neutrophilic eccrine hidradenitis)、風濕性嗜中性球皮膚病(neutrophilic dermatosis associated with rheumatoid arthritis)等。

壞疽性膿皮症的治療方式包含傷口照護、局部治療、及系統性藥物治療等。傷口照護部分應使用濕敷療法¹⁴，利用無菌生理食鹽水及海藻片可有效達到疼痛緩解與減少異味的作用。另外針對一些較小且無次發性感染的病灶可局部使用高效度類固醇藥膏，也有研究報告顯示局部使用calcineurin inhibitors，例如tacrolimus或pimecrolimus也有幫助¹⁵。系統性藥物治療則包含類固醇、免疫抑制劑(如Cyclosporine A、磺胺類藥物等)、與生物製劑(如infliximab、etanercept)等藥物的使用。

此病常會慢性化，完全復原通常需要數個月的時間，其長期預後仍未知。醫師應針對曾經罹患過壞疽性膿皮症的病人給予適當的衛教，可以建議病人避免受傷；若病人因其他因素需要接受手術，則應該同時諮詢此病專科醫師進行術後相關治療；若是同時合併有克隆氏症 (Crohn's disease) 的病人，當接受腸造瘻術後應小心預防造瘻旁壞疽性膿皮症 (peristomal PG) 的產生。

因此，當我們對壞疽性膿皮症有了基本的了解後，將來針對此類有潰瘍性皮膚病灶病人，應詳細詢問過去病史及發病經過，以免錯失及延誤病人的診斷及治療。

參考文獻

1. Wollina U. Pyoderma gangrenosum-a review. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 19.
2. Sams HH, Mitchell WM, Stratton CW, King LE. Culture and immunohistochemical evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection in ulcerative pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 966-9.
3. Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow up. *Br J Dermatol* 1997; 137: 1000-5.
4. Powell F, Schroeter A, Su W, Perry H. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *QJM* 1985; 55: 173.
5. Prystowsky JH, Kahn SN, Lazarus GS. Present status of pyoderma gangrenosum: review of 21 cases. *Arch Dermatol* 1989; 125: 57.
6. O'Loughlin S, Perry HO. A diffuse pustular eruption associated with ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1061.
7. Clark HH, Cohen PR. Pyoderma gangrenosum in an HIV-infected patient. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 912-4.
8. Powell FC, Daniel Su W, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: Classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 395-409.
9. Ho KKL, Otridge B, Vandenberg E, Powell F. Pyoderma gangrenosum, polycythemia rubra vera, and the development of leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 804-8.
10. Wilson-Jones E, Winkelmann R. Superficial granulomatous pyoderma: a localized vegetative form of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 511-21.
11. Su W, Sctiroeter A, Perry H, Powell F. Histopathologic and immunopathologic study of pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol* 1986; 13: 323-30.
12. Crowson AN, Mihm Jr MC, Magro C. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 97.
13. Weenig RH, Davis MDP, Dahl PR, Su WPD. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *NEJM* 2002; 347: 1412-8.
14. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 149-58.
15. Wollina U, Hansel G, Koch A, Abdel-Naser MB. Topical pimecrolimus for skin disease other than atopic dermatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7: 1967-75.

Pyoderma Gangrenosum: A Case Report and Discussion

Yen-Tze Liu¹, Ying-Ming Chiu², and I-Ching Lin¹

¹*Department of Family Medicine, Changhua Christian Hospital;*

²*Department of Allergy, Immunology and Rheumatology, Changhua Christian Hospital*

Pyoderma gangrenosum is a rare autoimmune disease. It commonly occurs on the lower legs with preference for the pretibial area, causing ulcerative skin lesions. It is commonly associated with some systemic diseases, such as inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, hematological disease, malignancy, hepatitis, and acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Here, we present a 29-year-old woman who suffered from left leg ulcerative wounds with tissue necrosis. Considering her past history of ulcerative colitis and the characteristics of skin lesions, a tentative diagnosis of pyoderma gangrenosum was made. A skin biopsy later confirmed the diagnosis. After treatment with immunomodulator (Sulfasalazine) and steroids, and concurrent antibiotics for secondary infection, her wounds recovered 3 weeks later. The purpose of this article is to remind physicians of the importance of complete history taking in patients with such ulcerative wounds to avoid error or delay in diagnosis and treatment. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 137-143)