

PYODERMA GANGRENOSUM

PYODERMA GANGRENOSUM

GABRIELA RALUCA MIULESCU*, MARIA MAGDALENA CONSTANTIN**,***, **MIHAI CRISTIAN DUMITRAȘCU***,****, RĂZVAN-COSMIN PETCA***,*****, ANA MARIA ALEXANDRA STĂNESCU***, FLORICA ȘANDRU*,***

Rezumat

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 65 de ani, cu multiple comorbidități, care a dezvoltat o ulcerare ovalară, cu margini eritemato-violacee, cu baza necrotică, localizată la nivelul gambei stângi. Întrucât aceasta nu a răspuns la tratamentul cu dermatocorticoizi, și luând în considerare aspectul clinic, vârsta și antecedentele personale patologice, s-a ridicat suspiciunea clinică de pyoderma gangrenosum. S-a efectuat biopsie cutanată cu examen histopatologic, care a relevat: infiltrate neutrofilice cu aspect supurativ, fibroză, țesut de granulație; colorație PAS ce nu a evidențiat elemente micotice, susținându-se astfel diagnosticul de pyoderma gangrenosum. Tratamentul sistemic a constat în dapsonă și corticoterapie, cu evoluție favorabilă.

Pyoderma gangrenosum (PG) este o patologie cutanată ulcerativă, rară, cronică, caracterizată prin progresia rapidă a unui ulcer dureros, cu margini neregulate, violacee. Diagnosticul se stabilește atât prin examen histopatologic, cât și prin excluderea altor cauze de ulcerare cutanată. De asemenea, fenomenul de patergie precede deseori apariția leziunii.

Managementul unor astfel de pacienți este unul extrem de dificil, deoarece recăderile sunt frecvente, iar patologiile care se asociază numeroase.

Cuvinte cheie: pyoderma gangrenosum, boală Crohn, ulcerare, dapsona, corticosteroizi.

Summary

We present the case of a 65 years old man, with multiple comorbidities, who referred to our Dermatology Clinic for the evaluation, of an oval ulceration, with erythematous-violet margins, with necrotic base, located at the level of the left calf. Because the treatment with dermatocorticoids was ineffective, and considering the clinical appearance, age and personal history, the clinical suspicion of pyoderma gangrenosum has been raised. Skin biopsy was performed with histopathological examination, which revealed: suppurative neutrophilic infiltrate, fibrosis, granulation tissue; PAS staining that did not show a fungal element, thus supporting the diagnosis of pyoderma gangrenosum. Systemic treatment with dapsone and corticosteroids was initiated, with favorable evolution.

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare, chronic, ulcerative skin disease, characterized by rapid progression to a painful ulcer, with irregular, purple margins. The diagnosis is established by histopathological examination, perhaps by excluding other causes of skin ulceration. Also, the phenomenon of patergia precedes the appearance of the injury.

Managing such patients is extremely difficult, because they are common and care pathologies are associated with the number.

Keywords: pyoderma gangrenosum, Crohn's disease, ulceration, dapsone, corticosteroids.

Intrat în redacție: 04.11.2019

Acceptat: 07.12.2019

Received: 04.11.2019

Accepted: 07.12.2019

* Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic Universitar de Urgență „Elias”, București, România
Department of Dermatology, “Elias” University Emergency Hospital, Bucharest, Romania

** Clinica II Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina, București, România
Department of Dermatology II, Colentina Clinical Hospital, Bucharest, Romania

*** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România
“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

**** Clinica de Obstetrică și Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență, București, România
Department of Obstetrics and Gynecology, University Emergency Hospital, Bucharest, Romania

***** Clinica de Urologie, Spitalul Clinic „Prof. DR. Theodor Burghela”, București, România
Department of Urology, “Prof. Dr. Theodor Burghela” Clinical Hospital, Bucharest

Introducere

PG reprezintă o dermatoză neutrofilică rară, non-infecțioasă, recurentă, cu aspect morfologic distinct, și asociată, de cele mai multe ori, cu o patologie sistemică [1]. Există patru forme clinice de PG: ulcerativă, buloasă, pustuloasă, granulomatoasă superficială. Cel mai frecvent, această dermatoză debutează printr-o pustulă, localizată pe un fond eritemato-violaceu, printr-un nodul eritematos, sau printr-o bulă. În timp, această leziune evoluează într-o ulceratie cu margine necrotică, și cu baza purulentă sau vegetativă [2].

Conform unor studii, incidența a fost raportată la 3-10 cazuri la 1 milion de persoane, pe an. PG se poate manifesta la orice vârstă, însă cel mai frecvent apare la indivizi între 40 și 60 de ani. De asemenea, această patologie dermatologică este mai des întâlnită la femei [3-7].

Etiopatogeneza PG nu este pe deplin elucidată. În prezent, există mai multe teorii prin care această dermatoză s-ar produce. În primul rând, fiind o dermatoză neutrofilică, este recunoscut rolul disfuncției neutrofilelor în declanșarea bolii. Acest fapt este susținut și de răspunsul benefic al PG la agenți anti-neutrofilici, cum ar fi dapsona [8]. În al doilea rând, factorul genetic joacă un rol extrem de important: au fost raportate cazuri familiale de PG [9, 10]. Conform literaturii de specialitate, sindromul PAPA se manifestă prin: artrită piogenică sterilă, PG și acnee. Gena implicată în dezvoltarea acestui sindrom este localizată pe cromozomul 15q, gena PSTPIP1/CD2BP1 care codează proline/serina/proteina 1 care interacționează cu fosfatul treoninei. Se consideră că tocmai mutațiile din această genă sunt cele care declanșează și mențin procesul inflamator [11, 12]. După cum am menționat anterior, procesul inflamator, și anume asocierea cu boli inflamatorii sistemice (boală inflamatorie intestinală, artrită) este frecventă în cazul pacienților cu PG. Studiile demonstrează creșterea producției de citokine (IL-8, IL-23). Ca și în cazul dapsoniei, răspunsul terapeutic favorabil la terapii biologice (agenți anti-TNF- α), susține rolul TNF- α în etiologia bolii [8, 13, 14].

Diagnosticul PG este în primul rând unul de excludere, realizându-se diagnosticul diferențial cu alte ulceratii, întrucât aspectul clinic, examinările paraclinice și analizele de laborator

Introduction

PG is a rare, non-infectious, recurrent neutrophilic dermatosis with distinct morphological appearance, and most often associated with systemic pathology [1]. There are four clinical forms of PG: ulcerative, bullous, pustular, superficial granulomatous. Most commonly, this dermatosis begins with a pustule, located on an erythematous-purple background, through an erythematous node, or through a bubble. Over time, this lesion develops into an ulceration with a necrotic margin, and with a purulent or vegetative base [2].

According to some studies, the incidence was reported in 3-10 cases per 1 million people, per year. PG can occur at any age, but most commonly occurs in individuals between 40 and 60 years. Also, this dermatological pathology is more common in women [3-7].

The etiopathogenesis of PG is not fully elucidated. Currently, there are several theories by which this dermatosis would occur. First, being a neutrophilic dermatosis, the role of neutrophil dysfunction in triggering the disease is recognized. This fact is also supported by the beneficial response of PG to anti-neutrophilic agents, such as dapsone [8]. Second, the genetic factor plays an extremely important role: familial cases of PG have been reported [9, 10]. According to the literature, PAPA syndrome is manifested by: pyogenic arthritis, PG and acne. The gene involved in the development of this syndrome is located on chromosome 15q, the PSTPIP1 / CD2BP1 gene that encodes proline / serine / threonine phosphatase-interacting protein. It is considered that it is precisely the mutations in this gene that trigger and maintain the inflammatory process [11, 12]. As mentioned above, the inflammatory process, namely the association with systemic inflammatory diseases (inflammatory bowel disease, arthritis) is common in patients with PG. Studies show increased cytokine production (IL-8, IL-23). As with dapsone, the favorable therapeutic response to biological therapies (anti-TNF- α agents) supports the role of TNF- α in the etiology of the disease [8, 13, 14].

The diagnosis of PG is primarily one of exclusion, the differential diagnosis being made with other ulcerations, since the clinical aspect,

nu sunt specifice acestei dermatoze. Tocmai din această cauză, se recomandă efectuarea unei anamneze atente (fenomene de patergie în istoricul pacientului), examen obiectiv general (asocierea unor posibile patologii), biopsie cutanată și examen histopatologic [8].

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 65 de ani, cunoscut cu multiple comorbidități, care s-a prezentat în clinică noastră pentru o ulcerăție ovalară, dureroasă, localizată la nivelul gambei stângi, în evoluție de 4 luni. Tratamentul anterior prezentării în clinica noastră, cu dermatocorticoizi, nu a condus la ameliorarea leziunilor. Din istoricul pacientului, reținem: hipertensiune arterială grad II și dislipidemie mixtă. Antecedentele heredo-colaterale sunt ne semnificative. La domiciliu, pacientul urmează tratament cu statine și antihipertensiv.

În cadrul examenului obiectiv general, am observat obezitate grad I (IMC=31,5kg/m²).

Examenul cutanat local a evidențiat ulcerăție ovalară, cu detritusuri necrotice, ușoară epitelizare centrală, margini violacee, deprimare, neregulate, eritem perilezional, localizată la nivelul gambei stângi. (Fig. 1)

Analizele de laborator au fost în limite normale, cu excepția: dislipidemie mixtă (nivelurile colesterolului seric și trigliceridelor serice crescute), sindrom inflamator (VSH crescut, fibrinogen crescut, leucocitoza, neutrofilie). De asemenea, pentru a exclude alte cauze

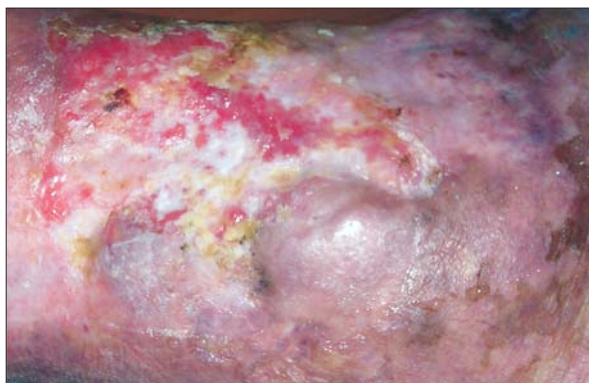


Figura 1. Ulcerăție ovalară, cu margini eritemato-violacee, elevate, localizată la nivelul gambei stângi
Figure 1. Oval ulceration, with erythematous-purple margins, elevated, located at the level of the left leg

the paraclinical examinations and the laboratory analyzes are not specific to this dermatosis. Precisely for this reason, it is recommended to perform a careful history (patergia phenomena in the patient's history), general objective examination (association of possible pathologies), skin biopsy and histopathological examination [8].

Case presentation

We present the case of a patient aged 65 years, known with multiple comorbidities, who presented in our clinic with an oval ulceration, painful, located at the level of the left leg, evolving for 4 months. Treatment, prior to presentation in our clinic, with dermatocorticoids did not lead to amelioration of the lesions. From the patient's history, we retain: hypertension grade II and mixed dyslipidemia. Hereditary-collateral history is insignificant. At home, the patient is receiving statin and antihypertensive treatment.

During the general objective examination, we observed obesity grade I (BMI = 31.5kg / m²).

Local skin examination revealed oval ulceration, with necrotic debris, mild central epithelialization, purple, depressed, irregular margins, perileional erythema, located at the level of the left leg. (Fig. 1)

Laboratory analyzes were within normal limits, except: mixed dyslipidemia (high serum cholesterol and triglyceride levels), inflammatory syndrome (increased VSH, increased fibrinogen, leukocytosis, neutrophilia). Also, to exclude other causes of ulceration, we performed neutrophil antibodies (to exclude granulomatous vasculitis), coagulation tests and antiphospholipid antibodies (to exclude an antiphospholipid syndrome), but all of these laboratory examinations were limited normal. At the same time, the patient did not have stigma due to venous insufficiency, and the arterial pulse was present, so we excluded venous, arterial or mixed ulcerations. We performed a bacteriological and mycological examination, with the antibiogram, respectively the antifungigram; bacterial / fungal colonies were not developed on the seeded culture media, thus excluding infectious ulcers. Radiological examination and abdominal-pelvic ultrasound were within normal limits.

ale ulcerăției, am efectuat anticorpi anticito-plasma neutrofile (pentru a exclude o vasculită granulomatoasă), teste de coagulare și anticorpi antifosfolipidici (pentru a exclude un sindrom antifosfolipidic), însă toate aceste examinări de laborator au fost în limite normale. Totodată, pacientul nu prezenta stigmatе de insuficiență venoasă cronică, iar pulsul arterial era prezent, deci am exclus ulcerățiile venoase, arteriale sau mixte. Am efectuat examen bacteriologic și micologic, cu antibiogramă, respectiv antifungigramă; pe mediile de cultură însă-mânțate nu s-au dezvoltat colonii bacteriene/fungice, excluzând astfel și ulcerățiile de natură infecțioasă. Examenul radiologic și ecografia abdomino-pelvină au fost în limite normale.

Având în vedere istoricul pacientului, aspectul clinic, evoluția și analize de laborator, s-a ridicat suspiciunea clinică de PG. S-a recoltat biopsie cutanată cu examen histopatologic, care a relevat: epiderm neregulat, cu invaginare infundibulară, hiperplazie epitelială, infiltrate neutrofilice cu aspect supurativ, fibroză, țesut de granulație; colorația PAS nu a evidențiat elemente micotice. (Fig. 2, Fig. 3). Examenul histopatologic a stabilit diagnosticul de PG.

Coroborând datele anamnestice, clinice și paraclinice s-a stabilit diagnosticul de PG.

Pentru a exclude o boală inflamatorie intestinală, s-a efectuat consult gastroenterologic, iar colonoscopia nu a relevat elemente patologice.

S-au evaluat starea generală a pacientului și severitatea leziunii, și au fost propuse urmă-

Considering the patient's history, clinical appearance, evolution and laboratory analysis, the clinical suspicion of PG was raised. Skin biopsy was collected and the histopathological examination revealed: irregular epidermis, with infundibular invagination, epithelial hyperplasia, suppurative-looking neutrophilic infiltrates, fibrosis, granulation tissue; PAS color did not reveal fungal elements. (Fig. 2, Fig. 3). The histopathological examination established the diagnosis of PG.

Corroborating the anamnestic, clinical and paraclinical data, the diagnosis of PG was established.

To exclude inflammatory bowel disease, a gastroenterological consultation was performed, and colonoscopy revealed no pathological elements.

The general condition of the patient and the severity of the lesion were evaluated, and the following therapeutic objectives were proposed: reducing the aberrant inflammatory response to promote ulcer healing (systemic / local control of the inflammatory process); minimizing the adverse effects of drugs, but also developing a long-term therapeutic strategy. Thus, during the hospitalization, systemic cortisone treatment with prednisolone 0.5 mg / kg body was initiated, slowly decreasing, associated with gastric protection, proton pump inhibitor (pantoprazole 20 mg/day). Given the normal level of serum reticulocytes and the normal activity of glucose-6 phosphate-dehydrogenase, dapsone 50 mg/day was associated. Locally, the lesion was

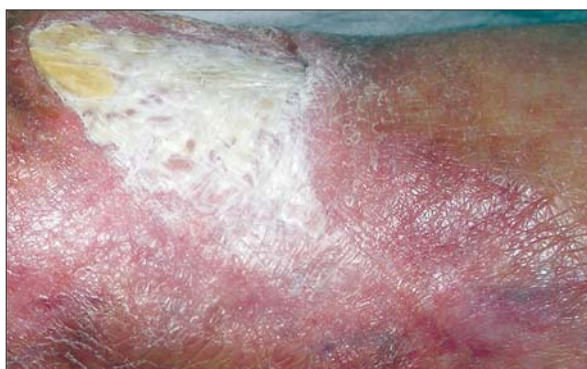


Figura 2. Ameliorarea semnificativă a aspectului leziunii
Figure 2. Significant improvement of the appearance of the lesion

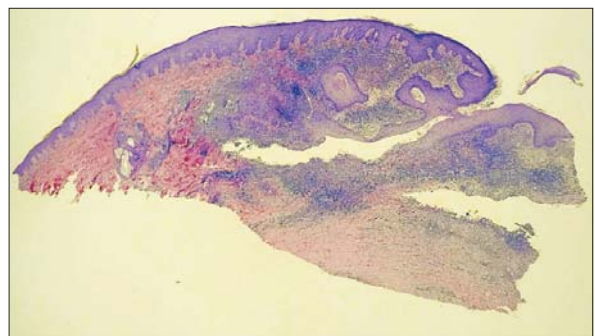


Figura 3. Epiderm neregulat, cu invaginare infundibulară;
hiperplazie epitelială
Figure 3. Irregular epidermis, with infundibular
invagination; epithelial hyperplasia

toarele obiective terapeutice: reducerea răspunsului inflamator aberant pentru a favoriza vindecarea ulcerului (controlul sistemic/local al procesului inflamator); minimizarea efectelor adverse ale medicamentelor, dar și elaborarea unei strategii terapeutice pe termen lung. Astfel, pe durata spitalizării, s-a inițiat tratament sistemic cortizonic cu prednison 0,5 mg/kg corp, cu scădere lentă, asociat cu protecție gastrică, inhibitor de pompă de protoni (pantoprazol 20 mg/zi). Având în vedere nivelul normal al reticulocitelor serice și activitatea normală a glucozo-6 fosfat-dehidrogenazei, s-a asociat dapsonă 50 mg/zi. Local, leziunea a fost dezinfectată cu acid boric soluție 2%, urmată de aplicarea alternativă a preparatelor: sulfadiazină de argint 1%, acid hialuronic 0,2%. Terapia a fost bine tolerată, iar tabloul clinic a fost ameliorat semnificativ.

Pacientul s-a prezentat la control, la o luna de la externare. Leziunea era ameliorată semnificativ, iar pacientul a negat simptomatologia (Fig. 2). Recomandarea a fost de continuare a corticoterapiei, în scădere conform schemei inițiale, și a dapsonei.

Discuții

În ceea ce privește tratamentul PG, acesta depinde de numărul și severitatea leziunilor. În cazurile ușoare de boală, se poate opta pentru: dermatocorticoizi sau corticosterozi administrați intralezional, inhibitori topici de calcineurină [15-17]. În schimb, în formele severe, cu leziuni severe și extinse, este necesară terapie sistemică: glucocorticoizi, ciclosporină, azatioprină, metotrexat, infliximab, dapsonă sau minociclină [8, 16, 18-20].

Diagnosticul PG reprezintă o provocare, deoarece, această dermatoză poate mima o serie de alte patologii. Nu există analize de laborator, elemente histopatologice specifice pentru PG, de aceea diagnosticul este unul de excludere. Diferențierea de ulcerul gambiere de etiologie vasculară primează: ulcer venos, ulcer arterial, ulcer mixt; vasculite: poliarterită nodoasă cutanată, poliangeită microscopică, vasculite granulomatoase. Totodată, PG poate mima ulcerul gambiere de etiologie infecțioasă: infecții bacteriene (ectima gangrenosum), infecții

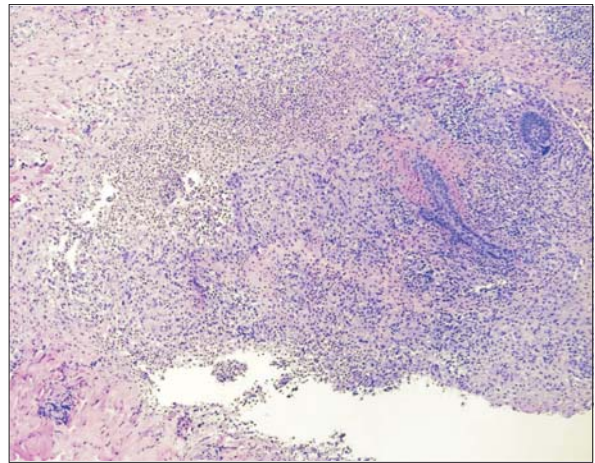


Figura 4. Infiltrate neutrofilice cu aspect supurativ; fibroză
Figure 4. Suppurative-looking neutrophilic infiltrates;
fibrosis

disinfected with boric acid 2% solution, followed by alternative application of the preparations: silver sulfadiazine 1%, hyaluronic acid 0.2%. The therapy was well tolerated and the clinical picture was significantly improved.

The patient presented to the control one month after discharge. The lesion was significantly improved and the patient denied the symptoms (Fig. 2). The recommendation was to continue corticosteroids, decreasing according to the initial scheme, and dapsone.

Discussions

Regarding the treatment of PG, it depends on the number and severity of the lesions. In mild cases, dermatocorticoids or corticosteroids administered intralesionally, topical calcineurin inhibitors [15-17] can be chosen. In contrast, in severe forms, with severe and extensive lesions, systemic therapy is required: glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine, methotrexate, infliximab, dapsone or minocycline [8, 16, 18-20].

PG diagnosis is a challenge, because this dermatosis can mimic a number of other pathologies. There are no laboratory tests, specific histopathological elements for PG, so the diagnosis is one of exclusion. Differentiation of the foot ulcers of vascular etiology primates: venous ulcer, arterial ulcer, mixed ulcer; vasculitis: cutaneous nodular polyarteritis, microscopic polyangiitis, granulomatous vasculitis. At the

micobacteriene, botriomicoză; infecții parazitare: leishmaniasis. Nu în ultimul rând, trebuie excluse și ulcere gambiere din cadrul neoplaziilor cutanate: CSC, CBC, limfom cutanat cu celule T/B; fasciita necrotizantă reprezintă un alt diagnostic diferențial [2, 21, 22].

PG se poate asocia cu o serie de alte patologii. Tocmai din această cauză, este importantă evaluarea completă, interdisciplinară a pacientului: anamneză, examen clinic, biopsie cutanată (țesut suficient în profunzime, pentru colorații speciale, culturi), evaluare gastroenterologică (colonoscopie, biopsie, radiografie, funcția hepatică), evaluare hematologică (hemoleucogramă, biopsie medulară în cazuri selecționate), teste serologice (electroforeza proteinelor serice, ANA, ANCA), radiografie toracică [2]. Conform unui studiu recent, cele mai frecvente patologii care se asociază cu PG sunt: bolile inflamatorii intestinale (boală Crohn, rectocolita ulcerohemoragică), artrită inflamatorie, neoplasme, leucemii [23]. De asemenea, se pare că pacienții peste 65 de ani, așa cum este și cazul pacientului nostru, au un risc mai mare de a asocia artrită inflamatorie, spondilită anchilozantă, neoplasme, comparativ cu pacienții tineri, care sunt diagnosticați frecvent cu boală inflamatorie intestinală [8, 24].

Concluzii

În concluzie, în fața unui pacient cu ulcerare gambieră, trebuie să luăm în considerare și diagnosticul de PG, deoarece, această patologie este subdiagnosticată într-o treime din cazuri. Totodată, există posibilitatea asocierii unei patologii. De aceea, este necesară, de multe ori, abordarea interdisciplinară a pacientului cu PG, în vederea stabilirii diagnosticului și tratamentului comorbidităților.

Având în vedere evoluția cronică și refractară a PG, urmărirea periodică și atentă a acestor pacienți reprezintă unul dintre obiectivele principale ale echipei medicale.

Bibliografie/Bibliography

1. Callen JP. Pyoderma gangrenosum and related disorders. *Dermatol Clin* 1990; 7: 1249-59.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Chapter 44 Morphea and Lichen Sclerosus . 3rd ed. Elsevier Saunders 2017; p.707-715.

same time, PG can mimic leg ulcers of infectious etiology: bacterial infections (ectima gangrenosum), mycobacterial infections, botriomycosis; parasitic infections: leishmaniasis. Last but not least, limb ulcers should be excluded from the skin neoplasms: CSC, CBC, cutaneous T / B cell lymphoma; necrotizing fasciitis is another differential diagnosis [2, 21, 22].

PG can be associated with a number of other pathologies. Precisely for this reason, it is important the complete, interdisciplinary evaluation of the patient: anamnesis, clinical examination, skin biopsy (tissue sufficiently deep, for special stains, cultures), gastroenterological evaluation (colonoscopy, biopsy, radiography, liver function), hematological evaluation (hemolothogram, bone marrow biopsy in selected cases), serological tests (serum protein electrophoresis, ANA, ANCA), chest radiography [2]. According to a recent study, the most common pathologies that are associated with PG are: inflammatory bowel disease (Crohn's disease, ulcer-hemorrhagic rectocolitis), inflammatory arthritis, neoplasms, leukemias [23]. It also seems that patients over 65 years, as is the case with our patient, they have a higher risk of associating inflammatory arthritis, ankylosing spondylitis, neoplasms, compared with young patients, who are frequently diagnosed with inflammatory bowel disease [8, 24].

Conclusions

In conclusion, in front of a patient with limb ulceration, we must also consider the diagnosis of PG, because, this pathology is underdiagnosed in one third of the cases. At the same time, there is the possibility to associate a pathology. Therefore, it is often necessary to interdisciplinary approach of the patient with PG, in order to establish the diagnosis and treatment of comorbidities.

Considering the chronic and refractory evolution of PG, the periodic and careful follow-up is one of the main goals of the medical team.

3. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, et al. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1008.
4. von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997; 137:1000.
5. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, et al. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:37.
6. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol* 2011; 165:1244.
7. Saracino A, Kelly R, Liew D, Chong A. Pyoderma gangrenosum requiring inpatient management: a report of 26 cases with follow up. *Australas J Dermatol* 2011; 52:218.
8. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13:191.
9. Alberts JH, Sams HH, Miller JL, King LE Jr. Familial ulcerative pyoderma gangrenosum: a report of 2 kindred. *Cutis* 2002; 69:427.
10. Khandpur S, Mehta S, Reddy BS. Pyoderma gangrenosum in two siblings: a familial predisposition. *Pediatr Dermatol* 2001; 18:308.
11. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002; 11:961.
12. Farasat S, Aksentijevich I, Toro JR. Autoinflammatory diseases: clinical and genetic advances. *Arch Dermatol* 2008; 144:392.
13. Guenova E, Teske A, Fehrenbacher B, et al. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol* 2011; 147:1203.
14. Oka M, Berking C, Nesbit M, et al. Interleukin-8 overexpression is present in pyoderma gangrenosum ulcers and leads to ulcer formation in human skin xenografts. *Lab Invest* 2000; 80:595.
15. Thomas KS, Ormerod AD, Craig FE, et al. Clinical outcomes and response of patients applying topical therapy for pyoderma gangrenosum: A prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75:940.
16. Prajapati V, Man J, Brassard A. Pyoderma gangrenosum: common pitfalls in management and a stepwise, evidence-based, therapeutic approach. *J Cutan Med Surg* 2009; 13 Suppl 1:S2.
17. Altieri M, Vaziri K, Orkin BA. Topical tacrolimus for parastomal pyoderma gangrenosum: a report of two cases. *Ostomy Wound Manage* 2010; 56:56.
18. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:273.
19. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 350:h2958.
20. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55:505.
21. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002; 347:1412.
22. Sanchez IM, Lowenstein S, Johnson KA, et al. Clinical Features of Neutrophilic Dermatitis Variants Resembling Necrotizing Fasciitis. *JAMA Dermatol* 2019; 155:79.
23. Ashchyan HJ, Butler DC, Nelson CA, et al. The Association of Age With Clinical Presentation and Comorbidities of Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatol* 2018; 154:409.
24. Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33:787.

Conflict de interes
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Mihai Cristian Dumitrașcu
Splaiul Independentei, nr. 169, Bucharest, Romania
E-mail: drdumitrascu@yahoo.com

Correspondance address: Mihai Cristian Dumitrașcu
Splaiul Independentei, no 169, Bucharest, Romania
E-mail: drdumitrascu@yahoo.com

