



Revisión

## Pioderma gangrenoso: terapias clásicas y emergentes

Felipe Soto Vilches<sup>a</sup> y Cristián Vera-Kellet<sup>b,\*</sup><sup>a</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile<sup>b</sup> Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de febrero de 2017

Aceptado el 22 de abril de 2017

On-line el 16 de junio de 2017

#### Palabras clave:

Pioderma gangrenoso

Tratamiento

Ciclosporina

Inhibidores del factor de necrosis tumoral

Corticosteroides

### R E S U M E N

El pioderma gangrenoso es una dermatosis ulceronecrotica que representa un desafío importante para el clínico no solo porque puede simular otras dermatosis, sino porque en general no responde a los tratamientos habituales. Durante el último año han surgido nuevos estudios acerca de la eficacia real de los tratamientos convencionales, tales como la ciclosporina y los glucocorticoides sistémicos. Estos estudios han demostrado que los tratamientos clásicos son comparables pero insuficientes como monoterapia. Han surgido nuevos tratamientos, como los agentes ahorradores de glucocorticoides, los inhibidores del factor de necrosis tumoral y la cirugía. Esta revisión es una puesta al día de la evidencia actual para el tratamiento del pioderma gangrenoso.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Pyoderma gangrenosum: Classic and emerging therapies

#### A B S T R A C T

Pyoderma gangrenosum is an ulceronecrotising dermatosis that represents a challenge for any clinician, not only for its ability to mimic other dermatoses but also for its lack of response to treatment. During the past year, there have been new studies about the efficacy of standard therapies, such as cyclosporine and systemic corticosteroids. These studies showed that classic treatment was comparable, but they are insufficient as monotherapy. That being said, new emerging therapies are becoming important, as the use of corticosteroid-sparing agents, tumour necrosis factor inhibitors or even surgery. This review updates the current evidence for the treatment of pyoderma gangrenosum.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Pyoderma gangrenosum

Treatment

Cyclosporine

Tumour necrosis factor inhibitors

Steroids

### Introducción

El pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis neutrofílica ulcerativa que afecta principalmente a pacientes desde los 25 a los 54 años, sin predilección por sexo<sup>1</sup>. Se manifiesta como un nódulo o una pústula estéril (fig. 1), que rápidamente progresa a una úlcera purulenta (fig. 2), con bordes irregulares, serpiginosos, edematosos, violáceos y socavados (fig. 3). La mayoría de las veces se acompaña de un dolor desproporcionado<sup>2</sup>.

El diagnóstico se basa en una clínica y unos hallazgos histopatológicos compatibles, y en el descarte de otras posibilidades

diagnósticas, dado que no existen actualmente hallazgos patognomónicos de esta enfermedad<sup>3</sup>. En la práctica clínica, la existencia de comorbilidades como la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, la gammapatía IgA o enfermedades malignas debe elevar la sospecha diagnóstica, dado que se pueden presentar hasta en un 70% de estos pacientes<sup>4</sup>.

El diagnóstico diferencial de estas lesiones se realiza con la granulomatosis de Wegener, la poliarteritis nudosa, el linfoma, la esporotricosis y el síndrome antifosfolípido, entre otros<sup>5</sup>.

La importancia de un adecuado tratamiento radica en que esta enfermedad posee una alta tasa de mortalidad, siendo 3 veces mayor a la de la población general<sup>6</sup>. Hasta un 30% de los afectados presenta el fenómeno de patergia, es decir, la aparición de lesiones en sitios que han recibido microtraumas (picaduras de insectos o pinchazos por aguja)<sup>4</sup>. Es por esta razón que está contraindicado el abordaje quirúrgico o el desbridamiento de las úlceras sin un

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristianverakellet@gmail.com (C. Vera-Kellet).



**Figura 1.** Pústulas estériles asociadas a costras de bordes irregulares.



**Figura 2.** Úlceras purulentas de bordes irregulares, serpiginosos y edematosos.



**Figura 3.** Úlcera de bordes socavados.

adecuado tratamiento inmunosupresor y la estabilización de las lesiones.

El objetivo de esta revisión es actualizar el conocimiento sobre las alternativas terapéuticas convencionales, y resaltar los hallazgos en tratamientos emergentes.

### Consideraciones generales

Antes del inicio del tratamiento de una úlcera en la que sospechemos un PG debemos descartar otras enfermedades que pudiesen simularlo, y la presencia de infección, puesto que los

tratamientos que utilizaremos irán principalmente enfocados a la inmunosupresión del paciente.

En caso de que exista alguna enfermedad de base asociada, parte del tratamiento incluye el abordaje de esta. Por ejemplo, un 20% de los PG están asociados a enfermedad inflamatoria intestinal<sup>6</sup>, y en estos casos debemos realizar el ajuste del tratamiento basal y, en ocasiones, asociarlo a agentes inmunosupresores, ya que la presencia de PG en estos pacientes incrementa su mortalidad hasta en un 70%<sup>6</sup>. En este escenario, se debe tener conocimiento de los tratamientos que resultan efectivos para ambas enfermedades cuando han sido refractarias a terapia de primera línea, como se ha demostrado con el infliximab, un inhibidor del factor de necrosis tumoral<sup>7</sup>.

### Tratamientos sistémicos

El principal objetivo en el tratamiento de los pacientes con PG consiste en mantener una adecuada inmunosupresión, y en este contexto son múltiples los fármacos que han sido probados, siendo los más utilizados la ciclosporina y los glucocorticoides sistémicos.

Durante la última década existió el concepto de que la ciclosporina debía ser el tratamiento de primera línea, dado que permitiría una inducción más rápida de la curación de las lesiones, incluso en aquellos pacientes refractarios a los glucocorticoides<sup>8,9</sup>. Fue con base en estos antecedentes que se llevó a cabo el *Study of treatments for pyoderma gangrenosum* (STOP-GAP), que consistió en un estudio ciego, aleatorizado y multicéntrico, en que se recogieron 121 pacientes con PG que fueron sometidos a tratamiento con 0,75 mg/kg/día de prednisolona oral o 4 mg/kg/día de ciclosporina oral, con exclusión de cualquier otro tratamiento coadyuvante<sup>10</sup>. Cabe señalar que la prednisolona tiene una equivalencia exacta con la prednisona, por lo que las dosis de prednisona en este estudio correspondían a 0,75 mg/kg/día de prednisona oral. A diferencia de lo postulado previamente, la velocidad de curación por día no difirió entre ambos grupos a las 6 semanas de seguimiento. Más importante aún, a los 6 meses de tratamiento solo un 47% de los pacientes de ambos grupos había alcanzado la curación completa de sus úlceras. Tampoco hubo diferencias en el número de recurrencias ni en el tiempo transcurrido hasta la aparición de estas. En relación con los efectos adversos descritos en el estudio STOP-GAP, la hiperglucemia, la diabetes de reciente comienzo y las infecciones graves (descritas en 6 de 53 pacientes) fueron más frecuentes en el grupo de prednisolona que en el de ciclosporina. Entre los efectos adversos más frecuentes en los pacientes que recibieron la ciclosporina destacó la disfunción renal (un tercio de los pacientes) y la hipertensión arterial (un sexto de estos)<sup>10</sup>. Todos estos resultados refuerzan la necesidad de tratar de encontrar nuevos tratamientos que sean superiores a los que hasta la fecha eran considerados el patrón oro.

Con frecuencia han sido utilizados otros tratamientos sistémicos, pero que carecen de estudios prospectivos, como es el caso de la azatioprina y el mofetil micofenolato. En un estudio retrospectivo multicéntrico alemán se analizaron 121 pacientes tratados por PG, de los cuales 28 recibieron azatioprina y 16 mofetil micofenolato, ambos grupos en asociación con glucocorticoides sistémicos. La tasa de respuesta inicial fue del 68% para azatioprina, siendo del 81% para el grupo de mofetil micofenolato<sup>11</sup>. En relación con los efectos adversos, no se registraron en el grupo tratado con mofetil micofenolato, mientras que en 8 de los 28 pacientes que utilizaron azatioprina sí se comunicaron algunos, entre ellos, elevación de enzimas hepáticas (2/28) y citopenias (1/28)<sup>11</sup>.

La doxiciclina ha sido utilizada por su efecto antiinflamatorio y antimicrobiano en diversas enfermedades dermatológicas. En Francia, en una revisión retrospectiva de 42 casos acumulados en 15 años, resultó ser el tratamiento más utilizado para el PG<sup>12</sup>. Se indicó en 23 pacientes con lesiones únicas o múltiples tanto como

monoterapia a dosis de 200 mg diarios como asociada a glucocorticoides tópicos. Los autores observaron una tasa de curación del 91%, encontrando tasas de recurrencias de un 40%, de las cuales un tercio fueron tratadas con un segundo ciclo de doxiciclina<sup>12</sup>.

El uso de metotrexato cuenta con variados casos o series de casos en la literatura médica<sup>11,13,14</sup>, aunque su utilización se limita al uso como agente coadyuvante en PG graves. En estos escenarios, permite ser un ahorrador de glucocorticoides. Además, dado que la célula predominante en la anatomía patológica es el neutrófilo, y que se ha planteado la existencia de una disfunción de los neutrófilos (mayor quimiotaxis e hiperreactividad), el hecho de que el metotrexato posea la capacidad de reducir la quimiotaxis neutrófila explica su posible utilidad en este trastorno<sup>3</sup>. Nuestro grupo previamente ha reportado la efectividad del metotrexato intralesional en el caso de un paciente con PG refractario a tratamientos orales<sup>15</sup>.

La dapsona, un antibiótico con un importante efecto antiinflamatorio derivado principalmente de su capacidad para inhibir la formación de especies reactivas del oxígeno y de disminuir las funciones citotóxicas y citopáticas de los neutrófilos, está poco reportada en las grandes series de PG, siendo mencionada solo de forma esporádica<sup>14,16,17</sup>. A pesar de esto, en una encuesta de expertos en Alemania, un 16% de ellos comunicaba su utilización<sup>18</sup>. Algunos autores<sup>17</sup> priorizan el uso de la dapsona sobre otros ahorradores de glucocorticoides por su conocida actividad antimicrobiana, acción de gran utilidad en un trastorno con una mortalidad de entre el 11 y el 17%, la mayor parte de las veces secundaria a sepsis<sup>6,19</sup>.

En PG crónicos y refractarios a los tratamientos convencionales se han empleado las gammaglobulinas intravenosas. Existen cerca de 25 pacientes reportados en la literatura médica, en los cuales resultaron ser efectivas para alcanzar la curación<sup>20-22</sup> tanto en esquemas de 0,5 a 1 g/kg/día durante 2 días como en esquemas de 0,4 g/kg/día durante 5 días. Sin embargo, también existen casos refractarios incluso a 2 ciclos de gammaglobulina a dosis de 2 g/kg por ciclo. Las reacciones adversas a tener en cuenta incluyen anafilaxia, especialmente en los individuos con deficiencia de IgA, meningitis aséptica y cefalea<sup>23</sup>.

### Tratamientos biológicos

El infliximab, un anticuerpo monoclonal anti-*tumor necrosis factor* (TNF, «factor de necrosis tumoral»)  $\alpha$ , es el único biológico que cuenta con un estudio aleatorizado controlado, en 30 pacientes con PG. En este, se evaluó como objetivo primario la mejoría clínica a las 2 semanas de tratamiento, siendo infliximab (5 mg/kg) superior a placebo (tasas de respuesta del 46 frente al 6%). En aquellos pacientes en que no hubo mejoría a las 2 semanas se ofreció continuar con un estudio abierto de infliximab, alcanzando tasas de mejoría del 69% a las 6 semanas de seguimiento<sup>24</sup>. Hubo 2 reportes de efectos adversos serios en este estudio, una insuficiencia cardíaca congestiva en un hombre de 67 años, que fue resuelta, y una muerte a los 7 días de la infusión de infliximab por septicemia en una mujer de 76 años que previamente había recibido metotrexato y prednisolona.

El etanercept es otro anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$ ; fue evaluado de forma retrospectiva para el tratamiento de 11 úlceras en 7 pacientes con PG<sup>25</sup>. Todos los pacientes respondieron bien a dosis de 25 a 50 mg 2 veces por semana, con curación de 8 de las 11 úlceras en 12,5 semanas, mientras que las otras 3 presentaron una marcada reducción del tamaño en 8 a 18 semanas. El etanercept no ha demostrado ser superior a placebo para el tratamiento de la enfermedad de Crohn<sup>26</sup>. Dada la alta frecuencia de asociación del PG con la enfermedad de Crohn, se debe indagar el antecedente para la selección de un tratamiento más adecuado para estos pacientes.

El adalimumab, un anticuerpo anti-TNF- $\alpha$  completamente humanizado, presenta múltiples comunicaciones de casos con efectividad en PG graves en los que habían fracasado otros tratamientos inmunosupresores, incluso frente al uso de infliximab<sup>27,28</sup>. Una ventaja sobre el uso de infliximab es la menor formación de anticuerpos neutralizantes (12 frente a 75%)<sup>28</sup>.

El certolizumab pegol, un fragmento Fab de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNF- $\alpha$ , presentó una respuesta completa en un paciente con PG grave y diseminado, asociado a enfermedad de Crohn grave y refractario a tratamiento previo con glucocorticoides y tacrolimus, y contraindicación a otros anti-TNF<sup>29</sup>. En este paciente fue posible retirar los glucocorticoides y reducir las dosis de tacrolimus, sin recurrencia del cuadro.

### Tratamientos locales

Los tratamientos locales son una alternativa en pacientes con enfermedad localizada en estadios iniciales, en los cuales el tamaño de la úlcera es pequeño, y sobre todo en aquellos casos en los que se busca evitar el tratamiento inmunosupresor debido a la presencia de infecciones u otras comorbilidades frecuentemente presentes en estos pacientes. No obstante, debe recalarse que estos tratamientos locales deberán ser complementados inmediatamente con tratamiento sistémico en aquellos casos en los que haya progresión de las lesiones a estructuras adyacentes o exposición de tendones o músculos, o en aquellos pacientes en los que encontremos alguna comorbilidad que se beneficiaría de tratamiento sistémico.

#### *Tratamiento local como monoterapia en enfermedad localizada*

Si bien existen múltiples reportes de casos de diferentes fármacos tópicos, solo los glucocorticoides tópicos e intralesionales y el tacrolimus tópico poseen estudios prospectivos y series de casos para avalar su recomendación<sup>30</sup>.

En un estudio prospectivo se comparó la eficacia del clobetasol tópico al 0,05% frente al tacrolimus en orabase al 0,3% (en la mayoría de los países, el tacrolimus se encuentra disponible en ungüento al 0,1 y 0,03%) en PG periestomal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. El tacrolimus fue superior como monoterapia, logrando no solo una curación completa en un mayor porcentaje de pacientes, sino también en un menor tiempo (5,1 frente a 6,5 semanas). Asimismo, logró un mayor porcentaje de cierre en úlceras mayores de 2 cm<sup>31</sup>.

En una revisión realizada por Le Cleach et al.<sup>30</sup>, se analizaron los casos y series de casos en que se usaron glucocorticoides locales (clobetasol en la mayoría de los casos) frente a tacrolimus (0,1 a 0,3 en esquema de una vez al día); si bien no se pudieron establecer diferencias estadísticas, los tiempos de curación promedio para los glucocorticoides fueron de 9,8 semanas, mientras que en el grupo de tacrolimus fueron de 5,8 semanas. Un hallazgo importante fue que los niveles de tacrolimus, que estuvieron disponibles para 14 de los 26 pacientes, nunca alcanzaron dosis plasmáticas terapéuticas.

Otro tratamiento utilizado también de forma tópica son las gasas impregnadas en la formulación de tacrolimus intravenoso. En un estudio prospectivo, no aleatorizado, con 4 pacientes, se utilizó tacrolimus para uso intravenoso (50 mg/ml) y se diluyó a razón de 1:1 con suero fisiológico; esto se impregnó en una gasa y se aplicó directamente sobre la úlcera de pioderma, cubriéndose con apósitos transparentes. Se alcanzó una curación completa en 3 de los 4 pacientes, en un promedio de 3 meses y medio; el cuarto paciente presentaba múltiples lesiones, de las que la mayoría cerraron, y una alcanzó el 80% de reducción<sup>32</sup>.



### Tratamiento local como complemento a tratamiento sistémico

En situaciones en que el tratamiento sistémico ha sido insuficiente para la curación del PG o frente a la dificultad de lograr inactivar la enfermedad de base, se han ensayado diversas modalidades terapéuticas.

El tratamiento tópico con tacrolimus al 0,3% demostró ser útil en una serie de 6 pacientes en los que la terapia sistémica con prednisona o ciclosporina había fracasado en alcanzar el cierre completo de las úlceras de PG periestomal<sup>31</sup>.

En relación con los apósitos, en una serie de 20 pacientes con PG periestomales, los autores concluyeron que el tratamiento local de la herida solo tenía un pequeño impacto sobre la tasa de curación<sup>33</sup>. De todas formas, antes de indicar algún apósito en una úlcera de PG se debe tener en cuenta su carácter exudativo y la posibilidad de una infección secundaria de la herida, especialmente en pacientes en tratamiento inmunosupresor<sup>34</sup>. En este sentido, el uso de apósitos oclusivos como los hidrocoloides debe reservarse para aquellos casos en que la úlcera esté estable y sin sospecha de infección.

### Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del PG está sometido a controversia dada la presencia de patergia en cerca del 30% de los pacientes<sup>4</sup>, y por ende, está contraindicado en pacientes con enfermedad activa o en ausencia de inmunosupresión. No obstante, las tasas de curación de los tratamientos convencionales no alcanzan el 50% a los 6 meses de tratamiento<sup>10</sup>. Es por este motivo que algunos clínicos se han replanteado su empleo bajo un adecuado tratamiento médico.

En una revisión sistemática sobre el tratamiento quirúrgico del PG, se evaluaron 115 pacientes, de los cuales un 46% se sometió a injerto de piel parcial, un 30% a tratamiento de presión negativa más injerto de piel parcial, y un 10% a tratamiento de presión negativa aislada. Los sujetos se encontraban bajo terapia inmunosupresora, principalmente glucocorticoides sistémicos (93%). Se encontró una mejoría en el 73% de los pacientes, y en ninguno de ellos se reportó fenómeno de patergia, ni en el sitio receptor ni en el sitio donante<sup>17</sup>.

En una serie de casos de 15 pacientes con PG en terapia inmunosupresora, se observó una curación dentro del primer mes en 10 de los 15 pacientes, en donde 9 de los cuales curaron sin recurrencias. De los 5 restantes, 4 presentaron una mejoría superior al 90%, mientras que el quinto paciente, nunca presentó una mejoría superior al 30% pese al tratamiento concomitante con infliximab y metilprednisona. Todos estos pacientes fueron sometidos a terapia de presión negativa durante una semana, seguido luego de injerto de piel parcial, que posteriormente fue asegurado durante 3 a 5 días de terapia de presión negativa. No hubo patergia en el sitio receptor ni donante, al igual que lo reportado en la revisión sistemática<sup>35</sup>.

En relación con el tratamiento quirúrgico del PG periestomal en particular, en una revisión de la Clínica Mayo, de 44 pacientes con esta afección, el 93% de ellos asociados a enfermedad inflamatoria intestinal, se describió el cierre o reubicación de las ostomías realizadas. Como era de esperar, aquellas reubicaciones o revisiones quirúrgicas realizadas bajo tratamiento médico inmunosupresor presentaron tasas más bajas de recurrencia (3 de 9 pacientes) respecto a aquellas en que se realizó sin tratamiento médico (6 de 9 pacientes). La tasa de recurrencia fue de 0 en el grupo de cierre de ostomía, siendo este realizado bajo tratamiento inmunosupresor en 4 de los 5 pacientes<sup>36</sup>. Esto subraya la importancia de un adecuado tratamiento inmunosupresor cuando haya necesidad de abordaje quirúrgico, incluso en el subgrupo de pioderma en asociación con enfermedad inflamatoria intestinal; al igual que en revisiones anteriores<sup>37</sup>, se enfatiza en priorizar el cierre de las ostomías por encima de la reubicación de estas.

### Discusión

A un siglo de su descripción por primera vez, por Brocq en 1916, el PG sigue siendo un trastorno de difícil tratamiento, sin un algoritmo terapéutico que pueda ser universalmente adoptado. Pero a diferencia de lo que ocurría una década atrás, en que nuestras indicaciones estaban basadas en la experiencia de casos aislados o de pequeñas series, han surgido estudios prospectivos que han permitido evaluar la validez de antiguos mitos. Hoy, gracias al estudio STOP-GAP<sup>10</sup>, sabemos que nuestra elección entre glucocorticoides sistémicos o ciclosporina se fundamentará en la presencia de comorbilidades o factores de riesgo del enfermo, y no en la búsqueda de una respuesta más rápida o un mayor éxito con el tratamiento. Sabemos también que seguramente la monoterapia médica será insuficiente en la mitad de los casos, y que los tratamientos combinados, así como el uso de ahorradores de corticoides serán necesarios (mofetil micofenolato, azatioprina, metotrexato).

En relación con los nuevos tratamientos emergentes, es de esperar en el futuro más estudios prospectivos y aleatorizados que comparen, por ejemplo, la eficacia del infliximab frente a la ciclosporina o los glucocorticoides.

Finalmente, en relación con la indicación de cirugía en PG estable, pero con resolución incompleta, son necesarios más estudios, pero el injerto de piel parcial asociado al tratamiento de presión negativa parece ser una alternativa en casos seleccionados, siempre a cargo de un equipo multidisciplinario con experiencia en el abordaje de PG.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: Classification and management. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:392–5.
- Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: Clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*. 2004;43:790–800.
- Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: A comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13:191–211.
- 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;165:1244–50.
- Nguyen KH, Miller JJ, Helm KF. Case reports and a review of the literature on ulcers mimicking pyoderma gangrenosum. *Int J Dermatol*. 2003;42:84–94.
- Langan SM, Groves RW, Card TR, Gulliford MC. Incidence, mortality, and disease associations of pyoderma gangrenosum in the United Kingdom: A retrospective cohort study. *J Invest Dermatol*. 2012;132:2166–70.
- Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1821–6.
- Vidal D, Puig L, Gilaberte M, Alomar A. Review of 26 cases of classical pyoderma gangrenosum: Clinical and therapeutic features. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:146–52.
- Friedman S, Marion JF, Scherl E, Rubin PH, Present DH. Intravenous cyclosporine in refractory pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:1–7.
- Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, Mitchell E, Greenlaw N, Norrie J, 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.
- Herberger K, Dissemond J, Hohaus K, Schaller J, Anastasiadou Z, Augustin M. Treatment of pyoderma gangrenosum - Retrospective multicenter analysis of 121 patients. *Br J Dermatol*. 2016;175:1070–2.
- Anuset D, Reguiat Z, Perceau G, Colomb M, Durlach A, Bernard P. Caractéristiques cliniques et traitement du pyoderma gangrenosum dans la Marne. *Ann Dermatol Venerol*. 2016;143:108–17.
- Teitel AD. Treatment of pyoderma gangrenosum with methotrexate. *Cutis*. 1996;57:326–8.
- 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;53:273–83.
- Del Puerto C, Navarrete-Dechent CP, Carrasco-Zuber JE, Vera-Kellet C. Intraleisional methotrexate as an adjuvant treatment for pyoderma gangrenosum: A case report. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83:277.

16. Adişen E, Erduran F, Güler MA. Pyoderma gangrenosum: A report of 27 patients. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016;15:148–54.
17. Pichler M, Thuile T, Gatscher B, Deluca J, Larcher L, Holzer M, et al. Systematic review of surgical treatment of pyoderma gangrenosum with negative pressure wound therapy or skin grafting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:e61–7.
18. Al Ghazal P, Dissemond J. Therapy of pyoderma gangrenosum in Germany: Results of a survey among wound experts. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13:317–24.
19. Cabalag MS, Wasiak J, Lim SW, Raiola FB. Inpatient management of pyoderma gangrenosum. *Ann Plast Surg*. 2015;74:354–60.
20. De Zwaan SE, Iland HJ, Damian DL. Treatment of refractory pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin. *Australas J Dermatol*. 2009;50:56–9.
21. Kreuter A, Reich-Schupke S, Stucker M, Altmeyer P, Gambichler T. Intravenous immunoglobulin for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2008;158:856–7.
22. Cafardi J, Sami N. Intravenous immunoglobulin as salvage therapy in refractory pyoderma gangrenosum: Report of a case and review of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2014;6:239–44.
23. Patel F, Fitzmaurice S, Duong C, He Y, Fergus J, Raychaudhuri SP, et al. Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum: A comprehensive review. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:525–31.
24. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006;55:505–9.
25. Charles CA, Leon A, Banta MR, Kirsner RS. Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: A brief series. *Int J Dermatol*. 2007;46:1095–9.
26. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2001;121:1088–94.
27. Reddick CL, Singh MN, Chalmers RJ. Successful treatment of superficial pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa with adalimumab. *Dermatol Online J*. 2010;16:15.
28. Hinterberger L, Muller CS, Vogt T, Pfohler C. Adalimumab: A treatment option for pyoderma gangrenosum after failure of systemic standard therapies. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2012;2:6.
29. Hurabielle C, Schneider P, Baudry C, Bagot M, Allez M, Viguier M. Certolizumab pegol - A new therapeutic option for refractory disseminated pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *J Dermatolog Treat*. 2016;27:67–9.
30. Le Cleach L, Moguelet P, Perrin P, Chosidow O. Is topical monotherapy effective for localized pyoderma gangrenosum? *Arch Dermatol*. 2011;147:101–3.
31. Lyon CC, Stapleton M, Smith AJ, Mendelsohn S, Beck MH, Griffiths CE. Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat*. 2001;12:13–7.
32. Azizan NZ, Gangaram HB, Hussein SH. A novel therapy for the treatment of pyoderma gangrenosum. *Med J Malaysia*. 2008;63:51–4.
33. Sheldon DG, Sawchuk LL, Kozarek RA, Thirlby RC. Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum: Diagnostic implications and management. *Arch Surg*. 2000;135:564–9.
34. Goodarzi H, Sivamani RK, Garcia MS, Wehrli LN, Craven H, Ono Y, et al. Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012;1:194–9.
35. Pichler M, Larcher L, Holzer M, Exler G, Thuile T, Gatscher B, et al. Surgical treatment of pyoderma gangrenosum with negative pressure wound therapy and split thickness skin grafting under adequate immunosuppression is a valuable treatment option: Case series of 15 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:760–5.
36. Barbosa NS, Tolkachjov SN, Rokea A, Davis MD, Camilleri MJ, McEvoy MT, et al. Clinical features, causes, treatments, and outcomes of peristomal pyoderma gangrenosum (PPG) in 44 patients: The Mayo Clinic experience, 1996 through 2013. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:931–9.
37. Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *JAMA*. 2000;284:1546–8.