

Características clínicas e histopatológicas de pioderma gangrenoso en dos hospitales de Medellín, Colombia. Serie de casos

Clinical and histopathological characteristics of pyoderma gangrenosum in two hospitals in Medellín, Colombia. Case series

María Catalina Cuéllar,* Elsa Bibiana Peña Zúñiga,‡ Ana María Mejía,§ Ángela Londoño||

Palabras clave:

Pioderma gangrenoso, biopsia, neutrofílica, tratamiento.

Key words:

Gangrenous pyoderma, biopsy, neutrophilic, treatment.

RESUMEN

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica cuyo diagnóstico puede constituir un reto en la práctica clínica. Se describen las características clínicas e histológicas de siete casos de pioderma gangrenoso diagnosticados en dos centros hospitalarios de Medellín, Colombia. Las características clínicas concuerdan con lo descrito en la literatura, y en la biopsia, puede ser de utilidad la extensión del infiltrado neutrofílico para considerar el diagnóstico con respecto a otros.

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum is a neutrophilic dermatosis; its diagnosis can be a challenge in clinical practice. We describe the clinical and histological characteristics of seven cases of gangrenous disease diagnosed in two hospitals in Medellín, Colombia. The clinical characteristics agree with those described in the literature, and in the biopsy, the extension of the neutrophilic infiltrate for the diagnosis may be useful.

INTRODUCCIÓN

El pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis neutrofílica infrecuente que genera importante morbilidad y puede estar asociada con enfermedades sistémicas como la enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos hematológicos o enfermedades autoinmunes.¹ El diagnóstico de esta condición representa un reto, ya que suele manifestarse clínicamente con úlceras cutáneas, las cuales son comunes a muchas otras entidades de diferentes etiologías como la enfermedad vascular periférica, tumores, infecciones, vasculopatías y diferentes enfermedades inflamatorias.¹

La utilidad de la biopsia de piel es controvertida; se considera que puede realizarse para excluir otras posibles causas de las lesiones, pero no para establecer un diagnóstico preciso.^{1,2} Por lo anterior, es fundamental analizar los aspectos clínicos de los pacientes y correlacionarlos con los hallazgos histológicos, buscando características o asociaciones

que permitan lograr un enfoque diagnóstico adecuado.

En Colombia se han publicado reportes de caso que han destacado aspectos clínicos³⁻⁶ y terapéuticos;^{7,8} sin embargo, ésta es la primera serie de casos que incluye tanto las características clínicas como los hallazgos histológicos de los pacientes. En este estudio se tomaron los casos diagnosticados de PG en dos centros hospitalarios de Medellín entre los años 2014 y 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las bases de datos de los servicios de dermatología de dos centros hospitalarios de la ciudad de Medellín, buscando los casos de PG diagnosticados desde el año 2014 hasta el primer trimestre de 2017. Se hizo una revisión de la historia clínica de cada paciente, donde se incluyó la presentación clínica, la localización de las lesiones, el tiempo de evolución, la asociación con enfermedades sistémicas, la presencia de pa-

* Dermatóloga, Dermatopatóloga de la Universidad Pontificia Bolivariana.
‡ Dermatóloga, Dermatopatóloga de la Universidad CES.
§ Dermatóloga del Hospital General de Medellín.
|| Dermatóloga de la Universidad CES.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Recibido:
21/Marzo/2018.
Aceptado:
07/Diciembre/2018.



tergia, la realización de cultivos para descartar etiología infecciosa, los laboratorios solicitados a cada paciente, los tratamientos instaurados y la respuesta a ellos. Posteriormente, se revisaron las láminas de patología de todos los casos, incluyendo tinciones de rutina con hematoxilina-eosina y tinciones especiales. La revisión de las biopsias fue realizada por una dermatopatóloga y una becaria de dermatopatología, primero de manera separada y luego, a través de la socialización, se llegó a un consenso en los hallazgos. En las biopsias se identificó la composición y densidad del infiltrado; además, se midió la distancia entre el borde de la úlcera y la zona más distante donde se observaban neutrófilos; a este valor se le dio el nombre de «radio de infiltrado neutrofílico». También se definió la presencia de vasculitis (neutrofílica o linfocítica si se observó necrosis fibrinoide de la pared vascular), granulomas, abscesos y cambios epidérmicos.

RESULTADOS

Se encontraron 13 pacientes con diagnóstico de pioderma gangrenoso en el periodo de estudio. Después de la revisión de la historia clínica y las biopsias de piel, se excluyeron seis casos por considerarse que podrían no corresponder a este diagnóstico. Uno de ellos mejoró en forma espontánea y en la biopsia de piel se documentó la presencia de material extraño con reacción granulomatosa asociada. El segundo caso se trataba de un paciente en quien se sospechaba, además de pioderma gangrenoso, leishmaniasis cutánea, pero no regresó a los controles programados, por lo cual no se pudo descartar esta enfermedad. El tercer caso correspondía a un paciente con antecedente de osteomielitis crónica cuyas úlceras cutáneas mejoraron de manera espontánea y no tenían las características clínicas del pioderma gangrenoso. Un cuarto caso excluido fue el de un habitante de la calle, consumidor de sustancias psicoactivas, con úlceras que en la clínica sugerían PG, pero en las biopsias presentaban con predominancia infiltrado plasmocitario, lo cual generaba dudas respecto al diagnóstico. El quinto caso mostraba en la patología vasculitis con infiltrado inflamatorio predominantemente eosinofílico, lo que no es compatible con PG. El sexto caso evidenciaba alteraciones significativas en la pletismografía arterial.

Los siete pacientes incluidos tenían entre 40 y 71 años, con un promedio de edad de 56 años; sólo un caso fue de sexo masculino. Tres de los pacientes (43%) cursaban con enfermedades asociadas en forma clásica

con pioderma gangrenoso; uno de ellos tenía enfermedad inflamatoria intestinal, otro síndrome mielodisplásico y otro, antecedente de artritis reumatoide. Todos los pacientes presentaron la forma ulcerativa de PG; seis tuvieron compromiso de los miembros inferiores, una en tronco; un caso tuvo lesiones faciales y otro en glúteo y antebrazos, además del compromiso en piernas. El fenómeno de patergia se documentó en tres casos (43%) en donde había historia de traumas menores previos al establecimiento de las lesiones.

A seis de los siete pacientes se les realizó perfil inmunológico completo con anticuerpos antinucleares y anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos para descartar una posible etiología autoinmune. Cinco pacientes fueron evaluados con Doppler de miembros inferiores para descartar enfermedad vascular; las dos pacientes a quienes no se les realizó correspondían a las que tenían un compromiso predominante fuera de los miembros inferiores. A todos los casos se les realizaron pruebas microbiológicas (Gram y directo de secreción y cultivo) para descartar causas infecciosas. A dos pacientes se les hizo una colonoscopia para descartar enfermedad inflamatoria intestinal; todos los casos fueron evaluados con hemogramas y pruebas de función hepática y renal en forma seriada para vigilar los posibles efectos adversos de la terapia inmunosupresora.

Con respecto a los tratamientos instaurados, todos los pacientes recibieron prednisolona; dos de ellas mejoraron sólo con este medicamento, dos requirieron el uso de ciclosporina concomitante, uno mejoró con el aumento de la dosis de metotrexato asociado con los esteroides sistémicos y otras dos requirieron más de dos medicamentos. Una de ellas recibió prednisona, azatioprina, colchicina, dapsona y, finalmente, adalimumab, con el cual se logró el control de la enfermedad.

Todos los pacientes tuvieron biopsia de piel (*Tabla 1*), en la que se observó la presencia de infiltrado inflamatorio con neutrófilos en un radio entre 1.5 a 5.0 mm desde el borde de las úlceras (*Figura 1*). Dos biopsias tenían abscesos francos; en tres casos predominaron los linfocitos más que los neutrófilos en el infiltrado; dos casos estaban asociados con vasculitis leucocitoclástica y uno con vasculitis linfocítica.

En un caso se demostró la presencia de granulomas y en otro, de células gigantes multinucleadas ocasionales. Entre los cambios epidérmicos asociados, el más frecuente fue la espongirosis, que se encontró en todos los casos, seguida por la exocitosis de neutrófilos, acantosis y dermatitis de interfase vacuolar focal, en ese orden.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

Caso	Presentación clínica	Laboratorios	Histopatología	Comorbilidad	Tratamiento
1	Mujer, 50 años. Úlcera de bordes socavados, indurados, con eritema y edema periférico, localizada en el dorso nasal y la pierna derecha	ANA, ENA, c-ANCA, p-ANCA, anticuerpos antifosfolípidos, examen directo y cultivo para bacterias negativos	Úlcera hasta el tejido celular subcutáneo, hiperplasia epidérmica, espongiosis, exocitosis de neutrófilos y linfocitos, focos de vacuolización de la capa basal; en la dermis, vasculitis linfocítica, histiocitos y PMN con leucocitoclasia en un radio de 1.8 mm	Ninguna	Prednisolona, con mejoría
2	Mujer, 55 años, úlcera de bordes socavados, de 13 x 13 cm, en la región distal de la pierna izquierda, con exposición del músculo. Dos úlceras adyacentes, de similares características y más pequeñas	Dúplex venoso, gammagrafía arterial de MMII y colonoscopia normales. ANA, anticuerpos antifosfolípidos, ENA, examen directo y cultivo negativos	Úlcera hasta el tejido celular subcutáneo; en epidermis, espongiosis y exocitosis de neutrófilos, y en la dermis, infiltrado neutrofilico denso con radio de 3.5 mm y abscesos en el borde de la lesión; además, con histiocitos, plasmocitos y linfocitos. Sin vasculitis ni granulomas. PM negativas	Ninguna	Mejoría inicial con infiltraciones; luego, sin respuesta a prednisolona. Se adicionaron azatioprina, dapsona y colchicina, sin mejoría, por lo que se inició adalimumab, con mejoría
3	Mujer, 55 años, dos úlceras en los miembros inferiores; la de mayor tamaño, de 7 x 6 cm en la cara lateral de la pierna izquierda, y otra, en la pierna derecha, con bordes violáceos, socavados e irregulares	ANA, ANCA, anticuerpos antifosfolípidos, examen directo y cultivo negativos. Dúplex venoso normal	Úlcera hasta el tejido celular subcutáneo; en la epidermis, espongiosis y exocitosis de neutrófilos, y en la dermis, infiltrado inflamatorio mixto, con moderada cantidad de neutrófilos; además, histiocitos, plasmocitos, linfocitos y eosinófilos. Radio de los neutrófilos de 3.6 mm. Sin vasculitis ni granulomas. PM, ZN y ZNM negativos	Ninguna	Prednisolona y ciclosporina, con mejoría
4	Mujer, 56 años, úlcera de 1.5 cm en el maléolo externo derecho, con bordes violáceos y socavados	Examen directo y cultivo negativos, Dúplex normal	Úlcera hasta el tejido celular subcutáneo, hiperplasia epidérmica, espongiosis y daño vacuolar focal de la basal. En la dermis, edema endotelial e infiltrado inflamatorio neutrofilico denso, con radio de 1.5 mm, abscesos en el borde de la úlcera; además, linfocitos, histiocitos y plasmocitos. No vasculitis ni granulomas	Síndrome mielodisplásico y liposarcoma	Prednisolona y ciclosporina, con mejoría
5	Mujer, 71 años, úlcera en flanco izquierdo de bordes socavados, violáceos, con fondo limpio, de 10 x 25 cm	ANCA, anticuerpos antifosfolípidos, directo y cultivo negativo. Colonoscopia positiva para enfermedad inflamatoria intestinal activa	Úlcera hasta la dermis profunda. Hiperplasia epidérmica, espongiosis, exocitosis de PMN y vacuolización basal focal, con infiltrado intenso y difuso con neutrófilos en un radio de 5 mm; abscesos y vasculitis leucocitoclástica	Enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes	Metilprednisolona, azatioprina y sulfasalazina; posteriormente, se cambió la metilprednisolona por prednisolona, con mejoría
6	Mujer, 40 años. Cuatro úlceras: la mayor de 5 x 6 cm de diámetro, en la pierna izquierda; otra de 6 x 0.7 cm de profundidad en el dorso del pie izquierdo; otra de 2.5 cm en el maléolo interno derecho, y la menor, de 0.8 cm, en el dorso del pie derecho. Bordes bien definidos	Dúplex arterial normal, ANA, ENA y ANCA negativos. Ácido úrico normal. KOH negativo	Úlcera, hiperplasia epidérmica, espongiosis, exocitosis de PMN y linfocitos. En la dermis, infiltrado con linfocitos, histiocitos, plasmocitos y neutrófilos en un radio de 2.4 mm. No vasculitis ni granulomas	Ninguna	Prednisolona, con mejoría

Continúa Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

Caso	Presentación clínica	Laboratorios	Histopatología	Comorbilidad	Tratamiento
7	Hombre, de 65 años. Primero, una úlcera en el glúteo derecho después de la aplicación IM de un medicamento. Luego, úlcera en el antebrazo derecho de 10 x 4 cm con exposición de músculo, y en la región pretibial derecha, úlcera de 6 x 4 cm con exposición ósea	ANA, ANCA, crioglobulinas, complemento, estudio de hepatitis B y C, VDRL, PCR para micobacterias y cultivos para aerobios negativos. Pletismografía arterial, MslS estenosis al flujo de la arteria poplítea derecha, con disminución leve del flujo infrapoplíteo y arterias tibiales sin estenosis adicionales, que no explicaban el resto de lesiones	Úlceras profundas con compromiso del tejido celular subcutáneo, presencia de infiltrado inflamatorio mixto en los bordes de las mismas, compuesto por linfocitos, histiocitos, neutrófilos y algunas células gigantes multinucleadas. Neutrófilos en un radio de 2 mm. No se encontró vasculitis ni microorganismos	Artritis reumatoide (AR), DM insulino-requiere, hipotiroidismo	Prednisolona y aumento de la dosis de metotrexato que venía recibiendo por AR

PM = plata metenamina, ZN = Ziehl Neelsen, ZNM = Ziehl Neelsen modificado.

DISCUSIÓN

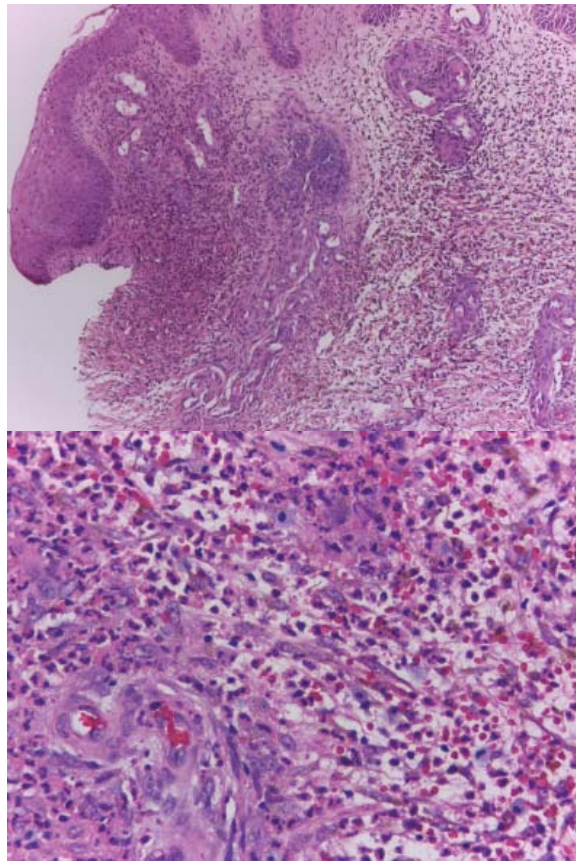


Figura 1. Biopsia de la paciente 2. Úlcera con presencia de neutrófilos que forman una colección en el borde y se extienden a más de 2 mm de la solución de continuidad epidérmica, sin vasculitis (Hematoxilina-eosina 10x y 40x).

El PG es una dermatosis neutrofílica infrecuente que en un inicio se presenta con pústulas estériles, nódulos o placas dolorosas que crecen y se ulceran, con característicos bordes violáceos, socavados y zonas de eritema circundante.⁹ La fisiopatología de la enfermedad es desconocida, pero se cree que tiene que ver con alteraciones de la quimiotaxis y actividad de los neutrófilos y de la inmunidad innata.^{9,10} Se ha encontrado asociación del PG con enfermedades sistémicas reumatológicas, enfermedad inflamatoria intestinal y alteraciones hematológicas como gammopatías monoclonales IgA, leucemia mielógena aguda y mielodisplasia.¹⁰

Las series de casos han reportado un promedio de edad al inicio de la enfermedad de entre 42 y 62 años,¹¹⁻¹⁶ rango dentro del cual se encuentra el promedio de edad de este estudio, que fue de 56 años. La predilección por el sexo femenino¹¹⁻¹⁴ y el compromiso predominante en los miembros inferiores^{2,11,13,14,16-18} concuerda con lo encontrado en la literatura. Todas las pacientes de este trabajo presentaron la forma clásica o ulcerativa de PG, que constituye la forma publicada con mayor frecuencia.^{2,15-17} El fenómeno de patergia se encontró en tres casos (43%), lo cual es consistente con lo publicado en la literatura, donde se informan frecuencias de entre 27 y 62%.^{2,12,17,18} Tres pacientes (43%) fueron diagnosticadas con enfermedades sistémicas clásicamente asociadas a PG, frecuencia compatible con las observadas en series de casos previas, que oscilan entre 36 y 78%.^{12-14,16-18}

Para este estudio no se tuvieron en cuenta seis de los 13 casos evaluados porque tuvieron hallazgos clínicos o histológicos que pudieron sugerir una etiología diferente a pioderma gangrenoso. En el PG, los hallazgos en la biopsia de piel no son patognomónicos. Depen-

diendo del tiempo de evolución de la enfermedad, se pueden encontrar diferentes características. En lesiones tempranas se observa inflamación supurativa profunda, foliculocéntrica, con densos infiltrados neutrofílicos y vasculitis leucocitoclástica; luego, predomina el infiltrado inflamatorio mixto con predominio de neutrófilos y ulceración epidérmica.⁹

En los pacientes estudiados se encontró ulceración en todos los casos, con compromiso inflamatorio hasta el tejido celular subcutáneo en seis de ellos y presencia de vacuolización focal en la capa basal en dos casos.

El infiltrado inflamatorio predominantemente neutrofílico se observó en cuatro pacientes, mientras que en los tres restantes, los linfocitos fueron más numerosos, lo cual podría atribuirse a un estadio más crónico de las lesiones.¹⁰ Estos datos concuerdan con lo ya reportado, como en una serie de 103 casos donde los hallazgos sugestivos de PG en la biopsia, definidos por un infiltrado neutrofílico importante, sólo estuvieron presentes en 7% de los pacientes.¹¹ Además de las células descritas, en algunas biopsias se encontraron eosinófilos y plasmocitos como componentes del infiltrado, siendo este hallazgo poco mencionado en la literatura.

En una paciente se evidenciaron granulomas asociados con infiltrado inflamatorio linfohistiocitario de manera predominante, con menor cantidad de polimorfonucleares neutrofílicos y, además, vasculitis linfocítica. Otro caso tuvo algunas células gigantes dispersas. Está bien documentada la presencia de células gigantes multinucleadas y granulomas en el PG, sobre todo en la forma superficial y en las lesiones asociadas con la enfermedad de Crohn.¹⁹ Ninguno de los dos casos con células gigantes multinucleadas en las biopsias tuvieron las características clínicas ni histológicas de la variante superficial, ni se asociaron a enfermedad inflamatoria intestinal, pero uno de ellos sí tenía el antecedente de artritis reumatoide.

El hallazgo de vasculitis en las biopsias de PG es variable, pero algunas series de casos han informado frecuencias de entre 27 y 62%.¹³⁻¹⁶ Además del caso ya mencionado con vasculitis linfocítica, otros dos presentaron vasculitis leucocitoclástica y correspondieron a las pacientes que tenían comorbilidades relacionadas con el PG (enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome mielodisplásico). Adicionalmente, tres de los cuatro casos con infiltrado neutrofílico denso correspondieron a formas de la enfermedad que requirieron múltiples tratamientos:

uno de ellos recibió terapia biológica (adalimumab) y otro, pulsos de metilprednisolona.

Una característica que no se ha investigado antes es la medición de la extensión del infiltrado neutrofílico (radio) desde donde inicia la pérdida de continuidad epidérmica hacia la periferia. Teniendo en cuenta que en todas las úlceras, independientemente de su etiología, pueden encontrarse neutrófilos, observar la presencia de este tipo de células en zonas alejadas del lecho podría estar a favor del diagnóstico de PG. Sin embargo, para confirmar esta asociación, se deberían hacer estudios que comparen la extensión de los neutrófilos desde el borde de las úlceras en pacientes con PG y aquéllos con otro tipo de úlceras. Además, se observó que los casos con mayor radio del infiltrado de neutrófilos correspondieron a los pacientes con lesiones de mayor tamaño.

Cinco de los siete pacientes requirieron manejo con dos o más inmunosupresores, lo que demuestra que el PG es una condición que puede ser difícil de controlar con monoterapia y concuerda con lo descrito en la literatura.^{11,12,20}

CONCLUSIONES

El reto de diagnosticar pioderma gangrenoso implica descartar otras causas de ulceración, muchas veces con necesidad de manejo hospitalario, numerosos exámenes de laboratorio y múltiples tratamientos. En esta serie de casos, se describieron las características de los pacientes diagnosticados con la enfermedad en dos hospitales de Medellín, y fueron compatibles con la literatura previa el predominio del sexo femenino, la localización principal en los miembros inferiores y las úlceras como principal forma de presentación. Adicionalmente, se dieron las bases para nuevos estudios que busquen confirmar la asociación entre los diferentes hallazgos histológicos y las características clínicas de los pacientes, lo cual puede mejorar la utilidad diagnóstica de las biopsias de piel en esta patología.

Correspondencia:

Elsa Bibiana Peña

Carrera 25 Núm. 10-40 apto 1907, Medellín.

Teléfono: 57- 3017879789

E-mail: bibip222@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Hadi A, Lebwohl M. Clinical features of pyoderma gangrenosum and current diagnostic trends. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 64: 950-954.
2. Bhat RM, Nandakishore B, Sequeira FF, Sukumar D, Kamath GH, Martis J et al. Pyoderma gangrenosum: an Indian perspective. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 36: 242-247.
3. Jaimes-López N, Molina V, Arroyave JE, Vásquez LA, Ruiz AC, Castaño R et al. Development of pyoderma gangrenosum during therapy with infliximab. *J Dermatol Case Rep*. 2009; 3 (2): 20-23.
4. Cañas CA, Durán CE, Bravo JC, Castaño DE, Tobón GJ. Leg ulcers in the antiphospholipid syndrome may be considered as a form of pyoderma gangrenosum and they respond favorably to treatment with immunosuppression and anticoagulation. *Rheumatol Int*. 2010; 30 (9): 1253-1257.
5. Cadavid M, Palacios CP, Molina AL, Gómez LM, Restrepo R. Pioderma gangrenoso: reporte de caso. *MEDICINA U.P.B*. 2012; 31 (1): 59-62.
6. Severiche DF, Velandia O, Saldarriaga EL. Pioderma gangrenoso como síndrome paraneoplásico de un tumor tipo Phyllodes Borderline. *Acta Med Colomb*. 2014; 39: 207-210.
7. Moreno LH, Arrunátegui A. Pioderma gangrenoso tratado con rifampicina. *Colombia Médica* [Internet]. 2008 [Consultado: 15 de abril de 2017]; 39 (2). Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/574/921>
8. Segura Charry JS, Jaimes DA, Londoño JD. Pioderma gangrenoso refractario: utilidad de la terapia combinada. Enfoque en beneficio de la terapia hiperbárica en su tratamiento. *Rev Colomb Reumatol*. 2013; 20: 171-176.
9. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum. A comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2012; 13: 191-211.
10. Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: 691-698.
11. 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: 1244-1250.
12. 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: 218-221.
13. Pereira N, Brites MM, Gonçalo M, Tellechea O, Figueiredo A. Pyoderma gangrenosum—a review of 24 cases observed over 10 years. *Int J Dermatol*. 2013; 52 (8): 938-945.
14. López de Maturana LD, Amaro BP, Aranibar DL, Segovia GL. Pioderma gangrenoso: experiencia clínica en 11 pacientes. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2001 [citado 20 de junio de 2016]; 129 (9): 1044-1050. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872001000900010>.
15. Mlika RB, Riahi I, Fenniche S, Mokni M, Dhaoui MR, Dess N et al. Pyoderma gangrenosum: a report of 21 cases. *Int J Dermatol*. 2002; 41: 65-68.
16. Ye MJ, Ye JM. Pyoderma gangrenosum: a review of clinical features and outcomes of 23 cases requiring inpatient management. *Dermatol Res Pract*. 2014; 2014: 461467.
17. Von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol*. 1997; 137 (6): 1000-1005.
18. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med*. 1985; 55 (217): 173-186.
19. Sanders S, Tahan SR, Kwan T, Magro CM. Giant cells in pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol*. 2001; 28 (2): 97-100.
20. Baranska-Rybak W, Kakol M, Naesstrom M, Komorowska O, Sokolowska-Wojdylo M, Roszkiewicz J. A retrospective study of 12 cases of pyoderma gangrenosum: why we should avoid surgical intervention and what therapy to apply. *Am Surg*. 2011; 12: 1644-1649.