



PRESENTACIÓN DE CASO

Pioderma Gangrenoso asociado a colitis ulcerosa en gestante

Pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis in a pregnant woman

Eduardo Crespo Ramirez¹✉, **Dianelys Jerez Marimon**¹, **Mercedes González Pérez**¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 5 de mayo de 2020

Aceptado: 14 de diciembre de 2020

Publicado: 5 de marzo de 2021

Citar como: Crespo Ramirez E, Jerez Marimon D, González Pérez M. Pioderma Gangrenoso asociado a colitis ulcerosa en gestante. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(2): e4483. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4483>

RESUMEN

Introducción: El pioderma gangrenoso corresponde a una dermatosis crónica inflamatoria rara, cuya etiología y patogénesis es aún incierta, aunque factores inmunológicos y disfunción neutrofílica parecen desempeñar un papel importante. Se presenta en la mayoría de los casos asociada a enfermedad sistémica no infecciosa, como artritis reumatoide, malignidad hematológica y enfermedad inflamatoria intestinal.

Presentación de caso: Paciente femenina de la raza blanca de 26 años de edad con antecedentes de colitis ulcerosa y ahora con ocho semanas de gestación, que se presenta a consulta de gastroenterología del Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado", remitido de su área de salud, por presentar diarreas con flemas y sangre, además de lesiones nodulares, pápulas y vesículas múltiples con bordes irregulares, en miembros inferiores, superiores y región posterior del tronco, muy dolorosas.

Conclusiones: La evolución de la colitis ulcerosa y la gestación se correlacionan con la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción, de forma que la existencia de brote de actividad en este momento se ha asociado a un mayor riesgo de aborto y a una peor respuesta al tratamiento médico.

Palabras clave: Pioderma Gangrenoso/tratamiento; Inmunosupresión; Ciclosporina; Enfermedades Inflamatorias Intestinales; Tracto Gastrointestinal.

ABSTRACT

Introduction: pyoderma gangrenosum is a rare chronic inflammatory dermatosis, which etiology and pathogenesis is still uncertain, although immunological factors and neutrophilic dysfunction seem to play an important role. In most cases, it occurs associated with non-infectious systemic disease, such as rheumatoid arthritis, hematological malignancy and inflammatory bowel disease.

Case report: a 26 year-old white female patient with a history of ulcerative colitis and eight weeks pregnant, who presented herself to the gastroenterology office at Abel Santamaria Cuadrado General Teaching Hospital, she was referred from her health area, presenting diarrhea with phlegm and blood, in addition to nodular lesions, papules and multiple vesicles with irregular edges in lower limbs, upper limbs and posterior region of the trunk, very painful.

Conclusions: the evolution of ulcerative colitis and pregnancy are correlated with the activity of the disease at the time of conception, so that the existence of an outbreak at this time has been associated with a higher risk of abortion and a worse response to medical treatment.

Keywords: Pyoderma Gangrenosum/treatment; Inmunosuppression; Cyclosporine; Inflammatory; Bowel Diseases; Gastrointestinal Tract.

INTRODUCCIÓN

El pioderma gangrenoso (PG) se describió por primera vez en 1916, por Brocq bajo el nombre de phagédénisme géométrique. En 1930, Brunsting et al, modificaron la descripción de la enfermedad adjudicándole el nombre actual en relación con un supuesto origen infeccioso bacteriano, y posteriormente Fulbright et al. introdujeron la hipótesis más aceptada en la actualidad que supone una respuesta inmune aberrante exagerada como probable origen de la enfermedad.^(1,2)

El PG corresponde a una dermatosis crónica ulcerativa rara. Se presenta en la mayoría de los casos asociada a enfermedad sistémica no infecciosa, como artritis reumatoide (AR), malignidad hematológica y enfermedad inflamatoria intestinal (EII).^(3,4,5)

Afecta principalmente a pacientes desde los 25 a los 54 años, en proporción doblemente mayor a mujeres. Su incidencia se estima en dos a tres casos por millón de habitantes al año, siendo rara su presentación en la población pediátrica y en adultos mayores.⁽²⁾ Se manifiesta como un nódulo o una pústula estéril, que rápidamente progresa a una úlcera purulenta, con bordes irregulares, serpiginosos, edematosos, violáceos y socavados. La mayoría de las veces se acompaña de un dolor desproporcionado.⁽⁶⁾

La etiopatogenia de la enfermedad aún no se ha dilucidado con certeza, aunque la disfunción neutrofílica específicamente a nivel de la quimiotaxis, con mayor expresión de integrinas CR3 y CR4 junto a una inadecuada vía de señalización de estas, parece ser desencadenante de dicha entidad.^(3,4,5)

Inicialmente se creyó erróneamente que su causa era infecciosa, por esto se denominó "pioderma". Actualmente se sabe que se debe a una disfunción inmunológica, incluyendo defectos en la quimiotaxis e hiperreactividad de los neutrófilos. En algunos pacientes se han encontrado alteraciones en la inmunidad, especialmente elevación de IL-8, IL-16, IL-23 y TNF alfa. Debido a la alta frecuencia con que se asocia a EII, se cree que en su patogenia también participarían reacciones cruzadas entre antígenos del intestino y la piel.^(4,7,8)

Además, la evidente pérdida de la regulación de la inmunidad innata, asociación con otros procesos autoinmunes, elevación de marcadores de respuesta inflamatoria sistémica como la velocidad de eritrosedimentación y la respuesta al tratamiento inmunosupresor, apoyan una etiología autoinmune de la enfermedad.^(1,7,8)

Forma parte del espectro de las dermatosis que son procesos inflamatorios reactivos.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente femenina de la raza blanca de 26 años de edad con antecedentes de colitis ulcerosa, diagnosticado por colonoscopia con estudio histopatológico seis años antes, ahora con amenorrea de 10 semanas por lo cual se le realiza gravimun, el cual es positivo y USG abdominal donde se observa saco gestacional de 45 mm correspondiendo con tiempo de gestación de ocho semanas, que es remitido de su área de salud a consulta de gastroenterología del Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado".

Refiriendo diarreas con flemas y sangre, presentando de 10 a 12 deposiciones por día, además fiebre de 38-39 ° C, las cuales se han exacerbado en los últimos días, al examen físico de la piel presenta múltiples lesiones nodulares, pápulas, pústulas y vesículas múltiples, con bordes irregulares en extremidades inferiores y región posterior del tronco, muy dolorosas de aproximadamente tres a cuatro centímetros de diámetro. (fig.1)

Al examinar el abdomen refiere dolor a la palpación superficial y profundo en mesogastrio, hipogastrio e fosa iliaca izquierda, no otras alteraciones, por lo que se decide su ingreso.

Se le indica estudios complementarios, los que demuestran, cifras de hemoglobina ligeramente bajas (10,3 g/l), conteo leucocitario elevado ($14,2 \times 10^3$), eritrosedimentación globular (67 mm/ hr). Se le realiza estudio de heces fecales, detectándose trofozoitos de ameba hystolitica por lo que se comienza tratamiento con metronidazol vía oral (tab 250 mg) 2 tab c/8 horas , se incrementa la dosis de mesalazina (tab 500mg) 1 tab c/6 horas, además de tratamiento local de las lesiones en piel con pomadas esteroideas y soluciones antisépticas, después de tres días con tratamiento el cuadro diarreico no mejora y continua con sangramiento rectal, se decide interrumpir el embarazo y poner tratamiento con esteroides por vía parenteral (hidrocortisona 100mg c/ 8 horas).

Continua con la misma sintomatología después de cinco días con tratamiento, se decide tratamiento inmunosupresor con azatioprina (tab 50 mg) 2 tab diaria, además de tratamiento con esteroides por vía parenteral y local, después de los tres días de tratamiento el cuadro diarreico comienza a mejorar, no así como las lesiones en piel las cuales continúan muy dolorosas hasta después de 21 días de tratamiento, cuando comienzan a mejorar. Después de cinco meses continua con tratamiento inmunosupresor, asintomática.



Fig. 1 lesiones con bordes irregulares. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado".

DISCUSIÓN

El PG corresponde a una dermatosis inflamatoria de curso crónico, recurrente, primariamente estéril, ulcerativa que se engloba en el contexto de las denominadas dermatosis neutrofilicas junto con el síndrome de Sweet, la enfermedad de Sneddon Wilkinson, el eritema elevatumdiutinum, entre otros que comparten un mecanismo fisiopatogénico y hallazgos histológicos (infiltrado neutrofilico difuso y perivascular), así como la ausencia de un agente infeccioso identificable y la frecuente asociación a enfermedades sistémicas.^(2,4)

Clínicamente suele presentarse con localización habitual en las extremidades inferiores, aunque puede también involucrar en una minoría de casos el tronco, tal como se manifestó en el reporte de caso de la paciente, también puede afectar abdomen y cara, e inicia como una pústula única, nódulos dolorosos o vesículo-pústulas múltiples que evolucionan con rapidez a úlceras con destrucción local importante, de progresión centrífuga, con bordes elevados, violáceos, bien demarcados y fondo necrótico con presencia de sangre, pus y tejido de granulación.^(3,5,6)

De acuerdo con sus características, la úlcera se asocia a intenso dolor desproporcionado al aspecto clínico de la lesión.^(1,6)

Existen cuatro variantes clínicas: ulcerosa, la más frecuente y la presentada en el caso expuesto, ampollar, pustulosa y vegetante, cada una de ellas con características específicas y en asociación a distintas enfermedades sistémicas. Dichas variantes pueden superponerse, aunque una suele dominar.^(1,3,4 7,8)

El PG se presenta concomitantemente con otra enfermedad sistémica en alrededor del 50-60 % de los casos, sin representar una manifestación o complicación de dichas entidades cuyo curso y gravedad no tienen correlación directa con la evolución del PG.^(1, 2,4,6)

Se han descrito muchas enfermedades asociadas a la aparición de lesiones de pioderma gangrenoso. La más frecuente es la CU, como en este caso, seguida por la enfermedad de Crohn (EC) en aproximadamente un tercio de los pacientes. Con menor frecuencia se asocia a neoplasias (hematológicas, colon, vejiga, próstata, mama, bronquios, ovarios, suprarrenales y tumor carcinoide), artritis seronegativas, AR, enfermedades infecciosas (hepatitis B, C, síndrome de inmunodeficiencia adquirida), desórdenes tiroideos, psoriasis, granulomatosis de Wegener, gamapatías monoclonales, enfermedades mieloproliferativas y dermatosis pustular subcórnea.^(2,3,5,6)

La CU fue la primera enfermedad que se describió en asociación a PG y sigue siendo la más frecuente, 30% de los casos de PG se asocian a EII. Sin embargo sólo 2-5 % de los pacientes con EII desarrollará una lesión de PG en su vida. La aparición de estas lesiones cutáneas es independiente de la EII, pudiendo aparecer en período de remisión e incluso postcolectomía.⁽⁵⁾ El espectro de diferenciales es amplio e incluye infecciones (hongos, micobacterias, amebiasis cutánea, sífilis tardía, foliculitis, forunculosis, ectima, infecciones herpéticas profundas), malignidad (leucemia cutis y cáncer cutáneo primario), fenómenos vasculíticos (lupus, poliarteritis nodosa, granulomatosis con poliangeítis), calcifilaxis, pie diabético, úlceras por tóxicos, Reacciones a drogas: sobre todo cuando se presentan con pústulas, debiendo distinguirse de la variante pustulosa de PG, traumáticas y facticias.^(5,6)

El diagnóstico de PG es clínico y de exclusión. La histología es inespecífica y no confirma el diagnóstico, pero es fundamental para descartar otras causas de úlceras cutáneas, como vasculitis, neoplasias e infecciones y esta no debe diferirse, pese al riesgo de patergia. Los hallazgos dependen del sitio de toma de la muestra, observándose, necrosis central y ulceración de la epidermis y dermis, rodeada por un marcado infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares (neutrófilos) que ocupa la dermis y se extiende en ocasiones hasta el tejido celular subcutáneo. Es frecuente la leucocitoclasia. Los vasos pueden estar dilatados y no es excepcional encontrar trombos intraluminales y extravasación de hematíes. También el momento evolutivo de la lesión puede determinar las alteraciones histológicas, mostrando tempranamente, cambios mucho más sutiles que en las lesiones bien establecidas.^(1,2,3,5)

En el caso clínico expuesto, se concluyó que la paciente presentaba un cuadro compatible con PG variante ulcerativa, asociado a colitis ulcerosa (CU), considerando la rápida evolución del cuadro clínico.

No es posible predecir la evolución clínica de las lesiones de pioderma gangrenoso. Algunas se desarrollan y progresan rápidamente, acompañándose de gran compromiso sistémico. Otras, evolucionan en forma insidiosa, creciendo lentamente o permanecen estables durante mucho tiempo.⁽⁴⁾

El pronóstico de los pacientes con PG, en general depende de la enfermedad de base. Se han descrito como factores de mal pronóstico el sexo masculino, mayor edad al inicio de la presentación de las lesiones y la variante bulosa cuando se asocia a neoplasias hematológicas.^(2,3,6)

El fenómeno de patergia (reproducción de las lesiones en sitios expuestos a trauma), el cual estaba presente a nivel de codo izquierdo en la paciente, suele evidenciarse en un 20 – 25 % de los casos, por lo que evitar traumatismos es fundamental en la prevención de nuevas lesiones.^(6,8)

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.

Respecto al manejo terapéutico, cabe resaltar que no existe tratamiento uniformemente efectivo y es necesario individualizar el manejo según cada paciente y la presentación clínica específica. Sin embargo, en la mayoría de casos los cuidados locales de la lesión se utilizan como coayudante a la terapia sistémica, aunque en las variantes ulcerosa leve y vegetante, pueden ser la única intervención necesaria, la cual consta del uso de apósitos hidrocoloides, control microbiano local, glucocorticoides de alta potencia, inhibidores tópicos de calcineurina.^(1,5,7)

El abordaje terapéutico depende de: la extensión y profundidad de la lesión, padecimientos asociados, estado general del paciente, riesgos y tolerancia del tratamiento prolongado elegido. El objetivo del tratamiento es reducir el proceso inflamatorio de la herida para lograr la curación, reducir el dolor, prevención de las sobreinfecciones, el manejo específico de la lesión cutánea y controlar la enfermedad subyacente con mínimos efectos adversos.^(6,7,8)

La mayoría de los pacientes con PG presenta dolor moderado a severo en algún momento de su evolución. Se aconseja un manejo escalonado del dolor, comenzando con un primer grupo de fármacos, ya sea paracetamol, metamizol o AINEs y asociando, en casos más severos tramadol o morfina y eventualmente metadona o fentanilo en casos refractarios.^(7,8)

En caso de que exista alguna enfermedad de base asociada, parte del tratamiento incluye el abordaje de esta. Por ejemplo, un 30 % de los PG están asociados a EII, como ocurrió en nuestro caso, 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 %. 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.^(7,8)

Tratamiento sistémico. La inmunosupresión es la base en el tratamiento del PG y en la actualidad los fármacos mejor estudiados son los corticoesteroides sistémicos y la ciclosporina A.

El tratamiento más utilizado históricamente son los corticoides sistémicos. Se consideran de primera línea al igual que la ciclosporina oral solos o asociados en Pioderma gangrenoso diseminado (grado de recomendación B). Las dosis de prednisona oral varían de 0,5-2 mg/kg/día vía oral y se mantienen hasta que se observe mejoría significativa o resolución de las lesiones, lo cual habitualmente se da a las dos a cuatro semanas de tratamiento. A partir de entonces se reducen progresivamente las dosis.

En casos refractarios se han utilizado pulsos de metilprednisolona en dosis de 1 gr/día por tres a cinco. La ventaja de los pulsos de metilprednisolona es que la respuesta clínica es más rápida. Por esto constituyen el tratamiento de primera línea en los casos más severos consiste en prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día. La respuesta, cuando ocurre, se observa en dos a cuatro semanas, a partir de ese momento se recomienda disminuir la dosis hasta la suspensión. Otras alternativas son pulsos de metilprednisolona a dosis de 1 g/día hasta por cinco días, sobre todo en casos resistentes a otros tratamientos.^(2,8)

Más de la mitad de los pacientes en tratamiento prolongado con corticoides desarrolla efectos adversos. Por esto, se recomienda realizar controles seriados con exámenes de laboratorio y suplementar vitamina D, calcio y eventualmente bifosfonatos.^(2,6,8)

La ciclosporina inhibidora de la activación de los linfocitos T. Debe ser considerado como terapia de primera línea, al igual que los corticosteroides sistémicos (grado de recomendación B). Se puede utilizar después de un pulso de corticoides en los casos más graves, solos o en combinación con ellos. Permite ahorrar corticoides. La dosis es de 2-5 mg/kg/día por vía oral. Inicia su acción rápidamente. Tiene efectos adversos importantes (hipertensión arterial, hiperkalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia y toxicidad renal), que en general son poco frecuentes a estas dosis. Sin embargo requieren monitorización. La respuesta es buena, pero sin efecto en disminuir las recurrencias de PG.^(6,7,8)

Se usan citotóxicos y antimetabolitos, su inicio de acción es lento, por lo cual se utilizan combinados con corticoides sistémicos. Dentro de este grupo se han utilizado para el tratamiento de PG: azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato mofetilo, melfalán y 6-mercaptopurina.^(6,7,8)

La azatioprina se utiliza en pacientes refractarios a tratamiento con corticoides y como ahorrador de corticoides, es un citotóxico, se usa en dosis de 50-150 mg/día vía oral. Su acción se inicia a las dos a cuatro semanas. Sus efectos adversos son hepáticos y hematológicos, por lo cual se debe controlar a los pacientes que lo utilizan con hemograma y perfil hepático periódicamente. Junto con sulfazalazina, es una buena elección en pacientes con EC o CU. Se recomienda antes de utilizarla, medir niveles de tiopurina metiltransferasa para prevenir toxicidad por azatioprina en pacientes con bajos niveles de esta enzima.^(6,7,8)

La dapsona es una sulfa con actividad antiinflamatoria. Inhibe la migración de neutrófilos y la producción de especies reactivas del oxígeno. Útil en los casos más leves, generalmente en combinación con corticoides, ya que su inicio de acción es lento. Se usa en dosis de 50-200 mg/día vía oral, antes de administrar este medicamento se recomienda medir los niveles y actividad de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa para prevenir el desarrollo de complicaciones hematológicas (anemia hemolítica).

El tratamiento con fármacos anti factor de necrosis tumoral ha demostrado beneficio (infliximab, adalimumab, etanercept). Se han observado buenos resultados especialmente en PG asociado a EII así como en casos refractarios a tratamiento con corticoides Uztekinumab, anticuerpo monoclonal que disminuye la IL-23 también ha mostrado ser eficaz en lesiones de pioderma refractarias a tratamiento.

Existe riesgo de reactivación de tuberculosis (TB) al utilizar antagonistas TNF alfa, por lo cual se recomienda realizar screening de TB antes y durante el tratamiento. Según la respuesta se recomiendan dosis de mantenimiento cada ocho semanas hasta lograr la curación. El más prescrito es el infliximab, a dosis de 3-5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y después cada ocho semanas. Es de primera elección cuando el pioderma gangrenoso se asocia con enfermedad de Crohn o EII. En general, por su elevado costo, en casos de lesiones no asociadas a EII, se prefiere el uso de inhibidores TNF-alfa en pacientes refractarios a corticoides o que han tenido efectos adversos con ciclosporina.⁽⁶⁾

Existen otros tratamientos tópicos que se han utilizado con buenos resultados, pero en series con bajo número de pacientes, como el oxígeno hiperbárico, peróxido de benzoilo, cromoglicato disódico, nicotina y factor de crecimiento plaquetario.⁽⁸⁾

No se recomienda la debridación quirúrgica de las lesiones, dado el riesgo de patergia.^(4,8)
Colitis ulcerosa y embarazo

La CU no tiene efecto alguno sobre la fertilidad ni sobre la evolución del embarazo. No obstante, algunos autores señalan que sí tiene efectos sobre la CU, lo cual está determinado, en parte, por el grado de actividad de la CU en el momento de la concepción. Aproximadamente 1/3 de mujeres sufren una exacerbación durante el embarazo sobre todo en el primer trimestre, como ocurrió en este caso. La enfermedad activa en el momento del embarazo tiene más probabilidades de empeorar durante este. Incluso el riesgo de recidiva en los tres siguientes años parece ser menor que en los tres años previos. Las complicaciones acontecidas durante un embarazo no condicionan su nueva aparición en los siguientes embarazos.⁽³⁾

CONCLUSIÓN

La evolución de la CU y la gestación se correlacionan con la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción, de forma que la existencia de brote de actividad en este momento se ha asociado a un mayor riesgo de aborto y a una peor respuesta al tratamiento médico de la CU.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

Contribución de los autores

Eduardo Crespo Ramírez: Concepción y diseño del artículo. Redacción del manuscrito. Revisión de la versión final del artículo.

Dianelys Jerez Marimon, Mercedes González Pérez: Concepción y diseño del artículo. Revisión crítica del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kridin K, Cohen AD, Amber KT. Underlying Systemic Diseases in Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2018 [citado 31/07/2019]: 479-487. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-018-0356-7>
2. Osterman M.T, Lichtenstein G.R .Ulcerative colitis. Extraintestinal manifestations. Small and Large intestine In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver diseases.10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016: 2058-61. <https://www.elsevier.com/books/sleisenger-and-fordtrans-gastrointestinal-and-liver-disease-2-volume-set/feldman/978-1-4557-4692-7>
3. Vallini V, Andreini R, Bonadio A. Pyoderma Gangrenosum: A Current Problem as Much as an Unknown One. *Sage journals* [Internet].2017[citado 31/07/2019]; 6(3): 191-201. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915774/>
4. Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner , RS. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* [Internet].2017 [citado 31/07/2019]; 18(3): 355-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28224502/>

5. Yasin F, Assad S, Zahid M, Malik SA. Extensive Pyoderma Gangrenosum: A Challenging Diagnosis and Literature Review of Management. *Cureus* [Internet]. 2017 [citado 31/07/2019]; 9(7): e1486. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28944125/>
6. Soto Vilches F, Vera-Kellet C. Pioderma gangrenoso: terapias clásicas y emergentes. *Med Clin (Barc)*[Internet]. 2017 [citado 2019 jul 31]; 149(6): 256–260. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775317303433>
7. Chatzinasiou F, Polymeros D, Panagiotou M, Theodoro-poulos K, Rigopoulos D. Generalized pioderma gangrenosum associated with ulcerative colitis: succesful treatment with infliximab and azathioprine, *Acta Dermatovenerol Croat* [Internet]. 2016 [citado 31/07/2019]; 24(1): 83-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27149138/>
8. Quist SR, Kraas L. Treatment options for pyoderma gangrenosum. *JDDG* [Internet]. 2017 [citado 31/07/2019]; 15: 34–40. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ddg.13173>