



UNIVERSITA' DI PISA

**Scuola di specializzazione in Dermatologia e
Venereologia.**

Tesi di specializzazione

*Pioderma gangrenoso:
review della letteratura e
nuove prospettive terapeutiche.*

Relatore: Ch.mo Prof. Gregorio Cervadoro

Candidato:

Dott. Salvatore Panduri

Anno accademico 2013-14.

Indice

Introduzione	pag 4
Cap 1. Epidemiologia	pag 5
Cap 2. Etiologia e patogenesi	pag 7
Cap 3. Clinica	pag 10
Cap 3.1 Pioderma gangrenoso ulcerativo	pag 13
Cap 3.2 Pioderma gangrenoso pustoloso	pag 15
Cap 3.3 Pioderma gangrenoso bolloso	pag 16
Cap 3.4 Pioderma gangrenoso vegetante	pag 17
Cap 3.5 Pioderma gangrenoso extracutaneo	pag 18
Cap 3.6 Pioderma gangrenoso patergico	pag 19
Cap 3.7 Pioderma gangrenoso peristomale	pag 20
Cap 3.8 Pioderma gangrenoso pediatrico	pag 22
Cap 3.9 Pioderma gangrenoso del dorso delle mani	pag 23
Cap 3.10 Pioderma maligno	pag 24
Cap 4. Istopatologia	pag 25
Cap 5. Malattie associate	pag 31
Cap 6. Diagnosi	pag 35
Cap 7. Diagnosi differenziali	pag 37
Cap 8. Terapia	pag 40
Cap 8.1 Terapia topica	pag 40
Cap 8.2 Terapia sistemica	pag 42

Cap 9. Casistica clinica	pag 63
Conclusioni	pag 71
Appendice I : Flow-chart terapia	pag 72
Appendice II: Terapie topiche e casistica in letteratura	pag 73
Appendice III: Terapie sistemiche e casistiche in letteratura	pag 74
Bibliografia	pag 75

Introduzione.

Il Pioderma Gangrenoso (PG) è una rara dermatosi infiammatoria neutrofila ad eziologia sconosciuta, che è stata descritta per la prima volta nel 1930 da Brunsting¹. Inizialmente si pensava fosse causata da un'infezione batterica disseminata con interessamento della cute e dell'intestino. Crowson et al. hanno evidenziato come RNA batterico sia associato alle manifestazioni gastrointestinali ma non a quelle cutanee nei pazienti con malattia di Crohn. Questi risultati sono stati ottenuti andando a ricercare RNA batterico nelle biopsie gastrointestinali e cutanee di pazienti affetti da Morbo di Crohn e PG². Sebbene una percentuale variabile dal 25 al 50% dei casi di PG sia idiopatico, in quasi la metà dei casi si associa ad altre malattie. Le associazioni più comuni sono con le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), con malattie reumatologiche, ematologiche e con disordini immunologici. Attualmente il PG viene considerato una patologia idiopatica, ad andamento cronico, infiammatoria, neutrofila e ulcerativa, alla cui base vi è una chemiotassi neutrofila anormale³. Si tratta di una patologia che richiede un approccio multidisciplinare del paziente e che coinvolge diversi specialisti: dermatologi, gastroenterologi, immunologi, chirurghi plastici ed altri specialisti a seconda delle sedi in cui il PG va a localizzarsi⁴.

Capitolo 1. Epidemiologia

L'epidemiologia del PG non è stata mai determinata in uno studio di popolazione fino al 2012, quando Langan et⁵ al hanno effettuato uno studio retrospettivo di coorte nel Regno Unito andando a valutare l'incidenza, la mortalità e le malattie associate. Sono stati presi in considerazione, per il periodo 1992-2008, oltre al gruppo di pazienti con PG altri 3 gruppi: uno di controlli sani, uno di pazienti con Artrite Reumatoide(RA) e uno con Malattie infiammatorie intestinali(IBM).

Il gruppo con PG comprendeva 313 persone con un'età media di manifestazione della malattia di 59 anni e una lieve prevalenza per il sesso femminile(59%). Il tasso di incidenza standardizzato alla popolazione europea è di 0,63(con intervallo di confidenza(IC) del 95% di 0,57-0,71) per 100000 persone/anno.

Il tasso di mortalità è 3 volte più alto rispetto alla popolazione generale(IC 95% 1,84-4,73, $p < 0,001$); del 72% più alto rispetto al gruppo con IBM(IC 95% 1,17-2,59, $p = 0,013$); con un aumento borderline rispetto al gruppo con RA(IC 95% 1,01-2,37, $p = 0,045$).

Per quanto concerne le malattie associate al PG, in questo studio il 38%(110) dei pazienti aveva una patologia associata e nel dettaglio: il 21,4%(67) presentava una IBM, 12,46%(39) una RA e il 4,15%(13) una malattia ematologica. L'incidenza globale del PG non è certa, ma è stata stimata approssimativamente tra 3-10 pazienti per milione per anno⁶. Il picco di incidenza è compreso tra i 20 e i 50 anni e con una lieve prevalenza nel sesso femminile, il rapporto femmine/maschi è variabile da

1:1 a 3:1. E' una patologia rara in età pediatrica con un'incidenza di circa il 4% ⁷.

Capitolo 2. Eziologia e patogenesi

La definizione di pioderma presuppone un'origine batterica, in realtà l'eziologia rimane ad oggi sconosciuta. Bath, in uno studio svolto in India, ha trovato un maggior numero di casi pediatrici, un'età media d'insorgenza più bassa rispetto ai dati globali e ha supposto un possibile ruolo di un agente batterico nell'eziopatogenesi del PG⁸. Si suppone che nell'eziopatogenesi della malattia siano interessati fattori immunologici e una disfunzione dei neutrofili. Ciò sarebbe validato da una serie di considerazioni:

- Frequente associazione con malattie autoimmuni
- Fenomeno della patergia (comparsa di nuove lesioni su un sito di trauma)
- Deficit della risposta immune cellulo-mediata
- Deposito di immunoglobuline nei vasi ematici del derma e l'associazione del PG con l'iperglobulinemia mono o policlonale.

Fulbright et al. hanno ipotizzato che il PG sia il risultato di una risposta immune aberrante a fattori non ancora identificati⁹. Le lesioni si caratterizzano per la presenza di un infiltrato ricco di leucociti polimorfonucleati, la causa dell'anormale raccolta di neutrofili a livello delle lesioni non è conosciuta. Alcuni suggeriscono un difetto genetico che risulta nella deplezione o assenza di $\beta 2$ integrine a carico dei leucociti neutrofili¹⁰. Thakur et al.¹¹ hanno descritto un caso di pioderma gangrenoso ricorrente in una bambina di 5 anni con deficit di adesione leucocitaria di tipo 1(LAD-1), una rara patologia autosomica recessiva causata dall'assenza o

da un'alterazione della subunità $\beta 2$ integrina a carico dei neutrofili e che determina infezioni nel periodo neonatale. I bambini con LAD-1 sviluppano frequentemente infezioni (soprattutto da *Stafilococcus aureus* e da batteri enterici Gram negativi come *E.Coli*) cutanee, respiratorie, del basso intestino, della bocca e della mucosa genitale. Il PG può precedere o seguire la LAD-1 e la LAD-1 dovrebbe essere presa in considerazione nei bambini con ulcere senza causa apparente, soprattutto in assenza di infezioni serie.

Il ruolo primario dei linfociti T nella patogenesi del PG è dimostrato dalla risposta a terapia immunosoppressive (es. ciclosporina) che hanno come target i linfociti T e la produzione di citochine proinfiammatorie, ma questo suggerisce solo un'azione indiretta sui neutrofili. Sicuramente l'anormale produzione di citochine proinfiammatorie può essere importante nella patogenesi del PG. IL-8 è un potente attivatore dei neutrofili e si trova in alte concentrazioni a livello delle lesioni da PG¹². L'origine di questa produzione di IL-8 è sconosciuta, numerosi tipi di cellule possono produrre IL-8: cellule-T, cellule-B, cellule NK, basofili, eosinofili, monociti, fibroblasti, cellule endoteliali, cheratinociti e spesso gli stessi neutrofili. Nei pazienti con PAPA syndrome, rara malattia autosomica dominante caratterizzata dall'associazione di artrite sterile piogenica, PG e acne, vi è una up regulation di IL-16 che è chemiotattica per i neutrofili. Il tumor necrosis factor alpha (TNF- α) ha un ruolo chiave in alcuni casi di PG, in particolare quelli associati a malattie infiammatorie croniche intestinali. I livelli sierici di TNF- α sono elevati in pazienti con PG e con malattie infiammatorie intestinali e la concentrazione di TNF- α

è correlata all'attività della lesione ulcerativa. L'inibizione del TNF- α ha portato al miglioramento delle lesioni cutanee in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali e PG¹³. In un numero ridotto di casi i farmaci sono considerati come possibile causa di PG. In particolare sono stati chiamati in causa: isotretinoina^{14,15}, sulpiride¹⁶, e GM-CSF¹⁷. I farmaci che determinano follicolite/foruncolosi sembrano essere implicati nei casi di PG legati all'utilizzo di isotretinoina e sulpiride, mentre i casi aggravati dal GM-CSF potrebbero essere determinati dal suo effetto diretto sul numero, funzione e/o differenziazione dei neutrofili. In definitiva è possibile concludere che diversi fattori (predisposizione genetica, infiammatori, paraneoplastici e immuni, scatenino o mantengano le alterazioni immunologiche e dei neutrofili che caratterizzano il PG.

Capitolo 3. Clinica

Sono state descritte diverse varianti cliniche, in genere solo una di esse è presente in un paziente, ma raramente vi può essere la coesistenza di forme diverse di PG in un unico paziente. Si distinguono 4 varianti cliniche (Tab.3.1) di PG: ulcerativa, pustolosa, bollosa e vegetante²⁷.

Tabella 3.1

Varianti cliniche	Caratteristiche
Ulcerativo	Ulcere con rapida evoluzione purulenta; arti inferiori e tronco
Pustoloso	Pustole, in genere associato a IBD; adulti e tronco
Bollosa	Bolle superficiali con sviluppo di ulcere
Vegetativo	Erosioni e ulcere superficiali

Ognuna di queste diverse forme si contraddistingue dalle altre per: aspetti clinici ed istopatologici, rapidità di progressione, malattie associate, e pertanto spesso richiedono terapie diverse. Le ulcere cutanee del PG sono uniche sia nel loro modo di evolvere sia nel loro aspetto finale. Quando gli aspetti caratteristici del PG sono presenti in un paziente spesso può essere fatta una diagnosi di tale patologia. Il PG esordisce con una pustola o vescicolo-pustola che evolve successivamente in un'ulcera con bordi ipertrofici e sottominati e che presentano un caratteristico orletto violaceo (*lilac ring*)^{18,19}.



Fig.3.1 PG con bordi ipertrofici ed evidente lilac ring.

Il fondo dell'ulcera è costituito da tessuto di granulazione o necrotico spesso con essudato purulento. Le lesioni possono essere solitarie o multiple, più comunemente localizzate a livello degli arti inferiori, con preferenza per l'area pre-tibiale, e risultano essere molto dolenti. Sono stati descritti casi di PG localizzati in altre sedi : mammella, mani, tronco, testa e collo e cute peristomale²⁰. Le manifestazioni extracutanee includono l'interessamento delle mucosa delle vie aeree superiori, occhio²¹, mucosa genitale²², infiltrato neutrofilo polmonare sterile²³, infiltrati splenici²⁴ e miosite neutrofila²⁵. Lo sviluppo di PG può comparire come complicanza di interventi chirurgici sulla mammella²⁶ e anche in altre sedi, in particolare in quelle con maggiore contenuto di grasso sottocutaneo. Sembrerebbe che procedure chirurgiche in tali sedi siano associate ad un rischio maggiore di sviluppare PG, però non sono presenti studi in letteratura che possano avvalorare tale tesi. Il decorso del PG può essere acuto, recidivante o cronico. La forma cronica-recidivante è più frequentemente associata a malattie sistemiche come la rettocolite ulcerosa, il morbo di Crohn, gammopatie, neoplasie. Il termine patergia identifica un fenomeno presente nel PG che determina recrudescenza o insorgenza di nuove lesioni in seguito ad uno stimolo meccanico aspecifico. Tale fenomeno è stato descritto in circa il 25 % dei casi di PG ulcerativo. La patergia può essere dovuta a traumi minori, inclusi tagli, punture di aghi o comparire dopo interventi chirurgici. Il PG può peggiorare dopo debridement, per cui tale procedure deve essere evitata. In alcuni casi, i pazienti pensano di essere stati punti da un ragno pertanto il PG non viene diagnosticato e trattato erroneamente come un'infezione.

Capitolo 3.1 Pioderma gangrenoso ulcerativo

E' la forma più frequente di PG, viene definita anche come "classico" o "tipico". Si associa spesso con Artrite o IBD. Inizialmente le lesioni del PG ulcerativo sono pustole o noduli sterili unici o multipli (Fig 3.2 a), talvolta compaiono dopo un trauma di lieve entità e tendono ad evolvere rapidamente con la formazione di ulcere necrotiche (Fig 3.2 b), con bordi di avanzamento violacei e indeterminati. Occasionalmente il PG ulcerativo può manifestarsi con pustole infiammatorie che non si ulcerano, questa forma può associarsi a IBD e viene considerata come una forma "frusta" di PG ulcerativo. Le ulcere singole o multiple si caratterizzano per la presenza di bordi rilevati, indeterminati e con un fondo irregolare, necrotico o muco-purulento. Le lesioni sono estremamente dolenti e tendono ad evolvere rapidamente con distruzione del tessuto. Quando le ulcere guariscono può residuare una cicatrice atrofica cribriforme che risulta essere molto vulnerabile a stimoli o traumi minori, con conseguente ricomparsa delle lesioni. La forma ulcerativa di PG si localizza nel 70% dei casi a livello degli arti inferiori, ma può comparire anche in altre sedi come ad esempio a livello oculare²⁸ con interessamento della sclera²⁹ e conseguente perforazione oculare³⁰. Sono stati descritti anche casi di PG ulcerativo a livello genitale(in particolare a livello del pene^{31,32,33}, della vulva³⁴) e anche a livelli di lingua³⁵, faringe³⁶, laringe³⁷. La diagnosi di PG dovrebbe essere presa in considerazione in queste sedi nel caso in cui è stato esclusa la presenza di una neoplasia della mucosa.



Fig. 3.2(a) PG con evidente nodulo.



Fig 3.2(b) Evoluzione ulcerativa della lesione nodulare precedente.

Capitolo 3.2 Pioderma gangrenoso pustoloso.

La forma pustolosa è stata descritta per la prima volta da O'Loughlin e Perry³⁸ in 2 pazienti con colite ulcerativa acuta in cui è comparsa un'eruzione pustolosa diffusa, però senza che vi sia stata la formazione di ulcere. Le pustole erano estremamente dolenti e interessavano gli arti, la parte superiore del tronco e si associavano ad una severa esacerbazione della colite con associata febbre e artralgia. Altri autori hanno descritto le lesioni di questa forma di PG come vescicolo-pustolose³⁹. Altre eruzioni pustolose dolenti, che rientrano nell'ambito della forma pustolosa, sono state riportate in associazione con le IBD, inclusa la dermatosi pustolosa sub corneale⁴⁰, la sindrome intestino artrite-dermatite correlata⁴¹, la sindrome da by-pass digiuno-ileale⁴². Eruzioni pustolose sterili sono state descritte anche in pazienti con: policitemia rubra vera⁴³, malattie epatobiliari⁴⁴ e piostomatite vegetante⁴⁵ (malattia che si caratterizza per la presenza di eruzioni pustolose mucose, che è strettamente associata con IBD e con lesioni pustolose cutanee presenti nel 50% dei casi)⁴⁶.

Capitolo 3.3 Pioderma gangrenoso bolloso.

Questa forma di PG è stata descritta per la prima volta nel 1972 da Perry e Winkelmann⁴⁷, che hanno riportato una forma di PG superficiale bolloso in 3 pazienti affetti da leucemia. Si caratterizza per la presenza di bolle tese singole o raggruppate con liquido sierico, che gradualmente si allargano con perdita del tetto della bolla e sviluppo di erosioni (Fig 3.2). Le lesioni sono estremamente dolenti e spesso tendono ad evolvere in maniera molto rapida. L'associazione tra PG bolloso e leucemia è stata descritta da diversi autori^{48,49,50,51,52,53}. Questa forma di PG è stata descritta anche in associazione con la policitemia rubra vera⁵⁴, la mielodisplasia^{55,56}, IBD e in individui sani. Clinicamente ed istologicamente è difficile distinguere il PG bolloso dalla sindrome di Sweet atipica per la presenza di bolle ed erosioni^{57,58,59,60,61}. Alcuni autori ritengono che queste malattie rappresentino delle varianti delle dermatosi neutrofile che spesso si osservano nei pazienti con una malattia mieloproliferativa sottostante^{62,63}. In accordo con questa teoria, è interessante notare come PG bolloso, sindrome di Sweet e dermatosi pustolose-subcorneali sono state descritte dopo trattamenti con fattori stimolanti le colonie di granulociti(GM-CSF)¹⁷.

Capitolo 3.4 Pioderma gangrenoso vegetante

Viene definito anche come PG superficiale granulomatoso, è una forma cronica, indolente, non aggressiva, che si manifesta principalmente negli adulti e a livello del tronco, anche se sono stati segnalati dei casi a livello del volto^{64,65,66,67,68}, scroto⁶⁹ e arti. Spesso le lesioni non sono dolenti e tendono ad evolvere in maniera molto lenta, i bordi sono meno violacei di quelli che si osservano nel PG ulcerativo e non sono sottominati. L'ulcera è più superficiale e il fondo è generalmente non purulento rispetto al PG ulcerativo. Per poter fare diagnosi di certezza di PG vegetante è necessario escludere, tramite il ricorso ad esami biotici o colturali, la presenza di quelle condizioni con aspetti clinici simili, in particolare le infezioni (batteriche, micobatteriche o micotiche). In genere, il PG vegetante risponde rapidamente alle terapie convenzionali e la prognosi è buona. L'istologia, spesso, è utile per distinguere questa forma di PG da vasculiti o granulomi da corpo estraneo. Altre patologie che possono entrare in diagnosi differenziale sono: pioderma vegetante, pioderma blastomicosi-like, infezioni e dermatite factitia. Il pioderma blastomicosi-like è simile ad un'eruzione cronica vegetante che interessa le estremità e si caratterizza per la presenza di placche granulomatose e verrucose ricoperte da pustole. Tale forma si manifesta, spesso, in soggetti immunocompromessi e potrebbe rappresentare una risposta tissutale esuberante ad infezioni batteriche⁷⁰. Un'eruzione simile è stata riportata in pazienti con: IBD⁷¹, artrite, leucemia⁷² e in questi casi risulta difficile distinguerla clinicamente ed istologicamente dal PG vegetante. Bisogna sempre considerare il fatto

che diverse forme di PG possono coesistere nello stesso paziente e che una forma può evolvere nell'altra, sebbene nella maggior parte dei casi una forma di PG risulta essere predominante e questo può essere di aiuto nello scegliere l'approccio terapeutico e sistemico al paziente.

Capitolo 3.5 Pioderma gangrenoso extracutaneo

Il PG interessa prevalentemente la cute, ma sono stati descritti casi in cui la malattia si manifesta in sedi extracutanee(come ad esempio polmoni⁷³, cuore, sistema nervoso centrale, articolazioni, tratto gastroenterico, occhi con infiltrazione neutrofila sterile⁷⁴) ed anche interessamento muscolo-scheletrico²⁵, epatico e splenico. Mlika et al in uno studio di 21 casi di PG hanno riportato 2 casi fatali in cui vi era l'interessamento polmonare⁷⁵. L'interessamento polmonare è quello più frequente, i sintomi sono dispnea, dolore toracico e tosse. La radiografia del torace evidenzia la presenza di una polmonite cavitaria⁷⁶, opacità unilaterali⁷⁷ e noduli bilaterali multipli²³. L'eventuale localizzazione a livello oculare si caratterizza per la comparsa di una cheratite ulcerativa che può portare a cecità se non viene riconosciuta e trattata⁷⁸. Le manifestazioni extracutanee possono precedere ma in genere compaiono simultaneamente con quelle cutanee. Tutte queste manifestazioni sono molto rare, però è importante indagare a fondo i pazienti con PG e tener conto dell'eventuale localizzazione multiorgano di tale patologia.

Capitolo 3.6 Pioderma gangrenoso patergico

Circa il 25 % dei casi di PG ulcerativo si caratterizza per la comparsa di nuove lesioni che si sviluppano sul sito di un trauma, tale condizione viene definita come “patergia”. Sono stati descritti, in letteratura, diversi casi di PG dopo interventi chirurgici interessanti diversi organi come la milza, pancreas, mammella, etc. Leventhal et al. hanno descritto un caso di PG patergico dopo un intervento di riparazione di aneurisma dell’aorta⁷⁹. Il PG può comparire anche come complicanza di endoscopia gastrica percutanea a livello del sito di inserzione di pacemaker, dopo intervento di by-pass coronarico. Casi di PG sono stati inoltre segnalati dopo interventi di addominoplastica⁸⁰. Spesso il PG post-chirurgico non viene diagnosticato, ma la natura aggressiva dell’ulcera, la coltura batterica e micotica negativa, e l’istologia, possono essere d’aiuto nell’indirizzare il clinico verso la diagnosi di PG.

Capitolo 3.7 Pioderma gangrenoso peristomale

Il PG peristomale (PPG) rappresenta il 15% dei casi di PG⁸¹, in genere questa forma è associata a IBD^{82,83,84,85}, sebbene possano essere associate altre malattie come la malattia diverticolare e le neoplasie addominali. Il PPG può comparire su qualunque tipo di stomia e si verifica nel 2-4,3% dei pazienti con stomia chirurgica per IBD⁸⁶. In genere colpisce la fascia d'età media, sebbene possa comparire a qualunque età e presenta una lieve prevalenza nel sesso femminile⁸⁷. Con la creazione della stomia la cute che circonda l'area è più suscettibile a sviluppare PPG. Uno studio francese ha evidenziato come la stomia permanente è associata in maniera significativa allo sviluppo di PPG⁸⁸. Fattori locali che favoriscono la suscettibilità della cute comprendono la continua irritazione determinata dalla perdita del contenuto intestinale e l'infiammazione determinata dall'applicazione della stomia⁸⁹. Uno studio ha dimostrato che i pazienti con disturbi autoimmunitari ed elevato indice di massa corporea (BMI) hanno un rischio maggiore di sviluppare PG⁸⁷. Altri dati della letteratura indicano come ulteriori fattori di rischio per il PPG l'appartenenza alla razza africana e la presenza di manifestazioni extraintestinale di IBD⁹⁰. Da un punto di vista clinico il PPG si presenta in forma ulcerativa e/o vegetante, in genere la forma ulcerativa è quella più frequente⁹¹. Le lesioni possono comparire dopo un periodo di tempo variabile da settimane a diversi anni dalla creazione della stomia, anche le dimensioni sono estremamente variabili da 3 cm fino a 30 cm⁹².

Le lesioni possono essere uniche o multiple con bordi irregolari eritematosi con essudato purulento o emorragico (Fig 3.3)

Le ulcere sono estremamente dolenti, possono evolvere con tendenza distruttiva ed aumentare di 1-2 cm di diametro nel giro di un giorno. Una volta avvenuta la guarigione residua una cicatrice atrofica, cribriforme, che facilmente può riaprirsi in seguito a traumi minori.



Fig 3.3 Pioderma gangrenoso peristomale in paziente con morbo di Crohn.

Capitolo 3.8 Pioderma gangrenoso pediatrico

Il PG è molto rara in età pediatrica e in circa il 78% dei casi si associa ad una malattia sistemica. L'associazione più frequente è con le IBD. Dal punto di vista clinico le lesioni, rispetto al PG degli adulti, sono generalizzate e spesso interessano i genitali. Generalmente la lesione iniziale è una piccola pustola che evolve in un'ulcera con un parte centrale necrotica, con essudato muco-purulento e bordi violacei irregolari⁹³. Nei bambini il PG può associarsi oltre che alle IBD, alle malattie ematologiche e all'artrite, anche a patologie rare. Sono stati segnalati casi di PG nei bambini con deficit di adesione leucocitaria di tipo 1(LAD-1)¹¹, che è una rara patologia autosomica recessiva provocata dall'assenza o da un'alterazione della subunità $\beta 2$ integrina a carico dei neutrofili e che si manifesta con infezioni nel periodo neonatale. In genere le infezioni interessano la cute, le vie respiratorie, l'intestino, la bocca e i genitali. Un'altra malattia rara che si può associare al PG pediatrico è la malattia di Behçet, sono stati descritti finora solo due casi⁹⁴. Koshelev⁹⁵ et al. hanno riportato un caso di PG in un ragazzo di 16 anni con idrosadenite suppurativa, acne, cellulite dissecante dello scalpo. Casi pediatrici di PG sono stati segnalati in associazione con l'Osteomielite Multifocale Ricorrente Cronica(CRMO), con un'età di comparsa compresa tra 18 mesi e 12 anni, ma Koturoglu⁹⁶ et al. hanno descritto un caso in un neonato di appena 6 mesi. La diagnosi di PG deve essere presa in considerazione nei bambini con ulcere dolenti dei genitali una volta escluse le malattie

sessualmente trasmesse e l'abuso sessuale. Le forme pediatriche in genere rispondono bene alla terapia e spesso vanno incontro a guarigione.

Capitolo 3.9 Pioderma gangrenoso del dorso della mano (dermatosi neutrofila delle mani)

Weenig et al.⁹⁷ hanno usato il termine di *dermatosi neutrofila delle mani* per indicare le forme cliniche in cui l'interessamento delle mani prevale nella sindrome di Sweet, nel PG e nella vasculite pustolosa. Questa variante si caratterizza per la presenza di placche eritemato-violacee, pustole e bolle emorragiche, generalmente localizzate al dorso delle mani bilateralmente. Molti casi clinicamente sono simili al PG bolloso e spesso si associano a malattie mieloproliferative, neoplasie occulte, o altre malattie sistemiche infiammatorie come le IBD e l'artrite reumatoide.

Capitolo 3.10 Pioderma maligno (PM)

PM è una malattia ulcerativa rapidamente progressiva che interessa la testa, il collo e la parte superiore del tronco. Esistono delle controversie se tale patologia possa essere considerata una forma di PG con localizzazione nella parte superiore del corpo o se si tratti di una variante di granulomatosi di Wegener(WG). Il PG e la WG hanno caratteristiche cliniche e istopatologiche simili, la presenza di c-ANCA è altamente specifica di WG e può essere di aiuto per differenziarla dal PG, sebbene in alcuni casi la WG può essere c-Anca negativa. A causa dell'incertezza

sulla nosologia del PM è stato suggerito di non utilizzare questo termine come diagnosi definitiva.

Capitolo 4. Istopatologia

La diagnosi di PG è esclusivamente basata sulla clinica, in quanto non ci sono aspetti istopatologici o test sierologici specifici per questo tipo di patologia. La biopsia deve essere eseguita tenendo conto della sede, dello stadio e del tipo di lesione. In genere vengono eseguiti 2 prelievi uno a livello del bordo e uno a livello del fondo dell'ulcera o si può eseguire un unico prelievo a ponte tra fondo e bordo. E' importante eseguire una sia l'esame istologico che un esame colturale del materiale prelevato per valutare un' eventuale infezione. Il fenomeno della patergia potrebbe essere determinato dall'esecuzione della biopsia, ciò può essere evitato aggiungendo all'anestetico locale del cortisone.



Fig 4.1

PG con evidente patergia nella sede della biopsia eseguita senza aggiunta di cortisone all'anestetico locale.

Sono presenti numerose controversie circa gli aspetti istopatologici del PG, ciò è probabilmente dovuto a diversi fattori : alle caratteristiche istologiche diverse che si ritrovano nelle varie forme di PG, allo stadio evolutivo in cui si trova la malattia e al sito in cui viene eseguita la biopsia. L'istologia del PG ulcerativo è estremamente variabile a seconda del sito in cui la biopsia è effettuata e in base allo stadio della malattia^{98,99}. Inizialmente le lesioni o la zona eritematosa perilesionale mostrano un infiltrato linfocitario perivascolare minimo-moderato con rigonfiamento endoteliale. Nella porzione centrale del fondo dell'ulcera predomina l'infiltrazione da parte dei neutrofili spesso con formazione di un ascesso. In alcuni casi, in biopsie eseguite a ponte sul fondo dell'ulcera si riscontra un danno vascolare definitivo con depositi di fibrina nelle pareti vasali, trombosi e stravasamento ematico. Alcuni autori¹⁰⁰ hanno avuto risultati positivi con l'immunofluorescenza vascolare, mentre altri non hanno avuto tali riscontri¹⁰¹. L'opinione comune è che l'immunofluorescenza non sia di aiuto nel comprendere la patogenesi del PG. Nel PG si ritrovano ascessi neutrofili sub corneali e intradermici³⁹, infiltrazione neutrofila perifollicolare e follicoli dilatati ripieni di cellule polimorfonucleate³⁸. Le caratteristiche istologiche del PG bolloso sono rappresentate da bolle subcorneali o sub epidermiche fino alla formazione di vescicole intraepidermiche⁴⁷, spesso con un denso infiltrato di neutrofili e formazione di microascessi⁵⁴. Gli aspetti istologici del PG vegetativo sono caratteristici con reazione granulomatosa a palizzata, ascessi neutrofili e formazione di un tramite fistoloso, che impone di escludere la presenza di infezione come possibile causa di tali modificazioni istologiche. Nel PG vegetativo vi è una iperplasia pseudo-epiteliomatosa con focali ascessi

dermici neutrofili, spesso con istiociti periferici a palizzata, cellule giganti da corpo estraneo e formazione di tragitti fistolosi. Queste alterazioni sono simili a quelle che si riscontrano nelle lesioni della blastomicosi-pioderma like.

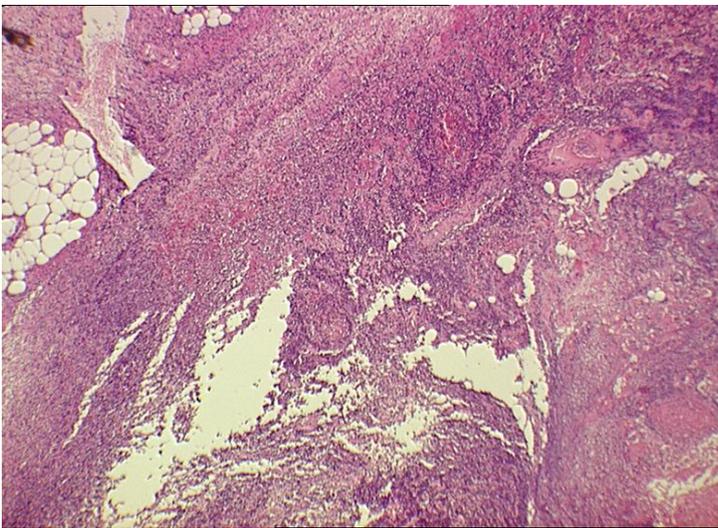


Fig 4.2

Colorazione con ematossilina-eosina 20x: derma superficiale e profondo con massima infiltrazione di cellule infiammatorie prevalentemente granulociti neutrofili con interessamento del tessuto adiposo(lobuli di adipociti)

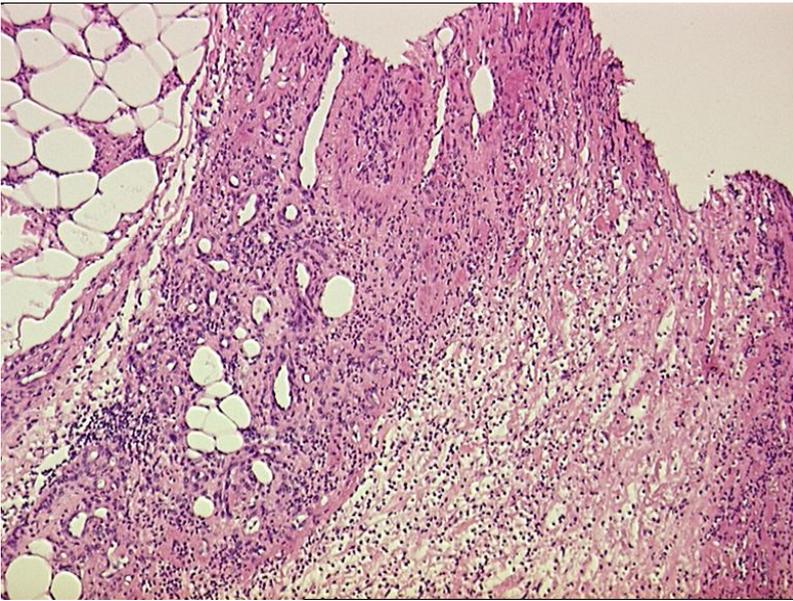


Fig 4.3(a)

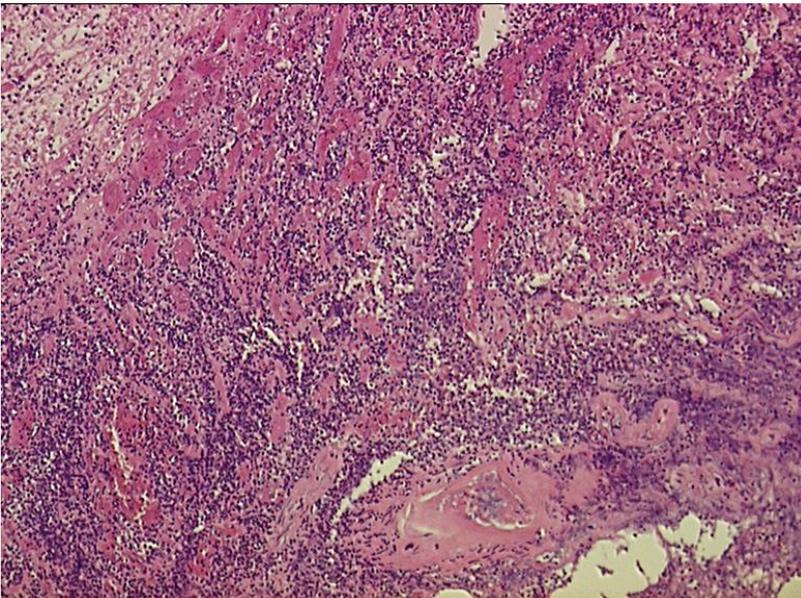


Fig 4.3(b)

Fig 4.3 (a) e (b). Colorazione con ematossilina-eosina, 40x: maggiore ingrandimento dove si osserva infiltrato flogistico acuto neutrofilo con interessamento dei piccoli vasi, del tessuto adiposo e aree di necrosi fibrinoide, alcuni lumi capillari appaiono parzialmente ostruiti.

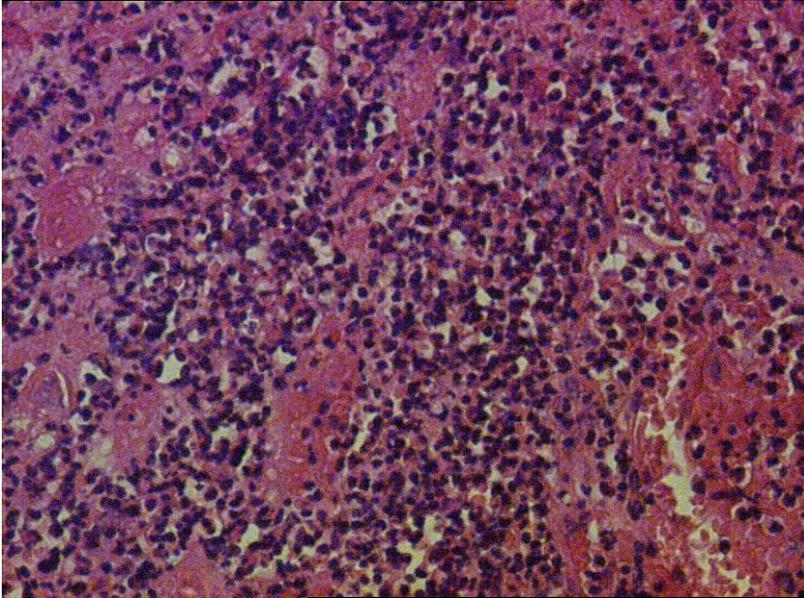


Fig 4.4

Colorazione con ematossilina-eosina, 40x: nel centro del campo capillari con interessamento di granulociti neutrofili nello spessore della parete (vasculite). Non evidenza di necrosi fibrinoide della parete

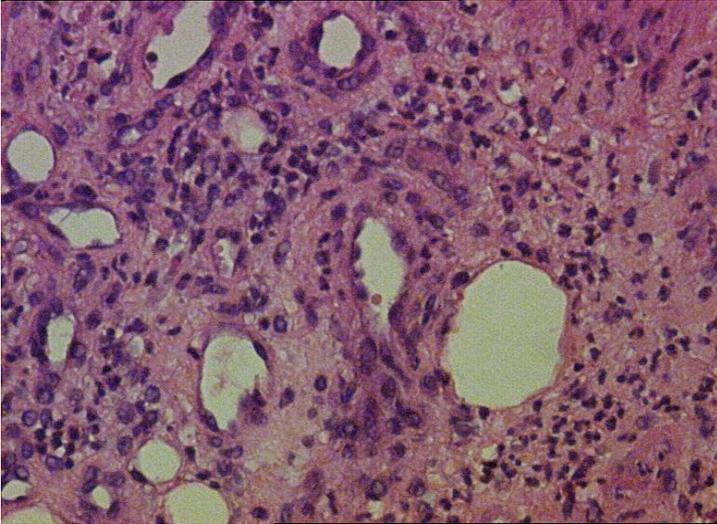


Fig 4.5

Colorazione con ematossilina-eosina, 40x: derma con tappeto di granulociti neutrofili, con micro focolai emorragici.

Capitolo 5. Malattie associate

In circa il 50% dei casi di PG è associata una malattia sistemica. E' stato evidenziato che in circa 1/3 dei pazienti con PG ulcerativo è presente una IBD, la malattia di Crohn e la Rettocolite Ulcerosa si manifestano in ugual misura in questa forma di PG. Nei pazienti con IBD il PG si verifica solo nel 1,5-5% dei casi⁶. Le lesioni possono precedere, comparire simultaneamente o seguire le IBD, ma il loro decorso è indipendente. Una proctocolectomia totale si è associata ad una guarigione del PG senza recidive¹⁰². La chirurgia non dovrebbe essere considerata una terapia delle lesioni del PG in quanto si sono registrati casi di comparsa di PG dopo interventi di proctocolectomia totale¹⁰³. Mentre la forma ulcerativa è fortemente associata con le IBD, il PG bolloso è spesso associato a malattie mielodisplastiche, quello vegetativo, in genere, non si associa a malattie sistemiche. L'artrite compare in circa il 37% dei casi di PG ulcerativo. L'artrite associata al PG può essere sieropositiva o sieronegativa, può colpire diverse articolazioni, ma la manifestazione clinica più frequente è un'artrite monoarticolare delle grandi articolazioni sieronegativa. Alcuni autori hanno notato come il PG sia comunemente localizzato agli arti inferiori e i pazienti con RA sviluppano spesso ulcere alle gambe. Inoltre queste forme di PG associate ad artrite sono più resistenti alla terapia rispetto al PG non associato ad altre patologie, ciò potrebbe suggerire come l'insufficienza venosa nei pazienti con RA rivesta un ruolo critico nel determinare una prognosi negativa nel PG associato ad artrite¹⁰⁴. Artrite e PG sono stati riscontrati anche in associazione con le IBD¹⁰⁵; sono state descritte anche associazione del PG con: sindrome di

Felty, osteoartrite, sacroileite. Sono state anche rilevate associazioni tra artralgia-artrite e la sindrome da by-pass intestinale, le dermatiti/artriti associate a IBD e le dermatosi neutrofile come la sindrome di Sweet e l'eritema elevatum diutinum^{106,107,108,109}. La frequenza dell'associazione tra PG e neoplasie non è certa, ma si ritiene si aggiri intorno al 7%¹¹⁰. La leucemia è tra le neoplasie quella che più frequentemente si associa al PG, in genere la leucemia mieloide cronica acuta o cronica, sia negli adulti che nei bambini. Il PG bolloso è quello che più frequentemente si associa a queste forme di neoplasie e spesso i pazienti muoiono entro 12 mesi dalla comparsa delle lesioni cutanee. Sono stati segnalati diversi casi di PG ulcerativo associati a mieloma multiplo(in genere di tipo IgA) e macroglobulinemia di Waldeström. Sia la leucemia che il mieloma di tipo IgA possono anche associarsi alla sindrome di Sweet. Sono stati segnalati 14 casi di policitemia rubra vera e PG. Sono stati descritti in pazienti con PG anche: mielofibrosi, linfomi(di Hodgkin, non Hodgkin e a cellule T), e tumori solidi come carcinoidi, carcinomi del colon, della prostata, della mammella, dei bronchi, delle ovaie e carcinomi adenocorticali. Una gammopatia monoclonale è presente in circa il 10% dei pazienti con PG, in genere la forma ulcerativa si associa alla gammopatia monoclonale. Sono stati descritti casi di PG bolloso in pazienti con mieloma. Molte anomalie dell'immunità sia umorale che cellulo-mediata sono stati descritte nei pazienti con PG. Tra i difetti umorali ricordiamo: l'ipogammaglobulinemia acquisita o congenita e la sindrome da iper-IgE. Sono stati segnalati casi di PG immunosoppressi per trapianto renale, leucemia o in soggetti HIV positivi sia nei bambini che negli adulti. Lo studio del rapporto tra linfociti T-helper e T-suppressor evidenzia delle

alterazioni, ma un possibile ruolo di questa alterazione e la patogenesi della malattia non è chiaro. Il PG ulcerativo è quello che si associa più spesso con le alterazioni immunologiche.

Capitolo 6. Diagnosi

La diagnosi di PG è esclusivamente clinica, non esistono markers sierologici, ematologici o istopatologici che possano essere considerati caratteristici di questa malattia. Nel sospetto di PG dovrebbero essere eseguiti: gli esami ematochimici di routine, test di screening sierologici e biochimici inclusi i livelli di ioduro e bromuro, che possono determinare un'eruzione pustolosa con o senza ulcerazioni. Andrebbe esclusa la presenza in circolo di altri farmaci che possono provocare eruzioni simil-PG come il fattore di crescita stimolante i granulociti(GM-CSF)¹⁷ e l'isotretinoina^{14,15}. Altri esami da eseguire includono: l'elettroforesi e l'immuno-elettroforesi delle proteine sieriche, la sierologia per lue, in quanto le ulcere sifilitiche possono mimare il PG ulcerativo o vegetante, lo screening per l'epatite e gli anticorpi antifosfolipidi. In genere i pazienti con PG non mostrano evidenze di vasculite leucocitoclastica, ma un test positivo può indirizzare verso l'esecuzione di ulteriori indagini quali la ricerca degli anticorpi antinucleo, gli ANCA e il fattore reumatoide. La comparsa improvvisa di lesioni papulo-vescicolose che evolvono rapidamente in ulcere molto dolenti con bordi violacei e sottominati è estremamente suggestiva di PG. Una biopsia cutanea può essere utile per escludere patologie infettive, vasculiti, vasculopatie e neoplasie. La biopsia dovrebbe essere eseguita per la valutazione istopatologica facendo particolare attenzione alla sede, stadio e tipo di lesione. E' utile eseguire una coltura in particolare per la ricerca di batteri, micobatteri, micobatteri atipici e infezioni fungine profonde che possono determinare lesioni simili al PG^{111,112}. In alcuni pazienti può essere necessario eseguire colture virali

e studi di immunofluorescenza. La radiografia del torace, un esame del tratto gastrointestinale e un aspirato osteomidollare sono test importanti che potrebbero confermare il sospetto di PG in corso di malattie sistemiche associate. Nei pazienti con PG peristomale è importante valutare l'attività della IBD o l'eventuale presenza di neoplasie, in particolare in presenza di una pregressa patologia tumorale del tratto gastrointestinale. In tabella l'approccio clinico al paziente con PG.

Tabella 6.1 Iter diagnostico nel sospetto di PG.

1. Anamnesi: trauma, farmaci, sintomatologia generale
2. Lesioni di PG: sede, dimensioni, tipo, bordi, profondità
3. Esame obiettivo: compresa valutazione gastrointestinali, linfadenopatie etc.
4. Esami ematochimici di routine, elettroforesi e immunoelettroforesi proteine sieriche, markers epatiti, ANA, ANCA, FR, Antifosfolipidi, screening lue Coltura dell'ulcera(batterica, virale, micotica) Radiografia del torace o in altre sedi se indicate Endoscopia Aspirato osteomidollare TC (nel sospetto di ascesso)
5. Biopsia cutanea Istologia Colture(batteri, micobatteri atipici, virus, miceti)
6. Stabilizzazione del paziente(ospedalizzazione vs assistenza ambulatoriale)

Capitolo 7. Diagnosi differenziali

Il PG entra in diagnosi differenziale con altre malattie che causano lesioni cutanee erosive e ulcerative. Le diagnosi differenziali includono: vasculiti, condizioni di trombofilia, neoplasie, malattie infiammatorie e infezioni. I tipi di vasculiti sistemiche che possono determinare ulcere cutanee includono: la poliarterite nodosa, vasculiti ANCA-positive e la crioglobulinemia mista essenziale, generalmente associata all'epatite C. Stati trombofilici che possono mimare il PG sono rappresentati da: vasculite livedoide, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, mutazione del fattore V di Leiden e polimorfismo della metilene tetraidrofolato reduttasi¹¹³. Tumori che possono determinare lesioni simil-PG includono: carcinoma squamocellulare, linfoma cutaneo e carcinoma metastatico. La malattia di Crohn con interessamento cutaneo può entrare in diagnosi differenziale con il PG. Infezioni che possono mimare il PG sono rappresentate da : cellulite, ulcere erpetiche, ulcera del Buruli, infezioni micobatteriche atipiche, tubercolosi cutanea, leishmaniosi, sporicotricosi¹¹⁴, criptococcosi¹¹⁵, istoplasmosi¹¹⁶, blastomicosi¹¹⁷ e ectima gangrenoso¹¹⁸. A volte è difficile distinguere tra il PG e la malattia di Behçet, visto che entrambe si presentano clinicamente con lesioni ulcerative. Le ulcere genitali e orali caratterizzano la malattia di Behçet e raramente sono state descritte nel PG. Una sede atipica di PG è rappresentata dal pene, in questo caso le lesioni possono essere considerate, erroneamente, come manifestazioni di malattia di Crohn¹¹⁹ o di gangrena di Fournier¹²⁰. La gestione del paziente in questi casi è completamente diversa, per cui è importante fare una diagnosi corretta,

soprattutto nella gangrena di Fournier in cui sono necessari un debridement chirurgico e antibiotici a largo spettro¹²¹. Il termine di dermatosi neutrofiliche raggruppa una serie di malattie tra cui: la vasculite pustolosa, la sindrome di Sweet e il PG. Di recente è stata descritta la dermatosi neutrofilica del dorso delle mani, ma la sua relazione con le altre dermatosi neutrofiliche è incerta. Alcuni autori la considerano come una variante localizzata di sindrome di Sweet bollosa; inoltre casi atipici di PG con localizzazione agli arti superiori sono considerati indistinguibili dalla dermatosi neutrofilica del dorso delle mani¹²². Un'altra dermatosi caratterizzata da intenso infiltrato dermico neutrofilico è l'Eritema Elevatum Diutinum. La malattia si presenta con placche simmetriche eritematose localizzate o ulcere bollose a livello delle estremità. L'Eritema Elevatum Diutinum può associarsi ad HIV, leucemia, IBD e PG ulcerativo tipico. Questo suggerisce come tale patologia così come la sindrome di Sweet debbano essere considerate nello spettro del PG⁶. Ulcere factitiae, in particolare quelle causate da stravasamento di sostanze stupefacenti rientrano tra le diagnosi differenziali di PG (Fig 7.1). In questi casi la diagnosi è spesso di esclusione e i test di laboratorio sono negativi; inoltre la patergia, che caratterizza la malattia, fa sì che le nuove lesioni compaiono facilmente. La presenza di bordi lineari o angolari devono far pensare alla possibilità che le lesioni siano autoindotte.



Fig 7.1 Ulcera iatrogena da eroina con bordi ipertrofici e sottominati e tessuto necrotico sul fondo.

Capitolo 8. Terapia

Sebbene esistano delle linee guida generale per la gestione del PG, il clinico dovrà avere un approccio personalizzato ad ogni singolo caso, tenendo in considerazioni diverse variabili: numero, sede e profondità delle lesioni, le malattie associate, le condizioni generali del paziente, e i rischi correlati al ricorso ad una determinata terapia. L'obiettivo del trattamento terapeutico è quello di ridurre il processo infiammatorio dell'ulcera, in maniera tale da promuovere la guarigione, la riduzione del dolore, controllare le malattie associate. La nostra esperienza è che il paziente con associate IBD, artrite erosiva o disordini mielodisplastici rispondono meglio se le malattie associate sono trattate in maniera aggressiva. Nel PG idiopatico si può ottenere una remissione indotta da brevi cicli(6-9 mesi) di farmaci immunosoppressori.

Capitolo 8.1 Terapia topica

La terapia locale ha come scopo quello di ridurre il potenziale infiammatorio delle lesioni, prevenire infezioni secondarie, gestire l'essudato, proteggere da eventuali traumi, gestire la sintomatologia dolorosa. Una vasta gamma di trattamenti viene utilizzata nel PG, generalmente la terapia topica è inefficace quando viene utilizzata da sola mentre il suo utilizzo viene consigliato in associazione con la terapia sistemica immunosoppressiva. Il trattamento locale delle ulcere del PG include l'utilizzo di medicazioni avanzate non aderenti che evitino eventuali traumi dovuti alla loro rimozione. Si deve evitare in ogni caso lo

sbrigliamento del tessuto devitalizzato di tipo chirurgico per il fenomeno della patergia. Si preferisce, quindi, effettuare un debridement autolitico o enzimatico del letto di ferita e successivamente può essere utile l'applicazione di medicazioni avanzate non aderenti, con film di silicone o di innesti omologhi o cute ingegnerizzata che presentano il vantaggio di stimolare la riparazione tissutale e controllare il sintomo dolore. Sono stati descritti singoli casi di PG trattati con successo con l'utilizzo di: tacrolimus^{123,124}, pimecrolimus¹²⁵, glucocorticoidi topici potenti¹²⁶, nicotina¹²⁷, sodio cromoglicato¹²⁸. Pimecrolimus, così come il tacrolimus, sono inibitori della calcineurina, di conseguenza bloccano l'attività delle cellule T e quindi il rilascio di numerose citochine infiammatorie, incluse IL-2, IL-4, IL-10, IFN-gamma e il TNF- α ¹²⁹. Inoltre il pimecrolimus impedisce il rilascio da parte delle mastcellule di mediatori pro-infiammatori (istamina, triptasi, serotonina, β -esosaminidasi)¹³⁰. I risultati clinici positivi ottenuti con il pimecrolimus e tacrolimus sono, probabilmente, in parte dovuti alla riduzione dei livelli di TNF- α , che è considerato fondamentale nello sviluppo delle dermatosi neutrofile¹³¹. L'attività farmacologica del pimecrolimus è più selettiva di quella del tacrolimus in quanto non influenza la differenziazione, la maturazione e funzione delle cellule di Langherans e non induce la loro apoptosi¹³². Il pimecrolimus ha una permeabilità cutanea 9 volte più bassa del tacrolimus e quindi un rischio più basso di immunosoppressione sistemica. La terapia topica immunosoppressiva con pimecrolimus sembra offrire un'ulteriore opportunità nella gestione terapeutica del PG soprattutto in quei casi che non controllati dalla sola terapia sistemica. Un'altra terapia locale è l'iniezione intralesionale di glucocorticoidi; nonostante alcuni casi siano

stati trattati con successo, è sconsigliabile il ricorso a tale terapia in prima linea per il rischio di indurre la comparsa di nuove lesioni per il fenomeno della patergia.

Capitolo 8.2 Terapia sistemica

Molti casi di PG richiedono una terapia sistemica per ottenere una guarigione completa. Numerosi farmaci sono stati utilizzati ma non esistono in letteratura trials randomizzati e controllati che ne dimostrino l'efficacia terapeutica. Il trattamento delle malattie associate è una condizione importante in quanto ha un impatto favorevole sulle lesioni cutanee.

Corticosteroidi sistemici.

I corticosteroidi sistemici rappresentano i farmaci di prima scelta nella terapia del PG: corticosteroidi orali vengono somministrati al dosaggio di 1-2 mg/kg/die e consentono di ottenere una riduzione del dolore e promuovere la guarigione. L'uso cronico di alte dosi di corticosteroidi spesso determina un aumento della morbilità e della mortalità¹³³. I pazienti in terapia con cortisonici devono essere strettamente monitorati e ricevere supplementi di calcio, vitamina D e se necessario bifosfonati; quindi in molti casi l'uso di immunosoppressori o immunomodulatori è preferibile alla monoterapia con cortisonici.

Ciclosporina.

La ciclosporina, alla dose di 2-3 mg/kg/die, rappresenta una valida opzione terapeutica nel trattamento di quei casi di PG resistenti alla terapia cortisonica o in cui i cortisonici determinano importanti effetti collaterali. Matis et¹³⁴ al hanno descritto una serie di 11 pazienti con PG ricorrente, 10 di questi sono stati trattati con successo con ciclosporina. 7 dei nove pazienti che sono stati seguiti hanno mantenuto la guarigione per un periodo variabile da 5 a 36 mesi dopo l'interruzione del farmaco. Sebbene molti pazienti con PG continuino ad avere recidive in assenza di una terapia di mantenimento, quindi la durata di tale risposta con ciclosporina appare rilevante.

Immunoglobuline endovena.

Le immunoglobuline endovena (IgEV) sono utilizzate in maniera crescente per il trattamento di malattie infiammatorie e autoimmuni. La relativa sicurezza delle IgEV rappresenta un'importante opzione terapeutica in quei casi di PG che non tollerano gli effetti collaterali dei farmaci immunosoppressori o in soggetti immunodepressi. Negli ultimi anni sono stati riportati in letteratura numerosi casi di PG trattati con successo tramite il ricorso alle IgEV. Cummins et al.¹³⁵ hanno descritto 10 casi resistenti alle terapie convenzionali o con eventi avversi dovuti alle terapie. Sette di questi 10 pazienti sono stati trattati con successo con IgEV

e di questi, in sei è stata ottenuta la remissione clinica con un trattamento ripetuto di IgEV. Cinque pazienti hanno avuto come effetto collaterale nausea e in un caso la nausea era severa e intrattabile. Un paziente ha sviluppato una reazione immune che ha richiesto la somministrazione di difenidramina e metilprednisolone e in un altro caso si è avuta una meningite asettica. Gli autori hanno utilizzato le IgEV come terapia adiuvante e non in ionoterapia. E' stata somministrata, ai pazienti, una dose di 2 g kg^{-1} suddivise in 3 dosi in 3 giorni consecutivi; inoltre si somministrava 30-60 mg/die di prednisone o nei casi più gravi che richiedevano l'ospedalizzazione una somministrazione pulsata di metilprednisolone. Clinicamente eventi avversi severi sono raramente associati alla terapia con IgEV, ma sono stati segnalati casi di: trombosi, meningite asettica e necrosi tubulare renale acuta. IgEV aumenta la viscosità del siero e può determinare trombosi in persone che hanno di base un'elevata viscosità per la presenza di patologie come la crioglobulinemia, ipercolesterolemia e ipergammaglobulinemia, e aumenta il rischio di eventi trombotici come infarto o embolia polmonare. IgEV possono scatenare mal di testa e meningite asettica, soprattutto in pazienti con una storia di emicrania. Necrosi tubulare renale acuta si verifica raramente in genere dopo infusione di IgEV con alto contenuto di saccarosio. Questa complicanza è più frequente nei pazienti con malattia renale pre-esistente o con deplezione di volume. IgEV possono rappresentare un trattamento efficace nei casi di PG severo o recidivante, anche se il costo è maggiore rispetto a quello dei farmaci immunosoppressori e immunomodulanti. Il rischio di infezioni e tumori correlati all'utilizzo di terapie immunosoppressive giustifica il ricorso a

IgEV come un'alternativa adiuvante appropriata in molti casi di PG. Sono necessari studi randomizzati controllati per valutare l'efficacia e definire il ruolo del IgEV nel PG.

Micofenolato mofetile(MMF).

Il micofenolato mofetile è un farmaco immunosoppressore, utilizzato per prevenire il rigetto nei pazienti sottoposti a trapianti d'organo; è usato anche nel trattamento di alcune patologie come: l'artrite reumatoide, la psoriasi, granulomatosi di Wegener e pemfigoide. Il MMF è un pro farmaco: una volta assorbito, subisce un processo di idrolisi che lo trasforma nel suo metabolita attivo: l'acido micofenolico. Quest'ultimo è un potente inibitore dell'enzima inosina monofosfato deidrogenasi fondamentale per la sintesi dei nucleotidi purinici. Poiché la proliferazione dei linfociti B e T è strettamente legata alla sintesi delle purine(mentre altri tipi di cellule possono recuperare le purine da altre fonti), ciò si traduce in un blocco della proliferazione di linfociti. Studi recenti indicano che il MMF può essere efficace nel trattamento di varie malattie cutanee in particolare quelle in cui i linfociti hanno un ruolo fondamentale nella patogenesi. Per tale motivo l'uso del MMF è notevolmente aumentato in ambito dermatologico. Lee et al¹³⁶ hanno trattato 3 pazienti con PG con MMF in associazione al prednisone e un paziente in monoterapia con MMF, in tutti e 4 i pazienti è stata ottenuta la guarigione delle ulcere. Gli effetti collaterali verificatisi sono stati: disturbi gastrointestinali, sepsi da *Stafilococco aureus* e *Pseudomonas Aeruginosa*, palpitazioni e cefalea. Un

case report ha evidenziato come il MMF possa essere efficace in associazione anche con ciclosporina nel trattamento del PG¹³⁷.

Talidomide.

La talidomide è un derivato dell'acido glutammico, venduto negli anni cinquanta-sessanta come sedativo-ipnotico e anti-nausea, rivolto in particolare alle donne in gravidanza. Il farmaco è stato ritirato dal commercio, nel 1961, per la sua teratogenicità: le donne trattate con talidomide partorivano neonati con gravi alterazioni congenite dello sviluppo degli arti, ovvero amelia (assenza di arti) o focomelia (riduzione delle ossa lunghe degli arti), generalmente più a carico degli arti superiori che di quelli inferiori, e quasi sempre bilateralmente, pur con gradi differenti. La talidomide inibisce la protein-chinasi α della proteina I κ B, un inibitore endogeno del fattore di trascrizione NF- κ B, che è coinvolto attivamente nella proliferazione delle cellule tumorali e nella sintesi di molte citochine, come l'IL-1, IL-6 e il TNF- α . L'effetto di inibizione dell'angiogenesi e il potere selettivo inibitore della sintesi del TNF- α , ha riaperto l'interesse clinico per l'uso della talidomide in molte patologie, variabili dall'AIDS a certi tipi di tumore. Attualmente è in corso la sperimentazione, con risultati positivi, nella cura del mieloma multiplo, dove viene somministrata in associazione ad un cortisonico¹³⁸. L'uso della talidomide è stato approvato per la cura della malattia di Behçet e come farmaco di seconda scelta nel lupus eritematoso sistemico, nell'eritema nodoso ed algie associate alla lebbra e nella sarcoidosi a precoce

manifestazione. Venencie e Saurat¹³⁹ hanno descritto il caso di una donna Africana con PG resistente alla terapia con clofazimina e corticosteroidi, trattata con successo con talidomide alla dose di 100 mg/die. Sono stati descritti 2 casi di PG associato a malattia di Behçet in cui è stato ottenuto un notevole miglioramento clinico di entrambe le malattie con l'utilizzo della talidomide^{140,141}. Un caso di PG idiopatico resistente alle terapie tradizionali (cortisonici, dapsons, clofazimina, isotretinoina) ha mostrato un marcato miglioramento delle lesioni dopo 6 mesi di terapia con talidomide¹⁴².

Plasmaferesi.

La plasmaferesi viene utilizzata in patologie cutanee di difficile trattamento come: l'orticaria cronica, la sclerodermia, il pemfigoide bolloso e il lupus eritematoso sistemico. La terapia consiste nella rimozione di grandi volumi di plasma e nella loro sostituzione con plasma esogeno o sostituiti plasmatici, in maniera tale da eliminare ogni potenziale sostanza patogena. Sebbene nessuna anomalia plasmatica sia stata trovata nel PG sono stati descritti casi di tale malattia trattati con successo con plasmaferesi anche se in pazienti in cui il PG si associava chiaramente ad altre malattie sistemiche come colite ulcerosa, morbo di Crohn e paraproteinemia IgA¹⁴³. Kaminska et al¹⁴⁴ hanno descritto un caso di PG trattato con successo con plasmaferesi, ma si è verificata una recidiva di malattia una volta sospeso il trattamento. In genere vengono prelevati 3 l di plasma per i primi 5 giorni sostituiti con albumina al 4%.

Successivamente lo stesso trattamento viene ripetuto 2 volte la settimana per 2 settimane e poi una volta la settimana per 4 mesi. La plasmateresi è generalmente ben tollerata e non sono state segnalate grosse complicazioni.

Ciclofosfamide.

La ciclofosfamide, è un agente alchilante, utilizzato nel trattamento di varie malattie autoimmuni, incluso: il lupus eritematoso sistemico, pemfigoide bolloso, pemfigo volgare, granulomatosi di Wegener e il PG associato a malattie sistemiche. Inoltre altri agenti alchilanti come melfalan, clorambucile e la mostarda azotata sono stati utilizzati per la terapia delle malattie associate al PG. Gli agenti alchilanti sono tossici per le cellule della linea emopoietica, la mielosoppressione è uno dei possibili effetti collaterali; la ciclofosfamide è tossica selettivamente per i linfociti B e l'uso prolungato può, teoricamente, predisporre i pazienti allo sviluppo di neoplasie o favorirne la metastatizzazione in pazienti già affetti da tumore. Altre possibili complicanze, che ne limitano l'utilizzo, sono rappresentate da: danni alle gonadi, teratogenicità, alopecia e cistite emorragica. Nonostante ciò la somministrazione pulsata della ciclofosfamide è stata utilizzata con successo nel trattamento di casi di PG associati ad artrite reumatoide¹⁴⁵ e anche nel PG idiopatico.

Isotretinoina.

L'isotretinoina è ampiamente utilizzata nel trattamento di numerose dermatosi recidivanti. E' stato evidenziato che il farmaco interferisce con la funzione dei neutrofili ed è stato dimostrato, in vitro, che impedisce il rilascio di mediatori infiammatori da parte dei neutrofili. Il PG viene classificato nell'ambito delle dermatosi neutrofile e sebbene la patogenesi non sia chiara, è sicuramente presente un'iper-reattività dei neutrofili, pertanto l'isotretinoina ,proprio per la sua azione sui neutrofili, può essere utilizzata ,al dosaggio di 0,25 mg/die, come terapia del PG recidivante¹⁴⁶ .

Altre terapie sistemiche.

L'associazione tra cortisonici e farmaci citotossici come azatioprina, ciclofosfamide o clorambucile è utilizzata nei casi di Pg resistenti alla terapia con soli cortisonici. Esperienze limitate sono state descritte circa l'utilizzo del methotrexate¹⁴⁷, tacrolimus¹⁴⁸, colchicina, nicotina e iodato di potassio. Lo ioduro di potassio(KI) è un farmaco utilizzato da più di 150 anni, e oggi ancora usato in molti paesi per il trattamento della sporicotricosi. Ci sono in letteratura alcune segnalazioni sull'utilizzo del KI in alcuni casi di eritema nodoso e vasculite nodulare¹⁴⁹ in cui il suo utilizzo si è rilevato efficace. Horio et al¹⁵⁰ hanno evidenziato l'utilità del KI per il trattamento di altre dermatosi infiammatorie come la malattia di

Behçet, l'eritema polimorfo e la sindrome di Sweet. Sanburg e Benzie¹⁵¹ un caso di PG associato a morbo di Crohn in cui le lesioni cutanee sono guarite dopo terapia con KI. Richardson e Callen¹⁵² ne hanno dimostrato l'efficacia anche nel PG recidivante. Il preciso meccanismo con cui il KI agisce nelle dermatosi infiammatorie rimane sconosciuto. In vitro è in grado di inibire la chemiotassi dei neutrofili e la creazione di intermedi tossici dell'ossigeno, per cui si suppone che possa esercitare in questo modo le sue proprietà farmacologiche sui neutrofili. Dapsone e minociclina sono farmaci che sono anche in grado di agire modificando la funzione dei neutrofili e quindi possono essere impiegati nel PG. La colchicina può essere utile nel PG agendo con lo stesso meccanismo dei farmaci precedenti e in più sfruttando la sua capacità immuno-modulatrice. La prescrizione del KI è ,attualmente, consentita per la sindrome di Sweet, che si caratterizza per un'intensa infiltrazione del derma da parte dei neutrofili. Il PG bolloso o atipico è talvolta difficilmente distinguibile dalla sindrome di Sweet; istologicamente, in fase iniziale, le lesioni del PG bolloso possono mimare quelle della sindrome di Sweet e sono stati descritti casi con entrambe le malattie anche senza che vi sia una patologia associata. In base a queste osservazioni possiamo considerare il PG e la sindrome di Sweet come il risultato di un processo infiammatorio mediato dai neutrofili¹⁵³. L'utilità del KI in alcuni casi di PG supporta tale concetto, questo farmaco è poco costoso e ha effetti collaterali lievi. KI può indurre, raramente, ipotiroidismo, per una difettosa autoregolazione ma è generalmente reversibile con un ritorno alla normale funzione tiroidea dopo l'interruzione del farmaco. KI può indurre la comparsa di malattie in

alcuni pazienti con PG⁴. Sono necessari ulteriori studi clinici per valutare quale tipo di PG risponde bene al KI.

Farmaci biologici.

Anti TNF- α .

La patogenesi del PG rimane sconosciuta, ma l'associazione con malattie quali le IBD e l'artrite reumatoide in cui il TNF- α svolge un ruolo chiave nello sviluppo, indica come tale molecola abbia sicuramente importanza nella determinazione del PG. Il TNF- α è una citochina proinfiammatoria prodotta da macrofagi, linfociti e polimorfonucleati neutrofili. Svolge numerose attività biologiche, tra cui: apoptosi, necrosi tumorale, attivazione e metabolismo dei granulociti, linfociti, eosinofili, fibroblasti, condrociti e cellule endoteliali. Inoltre induce edema, prende parte alla formazione del granuloma, attiva la cascata coagulativa, ed è implicato nel richiamo di cellule infiammatorie.

Infliximab.

Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico anti TNF- α , composto da una regione umana costante di IgGk(75%) e da regione variabile murina(25%) legante l'antigene ad alta affinità per gli anticorpi umani anti TNF- α . Infliximab si lega soprattutto, con alta affinità, alla forma transmembranaria di TNF- α , neutralizzandone gli effetti in vivo. Il trattamento con Infliximab riduce i livelli di TNF- α nelle aree infiammate, l'infiltrazione delle cellule infiammatorie, i livelli di IL-6 e proteina C reattiva, i prodotti di degradazione della fibrina, del fattore di von Willebrand, del complesso trombina-antitrombina III. Ha un'emivita di circa 10 giorni. Come proteina, Infliximab, non è metabolizzato dal citocromo P-450, riducendo il rischio di interazioni farmacologiche. Gli effetti collaterali più comuni sono: cefalea, rash, diarrea, rinite e tosse. L'incidenza di infezioni lievi, in corso di terapia, è aumentata; le più frequenti, con incidenza del 4,6% per entrambe, sono quelle delle vie aeree superiori e urinarie, infezioni gravi con conseguenze fatali, sebbene rare, sono state riportate¹⁵⁴. Gli anticorpi chimerici sono meno immunogeni di quelli murini ma sono stati segnalati casi di ipersensibilità con orticaria, ipotensione e dispnea; proprio per questa ragione è raccomandato di somministrare corticosteroidi, antistaminici, epinefrina prima dell'infusione del farmaco¹⁵⁵. Gli anticorpi anti-infliximab si sviluppano in circa il 13% dei pazienti con malattia di Crohn trattati con questo farmaco e ciò aumenta la probabilità di reazioni da infusione, emivita più breve e minore efficacia clinica^{156,157}. La somministrazione ripetuta di infliximab

può essere associata con la formazione di anticorpi autoimmuni, sono state segnalate importanti reazioni di ipersensibilità ritardata dopo ri-somministrazione di infliximab dopo un lungo intervallo di tempo. Reazioni da infusione di varia gravità sono state segnalate in circa il 10% dei pazienti¹⁵⁸. Il ruolo degli autoanticorpi nella determinazione di queste reazioni rimane incerto considerando che circa il 75% dei pazienti trattati con infliximab sviluppano autoanticorpi¹⁵⁹. Una recente meta-analisi ha evidenziato un aumento del rischio di sviluppo di linfomi in pazienti trattati con TNF- α . E' difficile stabilire un rapporto causa-effetto per tale condizione, in considerazione del fatto che i pazienti con artrite reumatoide o altre malattie autoimmuni hanno un aumentata incidenza di linfoma. Per quanto concerne il rischio di sviluppare infezioni secondarie, prima di iniziare la terapia con anti TNF- α è necessario eseguire un test PPD o quantiferon-test e una radiografia del torace per il rischio di slatentizzare una tubercolosi latente. Infliximab è stato autorizzato dalla Food and Drugs Administration per il trattamento del morbo di Crohn, dell'artrite reumatoide, della psoriasi e dell'artrite psoriasica. Sono stati segnalati numerosi casi, trattati con successo con anti TNF- α , in varie condizioni come PG associato a malattia di Crohn¹⁶⁰. In letteratura sono descritti pochi casi di PG idiopatico trattati con Infliximab^{161,162}. Il primo studio randomizzato in doppio cieco di un farmaco per il trattamento del PG è stato fatto da Brooklyn. I pazienti ricevevano alla settimana 0 una dose di 5 mg/kg e.v di infliximab o il placebo. Una prima valutazione era fatta alla settimana 2 e ai non risponder veniva somministrato infliximab. Nello studio sono stati inclusi 30 pazienti. Dopo la randomizzazione a 13 pazienti è stato somministrato infliximab e a 17 il placebo. Alla settimana

2 il gruppo di pazienti trattati con infliximab presentava un miglioramento clinico molto più significativo del gruppo placebo: 46% vs 6% (p=0.025). Complessivamente 29 pazienti sono stati trattati con infliximab e il 69% ha avuto un netto miglioramento clinico. Questo studio ha dimostrato che infliximab alla dose di 5 mg/kg e.v è superiore al placebo nella terapia del PG. Lo studio ha dimostrato che non vi è una differenza significativa tra pazienti con IBD(67% di responders) e senza IBD(73% di responders). Inoltre è stato evidenziato un miglioramento della qualità della vita nei pazienti con PG trattati con infliximab sebbene non venga raggiunta una significatività statistica. Ulteriori studi dovrebbero includere un periodo di follow-up più lungo per poter valutare il tasso di recidiva dopo il trattamento e il tempo per programmare le infusioni di mantenimento.

Adalimumab

Adalimumab è il primo anticorpo monoclonale completamente umano diretto contro il TNF- α . Possiede un'alta specificità e sensibilità per il TNF- α e blocca l'interazione del TNF- α con i recettori cellulari di superficie p55 e p75. Come infliximab, adalimumab fissa il complemento e determina la lisi delle cellule che esprimono in superficie il TNF- α . Adalimumab è indistinguibile dalle IgG1 che si formano naturalmente e ha un'emivita simile a quella delle IgG1, circa 2 settimane. In teoria la formazione di autoanticorpi e le reazioni da infusione dovrebbero avere una minore probabilità di verificarsi. In uno studio¹⁶³ la percentuale di

pazienti trattati con adalimumab che ha sviluppato autoanticorpi è stata del 12%, però non è stata trovata una differenza di eventi avversi tra pazienti con o senza autoanticorpi. L'incidenza di eventi avversi era maggiore nei pazienti trattati con adalimumab rispetto al placebo, i principali effetti collaterali erano: cefalea e prurito nel sito d'iniezione che si verificavano in meno del 10% dei casi. Tuttavia il tasso di eventi avversi seri(inclusi infezioni gravi e tumori) non è stato trovato più alto nel gruppo in terapia con adalimumab rispetto al gruppo controllo. Poiché adalimumab agisce sullo stesso target di citochine di infliximab, ci si aspetta che anche questo anti TNF- α possa essere efficace nella terapia del PG. L'efficacia di adalimumab in questa patologia è stata dimostrata in vari casi^{164,165,166}. Hinterberger et al¹⁶⁷ hanno descritto il caso di una paziente di 42 anni con PG recidivante trattata senza successo con terapie sistemiche standard quali: azatioprina, corticosteroidi, micofenolato mofetile e ciclofosfamide in associazione a trattamenti topici. Tale paziente è stata sottoposta a terapia con adalimumab con dosaggio di 80 mg per via sottocutanea la prima settimana, 40 mg la seconda settimana e successivamente 40 mg ogni 2 settimane. Grazie all'utilizzo di questa terapia la paziente è praticamente andata incontro a guarigione nell'arco di 64 settimane e come terapia di mantenimento viene sottoposta a somministrazione di adalimumab 40 mg al mese. Gli autori hanno inoltre preso in considerazione la qualità della vita della paziente attraverso la valutazione del DLQI(Disease Quality of Life Index), che si è ridotto del 50% dopo l'inizio della terapia con adalimumab. In definitiva il farmaco rappresenta una valida terapia opzionale nei casi di PG recidivanti e non responsivi alle terapie standard, inoltre adalimumab è facile da somministrare(per via

sottocutanea e ogni 2 settimane), presenta rari effetti collaterali, può essere somministrato a casa direttamente dal paziente senza necessità di recarsi in ospedale. Reddick et al¹⁶⁸ hanno descritto il caso di un paziente di 54 anni affetto da PG superficiale e idrosadenite suppurativa(HS) trattato con successo con adalimumab. PG e HS sono dermatosi infiammatorie croniche la cui associazione è stata riportata più volte in letteratura^{169,170} ma la frequenza di associazione con la forma superficiale è sconosciuta. Nella determinazione del PG e HS il TNF- α svolge sicuramente un ruolo importante visto la risposta alla terapia di entrambe le malattie con Infliximab. Il paziente prima di iniziare la terapia con adalimumab era stato trattato, senza successo, con corticosteroidi ad alte dosi, dapstone, talidomide, ciclosporina, minociclina e infliximab. L'utilizzo di quest'ultimo farmaco ha determinato una buona risposta terapeutica ma si è verificata una reazione d'infusione significativa. Per tale motivo gli autori hanno iniziato a somministrare adalimumab con lo stesso dosaggio utilizzato per la terapia della psoriasi. Nel giro di 3 settimane vi è stato un netto miglioramento del quadro clinico e solo dopo 11 mesi si è verificata una lieve recidiva di HS trattata con successo con l'associazione di minociclina ad adalimumab. Da segnalare anche il netto miglioramento del DLQI passato da 20/30 a 4/30 dopo 3 settimane dall'inizio della terapia con adalimumab. In conclusione possiamo affermare che adalimumab rappresenta una valida alternativa ad infliximab e alle terapie sistemiche tradizionali nei casi di PG non responsivi.

Etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione ottenuta, tramite tecniche del DNA ricombinante, dall'unione del recettore umano p75 per il fattore TNF- α con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. La proteina funziona da recettore solubile per il TNF- α e possiede un'affinità di legame per il TNF- α più alta di quella degli altri recettori solubili. E' una molecola complessa, dall'alto peso molecolare, circa 150 Kda, che si lega al TNF- α andando ad inibire la sua attività nel processo evolutivo dell'infiammazione, sia nell'uomo sia negli animali. Il suo uso è approvato dalla Food and Drug Administration(FDA) per il trattamento dell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi. In letteratura sono riportati pochi casi di PG trattati con etanercept, in alcuni casi il farmaco è stato utilizzato in monoterapia, in altri in associazione con basse dosi di steroidi^{171,172,173,174}. Magliocco e Gottlieb¹⁷⁵ hanno utilizzato con successo etanercept in 3 pazienti con psoriasi e artrite psoriasica con epatite C senza peggioramento o interferenza con la terapia dell'epatite. In studi controllati, il più frequente effetto collaterale è la reazione nel sito d'iniezione, altri effetti segnalati sono rari e non sembrano avere una frequenza maggiore rispetto ai controlli sani. Effetti collaterali rari sono: lupus, infezioni, sclerosi multipla, pancitopenia, scompenso cardiaco congestizio. Goldenberg e Jorizzo¹⁷⁶ hanno descritto un caso di un paziente, con una storia di progressiva epatite autoimmune e PG recidivante ad entrambe le gambe, che è andato incontro a guarigione dopo terapia con Etanercept associato a prednisone. Charles et al¹⁷⁷ sono andati a valutare la sicurezza e l'efficacia di Etanercept nella terapia delle

ulcere da PG. E' stata fatta un'analisi retrospettiva di 7 paziente con 11 ulcere da PG trattate con iniezione sottocutanee di etanercept al dosaggio di 25-50 mg due volte la settimana. Tutti e 7 i pazienti hanno risposto bene alla terapia con etanercept. 8 ulcere su 11(73%) sono completamente guarite con un tempo medio di guarigione di 12,5 settimane, mentre le rimanenti 3 ulcere si sono notevolmente ridotte di dimensioni entro un periodo di tempo compreso tra le 8 e le 18 settimane. Etanercept è stato ben tollerato e non si sono verificati eventi avversi seri, solo un paziente ha dovuto interrompere il farmaco per la comparsa di cacogeusia. Etanercept è una terapia alternativa a quelle tradizionali nel trattamento del PG come riportano diversi casi in letteratura.

Bloccanti l'interazione LFA-3/CD2.

Alefacept.

CD2 umana è una glicoproteina che è espressa su tutti i sottotipi di linfociti T e delle cellule natural killer(NK)¹⁷⁸. CD2 aumenta l'adesione cellulare e le risposte dei linfociti T attraverso la formazione del complesso TCR/CD3. L'interazione tra CD2 e LFA-3 stimola la proliferazione dei linfociti T e la funzione dei linfociti T citotossici e delle NK. LFA-3 è una proteina glicosilata che è espressa su un numero elevato di cellule sia come proteina transmembranaria sia di superficie. Il suo compito principale è quello di interagire con CD2 aumentando l'adesività

dei linfociti T nei confronti delle cellule presentanti l'antigene. Inoltre ci sono evidenze che l'interazione CD2/LFA-3 trasduce il segnale non solo ai linfociti, con conseguente aumento dell'attività della tirosin-chinasi pp56, ma anche ai macrofagi con secrezione di citochine implicate nelle risposte dei linfociti T¹⁷⁹. L'espressione dei livelli di CD2 e LFA-3 sulle cellule di superficie si ritiene abbiano un ruolo nella regolazione della risposta antigene specifica di vari sottotipi di linfociti T. Specificatamente, i linfociti T memoria hanno livelli di CD2 di superficie più alti dei linfociti T naïve. L'interazione LFA-3/CD2 gioca un ruolo importante nell'attivazione dei linfociti T dei mammiferi, che è implicata nella determinazione di molte malattie croniche autoimmuni inclusa la psoriasi. Alefacept blocca l'interazione LFA-3/CD2 sia in vivo che in vitro, interferendo nell'attivazione dei linfociti T e di conseguenza modificando il processo infiammatorio. Vista la natura infiammatoria delle lesioni del PG, è stato ipotizzato che inibendo l'interazione LFA-3/CD2 si potrebbe ottenere un miglioramento clinico delle lesioni. In uno studio pilota aperto¹⁸⁰, 4 pazienti con diagnosi di PG sono stati trattati con una dose settimanale per via intramuscolare di alefacept per 20 settimane. La terapia ha determinato una riduzione della gravità della malattia in tutti e 4 i pazienti evidenziato dal miglioramento del PGA(Physician Global Assessment), del Subject Global Assessement, e degli score d'infiammazione. E' difficile generalizzare questi risultati sia per il ridotto numero di pazienti trattati sia per l'assenza di un gruppo controllo.

Anti IL-12/23.

Ustekinumab.

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale diretto contro le interleuchine 12 e 23 che sono implicate in numerose patologie infiammatorie immuno-mediate. Ustekinumab inibisce l'attività biologica di IL-12 e di IL-23 umane, impedendo il legame di p40 con la proteina recettoriale IL-12Rβ1 espressa sulla superficie delle cellule immunitarie. IL-12 e IL-23 sono citochine etero dimeri secrete da cellule attivate presentanti l'antigene, come macrofagi e cellule dendritiche ed entrambe le citochine partecipano all'attività immunitaria; IL-12 stimola le cellule natural-killer (NK) e conduce la differenziazione delle cellule T CD4+ verso il fenotipo T helper 1 (Th1), IL-23 induce il pathway del T helper 17 (Th17). La regolazione anomala di IL-12 e IL-23 è stata associata a patologie immuno-mediate, come la psoriasi e l'artrite psoriasica. Attraverso il legame alla sub unità p40 condivisa di IL-12 e IL-23, ustekinumab può esercitare i suoi effetti clinici sia nella psoriasi che nell'artrite psoriasica interrompendo i pathway citochinici di Th1 e Th17, che sono cruciali per la patologia di queste malattie. In letteratura sono riportati solo 3 casi di PG trattati con Ustekinumab^{181,182,183}. Fahmy et al¹⁸¹ hanno riportato un caso di PPG in una donna di 34 anni con morbo di Crohn che, dopo il fallimento delle terapie sistemiche tradizionali e di quelle con farmaci biologici, quali infliximab e adalimumab, è stata trattata con successo con ustekinumab. Gli autori hanno somministrato alla paziente una dose iniziale di 90 mg alla settimana 0 e poi alla settimana 2 e poi alla settimana 8, la lesione è

completamente guarita dopo 10 settimane. Goldminz et al¹⁸² hanno descritto un caso di un paziente di 47 anni con PG, resistente alle terapie con: corticosteroidi, ciclosporina, dapsonsone, azatioprina, methotrexate, infliximab, adalimumab, che è andata incontro a guarigione con l'utilizzo di ustekinumab. Alla paziente è stata somministrata una dose iniziale di 90 mg, associata all'assunzione di 50 mg di prednisone e 100 mg di dapsonsone, seguita da 90 mg dopo 4 settimane e poi 90 mg ogni 8 settimane. Il PG è andato incontro a guarigione completa dopo 22 settimane. Guenova et al¹⁸³ hanno trattato un caso di PG in una paziente di 37 anni con PG recidivante, non associato ad altre malattie autoimmunitarie, alla gamba destra con ustekinumab. Inizialmente la paziente è stata sottoposta a terapia con prednisone 50 mg/die in associazione con tacrolimus topico per 3 settimane senza alcuna efficacia. Gli autori hanno deciso di effettuare una biopsia cutanea delle lesioni e una su cute sana e sono andati a misurare i livelli di IL-23, che erano molto elevati a livello delle lesioni rispetto la cute sana. L'espressione di IL-17 e IL-12 invece non mostravano differenze significative tra cute sana e cute malata. Sulla base di questi dati è stato deciso di trattare la paziente con ustekinumab alla dose di 45 mg alla settimana 0 e poi dopo 4 settimane. Dopo 8 settimane dall'inizio della terapia era già evidente un netto miglioramento del PG e dopo 14 settimane si è arrivati alla guarigione completa. Il follow up a 6 mesi dall'interruzione della terapia con ustekinumab non ha registrato nessuna recidiva. IL-23 è coinvolta nella patogenesi del morbo di Crohn e il PG è spesso associato a questa malattia pertanto è possibile supporre che tale interleuchina sia implicata anche nella patogenesi del PG. I casi riportati in precedenza sembrano avvalorare tale ipotesi e pertanto

ustekinumab può rappresentare una valida opzione terapeutica agli altri farmaci biologici già utilizzati nelle forme resistenti e recidivanti di PG. Comunque sono necessari degli studi clinici su larga scala per valutare l'efficacia di ustekinumab nel PG.

Capitolo 9. Casistica clinica

Dal 2005 al 2014 abbiamo registrato 27 casi di PG, in cui al momento della diagnosi non è stata rilevata nessuna malattia associata, due casi associati ad artrite reumatoide, un caso di PG peristomale, due pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali, uno con epatite C, uno con dermatite erpetiforme di Dühring ed uno paraneoplastico. I pazienti hanno un'età compresa tra 24 e 84 anni, 15 maschi e 19 femmine. I 27 pazienti con PG idiopatico presentavano lesioni ulcerative singole o multiple a livello degli arti inferiori ed un paziente presentava ulcere multiple a livello dell'arto superiore destro. Lo schema terapeutico prevede in prima istanza l'utilizzo di corticosteroidi sistemici e ciclosporina (3-5mg/kg) in monoterapia o in associazione. Su 27 pazienti con PG idiopatico, 19 hanno risposto a questo schema di trattamento. 10 hanno risposto alla terapia con corticosteroidi e ciclosporina in associazione nella prima fase della terapia a cui faceva seguito la riduzione progressiva del corticosteroide ed il mantenimento con la sola ciclosporina fino alla remissione clinica. La terapia veniva ben tollerata da tutti pazienti che non presentavano la comparsa di effetti collaterali. 8 pazienti non rispondevano alla suddetta terapia per cui si procedeva all'utilizzo di farmaci inibitori del TNF- α (infliximab, adalimumab) per via sistemica e intralesionale in due pazienti allo scopo di promuovere il processo di riparazione tissutale. Degli 8 pazienti trattati con i farmaci biologici, 7 sono stati sottoposti a terapia con infliximab ed uno con adalimumab. Lo schema terapeutico di infliximab differiva da quello indicato da scheda tecnica infatti dopo il periodo di induzione (5mg/kg alla settimana 0, 2 e 6) si proseguiva con una infusione

ogni 4 settimane fino alla scomparsa dei segni clinici infiammatori e la conseguente induzione della riparazione tissutale. Sono state necessarie un totale di 4-5 infusioni seguite da terapia locale con medicazioni avanzate in ambiente umido, in un paziente abbiamo anche utilizzato la terapia a pressione negativa per stimolare il processo di guarigione della lesione. Questo tipo di approccio terapeutico ci ha consentito di ottenere un rapido miglioramento dell'aspetto clinico della lesione ma anche della sintomatologia dolorosa. In due pazienti, che mostravano una risposta clinica più lenta, abbiamo effettuato iniezioni topiche di infliximab a partire dalla seconda infusione. Un paziente non responder alla terapia con corticosteroidi e ciclosporina è stato trattato con adalimumab (80mg alla prima iniezione ed in seguito 40mg ogni 2 settimane) per 4 mesi con risoluzione completa delle lesione cutanee localizzate a livello del braccio destro. Tra i casi particolari da segnalare ricordiamo quello di una paziente di 61 anni, con diagnosi di dermatite erpetiforme di Duhring, fatta in un'altra clinica, giunta alla nostra osservazione per la comparsa di ulcere degli arti inferiori che iniziavano con bolle con rottura e successiva comparsa di ulcere (Fig 9.1 a). Sulla base del quadro clinico e dell'istologia ottenuta con l'esecuzione di biopsia della lesione, abbiamo fatto diagnosi di PG. La paziente era già in terapia con dapsons, per il trattamento della dermatite erpetiforme, a cui abbiamo aggiunto terapia con corticosteroidi sistemici, con risoluzione completa delle lesioni nel giro di 8 mesi (Fig 9.1 b). Altro caso particolare è quello di una paziente diabetica di 68 anni giunta alla nostra osservazione per la comparsa di un'ulcera a livello del moncone del piede destro, il paziente a causa della presenza di importanti ischemie digitali a livello di tale piede è stato

sottoposto ad amputazione, ma dopo alcuni mesi è comparsa un'ulcera a livello del moncone (Fig 9.2), per tale motivo è stato inviato dai colleghi chirurghi a consulenza presso il nostro ambulatorio ferite difficili e viste le caratteristiche cliniche e l'insorgenza della lesione a livello del moncone dopo l'intervento chirurgico, pensando al fenomeno della patergia, abbiamo sospettato che si trattasse di un PG e abbiamo eseguito una biopsia che ha confermato tale sospetto. Un terzo caso interessante che mette in evidenza il fenomeno della patergia, è quello di una donna di 66 anni con un'ulcera cronica all'arto inferiore destro, sottoposta a debridement chirurgico dei bordi della ferita, allo scopo di attivare il processo di riparazione tissutale. La paziente è giunta alla nostra osservazione per peggioramento del quadro clinico con comparsa di un orletto francamente necrotico a livello delle zone sottoposte a debridement (Fig 9.3). Sulla base del quadro clinico, all'anamnesi e dopo un' adeguato percorso diagnostico-strumentale siamo giunti alla diagnosi di PG.



Fig 9.1(a) PG con evidente lilac ring.



Fig 9.1(b) Guarigione del PG.



Fig 9.2 PG del moncone piede destro con presenza di materiale necrotico.



Fig 9.3 PG su ulcera cronica gamba destra dopo debridment chirurgico.

Tabella 9.1 Casistica dei pazienti trattati dal nostro ambulatorio ferite difficili

N° di pz	Corticosteroidi	Corticosteroidi+ciclosporina	Farmaci biologici
27	9	10	8

Terapia nei pazienti con PG idiopatico

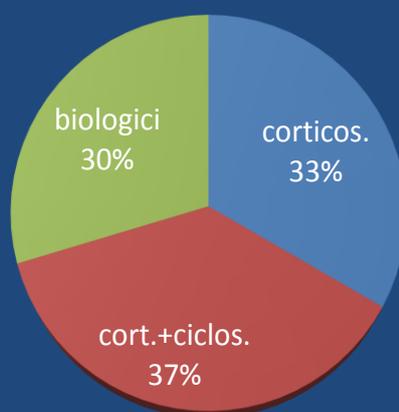
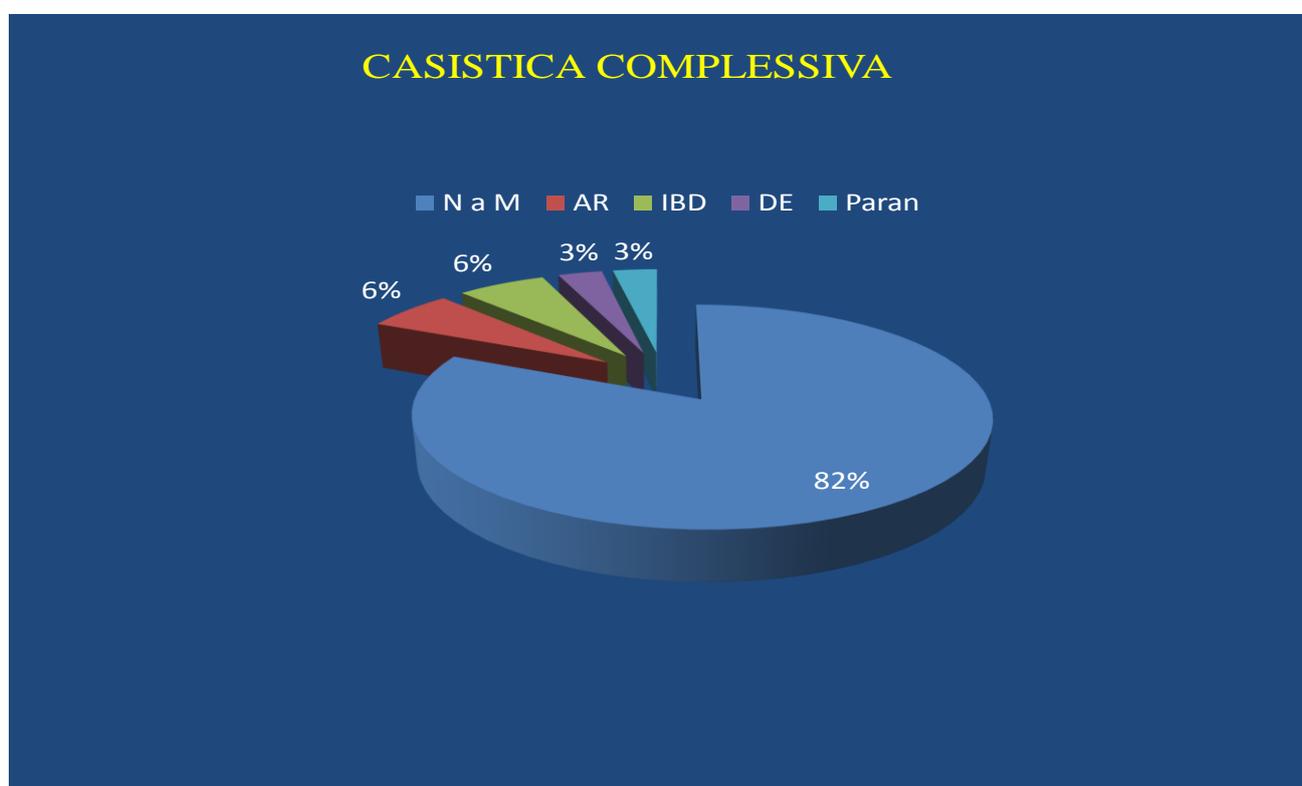


Tabella 9.2 Casistica complessiva di PG del nostro ambulatorio ferite difficili

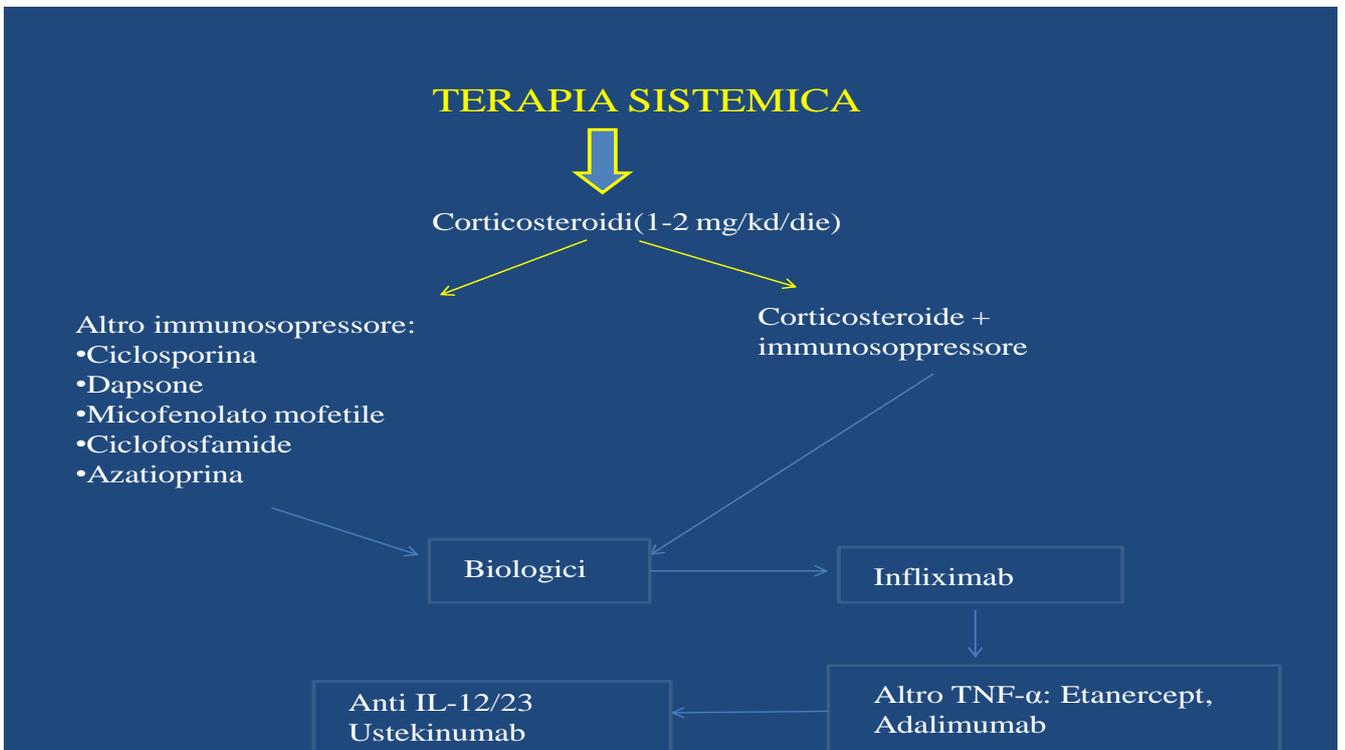
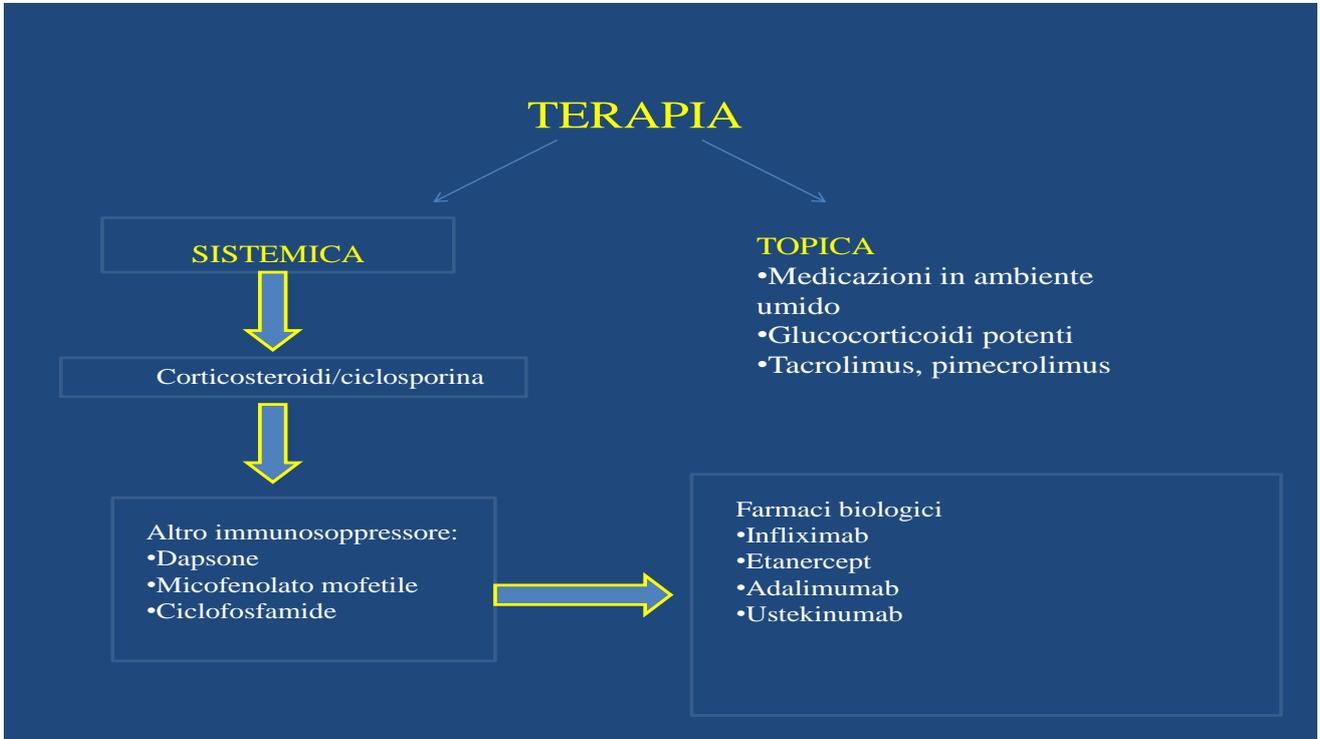
PG	Non associati a malattie	AR	IBD	HCV	Dermatite erpetiforme	Paraneoplastico	Totale
n° di casi	27	2	2	1	1	1	34



Conclusioni

Il PG rappresenta una malattia ad eziologia sconosciuta e relativamente rara, che spesso si associa ad altre patologie in particolare a malattie infiammatorie croniche intestinali, malattie ematologiche e reumatologiche. Per tale motivo è necessario un adeguato inquadramento del paziente una volta fatta la diagnosi di PG, andando a ricercare eventuali malattie associate; inoltre può essere necessario un approccio multidisciplinare e un'attiva collaborazione tra i diversi specialisti. La terapia del PG rappresenta una sfida per il clinico perché non esistono linee guida di trattamento e spesso le lesioni sono recidivanti e resistenti alle terapie convenzionali. Le lesioni cutanee ulcerative si presentano frequentemente agli arti inferiori e possono essere diagnosticate come ulcere di natura vascolari, quindi il dermatologo ha un ruolo fondamentale nel riconoscere gli aspetti clinici peculiari del PG così da porre una diagnosi precoce che condiziona la prognosi.

Appendice I Flow-chart terapia



Appendice II

Tabella 1: Terapie topiche per il pioderma gangrenoso

Topical or intralesional corticosteroids	B	Case series	Chow and Ho 1996 (review)
Topical tacrolimus or pimecrolimus	B	Case series	Kimble et al 2002 (n=1)
Topical cromolyn sodium or disodium cromoglycate	C	Case reports	Hughes et al. 2000 (n=1)
Intralesional cyclosporine	C	Case reports	Wenzel et al 2002 (n=1)
Topical 5-aminosalicylic acid	C	Case reports	Sanders and Hulsmans 1993 (n=1)
Topical nitrogen mustard (mechlorethamine)	C	Case reports	Tsele et al 1992 (n=1)
Topical benzoyl peroxide	C	Case reports	Vereecken et al 1997 (n=1)
Topical platelet derived growth factor (becaplermin)	C	Case reports	Braun-Falco et al 2002 (n=1)
Skin graft	C	Case reports	Kaddoura and Amm 2001 (n=4)
Muscle flap	C	Case reports	Rozen et al 2001 (n=1)
Cultured keratinocyte autograft	C	Case reports	Limova and Mauro 1994 (n=1)
Radiotherapy	B	Case series	August and Wells 1974 (n=1)
Electron beam irradiation	C	Case reports	Romano and Safai 1979 (n=1)
Negative pressure wound therapy	C	Case report	Niezdoda et al 2006 (n=1)

Appendice III

Tab ella 2: Terapie sistemiche del pioderma gangrenoso

Immunosuppressors	dose			
Cyclosporine	5 mg/kg/d	B	Case series	Matis et al 1992 (n=11)
Mycophenolate mofetil	Variable dosing	C	Case reports	Wollina and Karamfilov 2000 (n=1)
Azathioprine	Variable oral doses	C	Case reports	Bennet et al 2000 (n≥1)
Methotrexate	2.5-35 mg/wk PO	C	Case reports	Bennet et al 2000 (n≥1)
Tacrolimus		C	Case reports	Lyon et al 1999 (n=1)
Interferon alfa		C	Case reports	Smith et al 1996 (n=1)
Thalidomide	400 mg/die	C	Case reports	Moraes and Russo 2001 (review)
Antinflammatory drugs				
Corticosteroids				
Methylprednisolone	0.5-1 mg/kg/d 1g/d for 1-5 days (pulsed-dose)	B B	Case series Case series	Milka et al 2002(n= 21) Johnson and Lazarus 1982 (n=11)
Antibiotics				
Minocycline	Low dose 50-150 mg PO qd 100-400 mg PO qd	C	Case reports	Beth-Jones et al 1989 (n=7)
Sulfadruugs		C	Case reports	Wilson-Jones et al 1988 (n>1)
Colchicine		C	Case reports	Kontochristopoulos et al 2004 (n>1)
Dapsone		C	Case reports	Fukuhara et al 1998 (n=1)
Clofazimine		C	Case report	Kaplan et al 1992 (n=1)
Alkylating agents				
Chlorambucil	Variable dosing 150 mg/d		Case reports	Setterfield et al 2001(n=1)
Cyclophosphamide			Case reports	
Melphalan				
Biologic drugs				
Infliximab	5mg/kg wk 0,2,4,6 and after 5 mg/kg/month	B	Case reports	Kugathasan et al 2003 (n=3)
Etanercept		C	Case reports	
Infliximab +adalimumab	5 mg/kg wk 0,2,6 40 mg weekly	C	Case report	Hubbard et al 2005 (n=1)
Intravenous immunoglobulin				
Plasmapheresis				
Leukocytapheresis	Once wk for 5 wks	C	Case reports Case reports	Kaminska et al 1999 (n=1)
Granulocyte and monocyte adsorption apheresis		C	Case reports	Ohmori et al 2003 (n=1)

Legenda Tabella 1 e 2

Grade A Prospective double-blind studies

Grade B Cohort studies, also retrospective; case control studies and case reports numbering > 135 patients

Grade C Case reports numbering < 15 patients

Grade D “Expert opinion” or “general recommendations

Bibliografia

1. *Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA:* Pyoderma gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol* 1930;22:655-80.
2. *Crowson AN, Nuovo GJ, Mihm MC Jr et al.:* Cutaneous manifestations of Crohn's disease, its spectrum and its pathogenesis: intracellular consensus bacterial 16S rRNA is associated with the gastrointestinal but not cutaneous manifestations of Crohn's disease. *Hum Pathol* 2003;34: 1185-92.
3. *Adachi Y, Kindezelskii AL, Cookingham G et al.:* Aberrant neutrophil trafficking and metabolic oscillations in severe Pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol* 1998;111:259-68.
4. *Callen JP:* Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351: 581-5.
5. *Langan MS, Groves RW, Card TR et al.:* Incidence, mortality, and disease association of Pyoderma gangrenosum in United Kingdom: A retrospective Cohort Study. *Journal of Investigate Dermatology* 2012; 132: 2166-70.
6. *Powell FC, Schroeter AL, Su WP, et al.:* Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 1985,55:173-186.
7. *Dick DC, Mackie RM, Patrick W J A, et al.:* Pyoderma gangrenosum in infancy. *Acta Derm Venereol* 1982;62:348-350.
8. *Bath RM.* Pyoderma gangrenosum: An update. *Indian Dermatol on line J.* 201 Jan-Apr; 3(1):7-13.
9. *Fulbright RK, Wolf JE, Tschen JA:* Pyoderma gangrenosum at surgery sites. *J Dermatol Surg Oncol* 1985,11:883-6.
10. *Bedlow AJ, Davies EG, Moss ALH et al.:* Pyoderma gangrenosum in a child with congenita partial deficiency of leukocyte adherence glycoproteins. *Br J Dermatol* 1998;139:1064-7
11. *Thakur N, Sodani R, Chandra J et al.:* Leukocyte adhesion defect type I presenting with recurrent Pyoderma gangrenosum. *Indian J Dermatol.* 2013 Mar-Apr 58(2):158.
12. *Oka M, Berking C, Nesbit M. et al.* IL-8 overexpression is present in Pyoderma gangrenosum ulcers leads to ulcer formation in human skin xenografts. *Lab Invest* 2000;80:595-604
13. *Tan M, Gordon M, Lebwohl et al.:* Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti tumor necrosis factor a monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001; 137:930-3.

14. *Gangaram HB, Tan LP, Gan AT et al.*: Pyoderma gangrenosum following treatment with isotretinoin . Br J Dermatol 1997; 136:636-7.
15. *Hughes BR, Cunliffe WJ.*: Development of folliculitis and pyoderma gangrenosum in association with abdominal pain in a patient following treatment with isotretinoin. Br J Dermatol 1990; 122: 683-7.
16. *Srebrnik A, Shachar E, Brenner S.*: Suspected induction of pyoderma gangrenosum-like eruption due to sulpiride treatment. Cutis 2001; 67: 253-6.
17. *Ross HJ, Moy LA, Kaplan R et al.*: Bullous pyoderma gangrenosum after granulocyte colony-stimulating factor treatment. Cancer 1991; 68: 441-3.
18. *Powell FC, Daniel Su WP, Perry HO.* Pyoderma gangrenosum: Classification and management. J Am Acad Dermatol 1996;34(3):395-409.
19. *Callen JP, Jackson JM.* Pyoderma Gangrenosum: An Update. Rheum Dis Clin N Am 2007;33:787-802.
20. *Wollina U.* Pyoderma gangrenosum-a review: Orphanet Journal of Rare Diseases 2007;2:19
21. *Miserocchi E, Modorati G, Foster CS et al.*: Ocular and extracutaneous involvement in pyoderma gangrenosum. Ophthalmology 2002; 109:1941-3.
22. *Langeland T, Rokkones E:* Pyoderma gangrenosum as a cause of spontaneous vulvovaginal ulceration. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83:1220-1.
23. *Krügher S, Piroth W, Amo Takyi B et al.*: Multiple aseptic pulmonary nodules with central necrosis in a patient with pyoderma gangrenosum. Chest 2001;119: 977-8.
24. *MiJuskovic ZP, Zecevic RD, Pavlovic MD:* Pyoderma gangrenosum with spleen involvement and monoclonal IgA gammopathy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18:697-9.
25. *Marie I, Levesque H, Joly P et al.*: Neutrophilic myositis as an extracutaneous manifestation of neutrophilic dermatosis. J Am Acad Dermatol 2001; 44:137-9.
26. *Horner B, El-Muttardi N, Mercer D:*Pyoderma gangrenosum complicating bilateral breast reduction. Br J Plast Surg 2004; 57:679-681.
27. *Powell FC, Daniel Su WP, Perry HO.* Pyoderma gangrenosum: Classification and management. J Am Acad Dermatol 1996;34(3):395-409.
28. *Sharareh Ahmadi and Frank C. Powell:* Pyoderma gangrenosum: uncommon presentations CI Dermatol 2005;23(6):612-20.
29. *Browning DJ, Proia AD and Sanfilippo FP:* Pyoderma gangrenosum involving the eyelid, Arch Ophthalmol 1985; 103: 551–2.
30. *Newman WD and Frank HJ:* Pyoderma gangrenosum of the orbit, Eye 1993; 7: 89–94.

31. *Farrell AM, Black MM and Bracka A et al.*: Pyoderma gangrenosum of the penis, *Br J Dermatol* 1998; 138:337–340.
32. *Gungor E, Karakayah G and Alli N et al.*: Penile pyoderma gangrenosum, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12:59–62.,
33. *ISanusi ID, Gonzales E and Venable DD*: Pyoderma gangrenosum of penile and scrotal skin, *J Urol* 1982;127: 547.
34. *Grant P and Beischer A*: Pyoderma gangrenosum of the vulva: *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1989; 29: 360–362.
35. *Yusuf H and Ead RD*: Pyoderma gangrenosum with involvement of tongue, *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985;23: 247–250.
36. *Buckley C, Bayoumi AH and Sarkany I*: Pyoderma gangrenosum with severe pharyngeal ulceration, *J R Soc Med* 1990; 83: 590–1.
37. *Kennedy KS, Predergast ML and Sooy CD*: Pyoderma gangrenosum of the oral cavity, nose and larynx, *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;95:487–490.
38. *Callen P and Woo TY*: Vesiculopustular eruption in a patient with ulcerative colitis, *Arch Dermatol* 1985; 121:399.
39. *Fenske A, Gern JE, Pierce D et al.*: Vesiculopustular eruption of ulcerative colitis, *Arch Dermatol* 1983; 119: 664–9.
40. *Delaporte E, Colombel JF, Nguyen-Mailfer C et al.*: Subcorneal pustular dermatosis in a patient with Crohn's disease, *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 72: 301–2.
41. *Delaney TA, Clay CD, Randell PL*: The bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome, *Australas J Dermatol* 1989; 30: 23–7.
42. *Dicken CH, Seehafer JR*, *Bowel bypass syndrome*: *Arch Dermatol* 115 (1979), pp. 837–9.
43. *Grob JJ, Mege JL, Prax AM et al.*: Disseminated pustular dermatosis in polycythemia rubra vera, *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1212–8.
44. *Magro M and Crowson N*: A distinctive vesiculopustular eruption associated with hepatobiliary disease, *Int J Dermatol* 1997; 36: 837–844.
45. *O'Hagan AH, Irvine AD, Allen GE et al.*: Pyodermatitis pyostomatitis vegetans: evidence for an entire mucocutaneous variant, *Br J Dermatol* 1998; 139: 534–562.
46. *Ballo FS, Camisa C and Allen CM*: Pyostomatitis vegetans, *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 381–7.
47. *Perry HO, Winkelmann RK*: Bullous pyoderma gangrenosum and leukaemia, *Arch Dermatol* 1972; 106: 901–5.

48. *Pye RJ, Choudury C*: Bullous pyoderma as a presentation of acute leukaemia, *Clin Exp Dermatol* 1977; 2: 33–8.
49. *Burton JL*: Bullous pyoderma of leukaemia, *Br J Dermatol* 1976; 95:209–210.
50. *Sheps M, Shapero H, Ramsey C*: Bullous pyoderma gangrenosum and acute leukaemia, *Arch Dermatol* 1978; 114:1842–3.
51. *Cramers M*: Bullous pyoderma gangrenosum in association with myeloid leukaemia, *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1976; 56: 311–3.
52. *Hay CRM, Messenger AG, Cotton DWK et al.*: Atypical bullous pyoderma gangrenosum associated with myeloid malignancies, *J Clin Pathol* 1987; 40:387–392.
53. *Jacobs P, Palmer S, Gordon-Smith EC*: Pyoderma gangrenosum in myelodysplasia and acute leukaemia, *Postgrad Med J* 1985; 61: 689–694.
54. *Ho KKL, Otridge BW, Vandenberg E et al.*: Pyoderma gangrenosum, polycythemia rubra vera, and the development of leukaemia, *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:804–8.
55. *Duguid CM, O'Loughlin S, Otridge B et al.*: Paraneoplastic pyoderma gangrenosum, *Australas J Dermatol* 1993; 34:17–22.
56. *Assady S, Bergman R, Finkelstein R et al.*: Pyoderma gangrenosum associated with myelofibrosis, *Br J Dermatol* 1998; 139: 163–4.
57. *Klock JC, Oken RL*: Febrile neutrophilic dermatosis in acute myelogenous leukaemia, *Cancer* 1976; 37: 922–7.
58. *Gibson LE, Dicken CH, Flach DB*: Neutrophilic dermatoses and myeloproliferative disease: report of two cases, *Mayo Clin Proc* 1985; 60:735–740.
59. *Kemmett D, Hunter JAA*: Sweet's syndrome: a clinicopathologic review of twenty-nine cases, *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 503–7.
60. *Cohen PR and R. Kurzrock R*: Sweet's syndrome and malignancy, *Am J Med* 1987; 82: 1220–6.
61. *Jordan HF*: Acute febrile neutrophilic dermatosis: a histopathological study of 37 patients and a review of the literature, *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 99–111.
62. *Caughmen W, Stern R, Haynes H*: Neutrophilic dermatosis of myeloproliferative disorders, *J Am Dermatol* 1983; 9:751–8.
63. *Cooper PH, Innes DJ, Greer KE* : Acute febrile neutrophilic dermatosis and myeloproliferative disorders, *Cancer* 1983; 51:1518–1526.
64. *Wilson-Jones E, Winkleman RK*: Superficial granulomatous pyoderma: a localised vegetative form of pyoderma gangrenosum, *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:511–521.

65. *Quimby SR, Gibson LE, Winkleman RK*: Superficial granulomatous pyoderma: clinicopathologic spectrum, *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 37–43.
66. *Wildfeuer T, Albrecht G*: Multilocular vegetating pyoderma gangrenosum, *Hautarzt* 1999; 50:217–220.
67. *Peretz E, Cagnano E, Grunwald MH et al.*: Vegetative pyoderma gangrenosum: an unusual presentation, *Int J Dermatol* 1999; 38(9): 703–6.
68. *Lachapelle JM, Marot L, Jablonska S*: Superficial granulomatous pyoderma gangrenosum of the face, successfully treated by cyclosporine: a long term follow-up, *Dermatology* 2001; 202: 155–7.
69. *Calikoglu E*: Superficial granulomatous pyoderma of the scrotum: an extremely rare cause of genital ulcer, *Acta Derm Venereol* 2000; 80:311–2.
70. *Su WPD, Duncan SC, Perry HO*: Blastomycosis-like pyoderma, *Arch Dermatol* 1979; 115:170–3.
71. *Brunsting LA, Underwood LJ*: Pyoderma vegetans in association with chronic ulcerative colitis, *Arch Dermatol* 1949; 60: 161–172.
72. *Welch KJ, Burke WA and Park HM*: Pyoderma vegetans: association with diffuse T cell lymphoma (large cell type), *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:691–3.
73. *Brown TS, Marshall GS, Callen JP*: Cavitating pulmonary infiltrate in an adolescent with pyoderma gangrenosum: a rarely recognized extracutaneous manifestation of a neutrophilic dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:108-12.
74. *Vignon-Pennamen MD, Wallach D*: Neutrophilic disease: a review of extracutaneous neutrophilic manifestations. *Eur J Dermatol* 1995; 5:449-55.
75. *Mlika RB, Riahi I, Fenniche S et al.*: Pyoderma Gangrenosum: a report of 21 cases. *Int J Dermatol* 2002; 41:65-8.
76. *Brown TS, Marshall GS, Callen JP*: Cavitating pulmonary infiltrate in an adolescent with pyoderma gangrenosum: A rarely recognized extracutaneous manifestation of a neutrophilic dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:108-112.
77. *Vignon-Pennammen MD, Zelinsky-Gurung A, Jansenn F et al.*: Pyoderma gangrenosum with pulmonary involvement. *Arch Dermatol* 1989; 125:1239-1242.
78. *Wilson DM, John GR, Callen JP*: Peripheral ulcerative keratitis-an extracutaneous neutrophilic disorder: Report of a patient with rheumatoid arthritis, pustular vasculitis, pyoderma gangrenosum, and Sweet's syndrome with an excellent response to cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:331-4.

79. *Leventhal JS, Tloutan BE, Mandell JA et al.*: Postoperative pathergic pyoderma gangrenosum after aortic aneurysm repair. *Int J Dermatol.* 2013; 52:1401-3.
80. *Baldea A, Gamelli RL*: Postoperative pyoderma gangrenosum after elective abdominoplasty: a case report and review of the literature. *J Burn Care Res.* 2010; 31(6):959-63.
81. *Brooklyn T, Dunnill G , Probert C*: Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2006; 333:181-4.
82. *McGarity WC, Robertson DB, McKeown PP et al.* Pyoderma gangrenosum at the parastomal site in patients with Crohn's disease. *Arch Surg* 1984; 119:1186-88.
83. *Kiran RP, O'Brien-Ermlich B, Achkar JP et al.* Management of peristomal pyoderma gangrenosum. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1397-403.
84. *Shabbir J and Britton DC.* Stoma complications: a literature overview. *Colorectal Dis* 2010; 12:958-64.
85. *Last M, Fazio V, Lavery I and Jagelman D.* Conservative management of paraileostomy ulcers in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1984; 27:779-86.
86. *Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H et al.* Clinical features and management of parastomal pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012; 85:295-301.
87. *Wu XR, Mukewar S, Kiran RP et al.* Risk factors for peristomal pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7:171-7.
88. *Farhi D, Cosnes J, Zizi N et al.* Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:281-93.
89. *XR Wu, B Shen*: Diagnosis and management of parastomal pyoderma gangrenosum. *Gastroenterology report* 2013; 1:1-8.
90. *Cairns BA, Herbst CA, Sartor BR et al.* Peristomal pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease. *Arch Surg* 1994;129:769-72.
91. *Sheldon DG, Sawchuk LL, Kozarek RA et al.*: Twenty cases of peristomal pyoderma gangrenosum: diagnostic implications and management. *Arch Surg* 2000; 135:564-8;
92. *Hoffman MD*: Inflammatory ulcers. *Clin Dermatol* 2007; 25:131-8.

93. *Panduri S, Dini V, Romanell M:* Paediatric Pyoderma Gangrenosum. *Journal of Wound technology* 2014; 23: 26-8.
94. *Halia F , Khadira K, S. Chiheba et al.:* Pyoderma gangrenosum and Behçet's disease: A study of two pediatric cases. *Arch Pediatr.* 2011 Dec; 18(12):1320-3.
95. *Koshelev MV, Garrison PA, Wright TS.:* Concurrent Hidradenitis Suppurativa, Inflammatory Acne, Dissecting Cellulitis of the Scalp and Pyoderma Gangrenosum in a 16-Year-Old Boy. *Pediatric Dermatol.*2013; Sep 30: 1-2.
96. *Koturoglu G, Vardar F, Ozkinay F, Kurugöl Z et al.:* Pyoderma gangrenous in a six – month-old boy. *Turk J Pediatr* 2006 Apr- Jun; 48(2):159-61.
97. *RH Weenig, AJ Bruce and MT McEvoy et al.:* Neutrophilic dermatosis of the hands: four new cases and review of the literature, *Int J Dermatol* 2004; 43: 95–102.
98. *PD Su, A. Schroeter and HO Perry et al.:* Histopathologic and immunopathologic study of pyoderma gangrenosum, *J Cutan Pathol* 1986; 13: 323–330.
99. *FC Powell, AL Schroeter and HO Perry et al.:* Direct immunofluorescence in pyoderma gangrenosum, *Br J Dermatol* 1983; 108: 287–293.
100. *S. Ullman, P. Halberg and J. Howitz:* Deposits of complement and immunoglobulins in vessel walls in pyoderma gangrenosum, *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1982; 62: 340–1.
101. *WS Lynch and W.F. Bergfeld:* Pyoderma gangrenosum responsive to minocycline hydrochloride, *Cutis* 1978; 21:535–8.
102. *Powell FC, Perry HO:* Pyoderma gangrenosum in childhood. *Arch Dermatol* 1984;120:757-61.
103. *Cox NH, Peebles-Brown DA, MacKie RM:* Pyoderma gangrenosum occurring 10 years after proctocolectomy for ulcerative colitis. *Cutis* 1966;2:383-7.
104. *Charles CA, Bialy TL, Falabella AF et al.:* Poor prognosis of arthritis-associated Pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2004;140:861-4.
105. *Palumbo PJ, Ward EL, Sauer WG, et al.:* Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease: ulcerative and granulomatous colitis and ulcerative proctitis. *Mayo Clin Proc* 1973;48:411-6.

106. *Stolman LP, Rosenthal D, Yaworsky R, et al.*: Pyoderma gangrenosum and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 1975;111:1020-3.
107. *Kramer N, Berman EL, Rosenstein ED.*: Pyoderma gangrenosum complicating Felty's syndrome. *J Rheumatol* 1990;17:1079-82.
108. *Lazarus GS, Goldsmith LA, Rocklin RE, et al.*: Pyoderma gangrenosum, altered delayed hypersensitivity, and polyarthritis. *Arch Dermatol* 1972;105:46-51.
109. *Su WPD, Liu HN*: Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis* 1986;37.
110. *Duguid CM, Powell FC.*: Pyoderma gangrenosum. *Clin Dermatol* 1993;11:129-33.
111. *Massa MC, Doyle JA*: Cutaneous cryptococcosis simulating Pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5:32-6.
112. *Spiers EM, Hendrick SJ, Jorizzo JL et al.*: Sporotrichosis masquerading as pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1986 ; 122:691-4.
113. *Barrio VR, Sanfilippo AM, Malone JC et al.* Nonhealing ulcer secondary to factor V Leiden mutation and cryofibrinogenemia. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(Suppl 5):S194-6.
114. *Byrd DR, El-Azhary RA, Gibson LE et al.*: Sporotrichosis masquerading as pyoderma gangrenosum: case report and review of 19 cases of sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(6):581-4.
115. *Jasch KC, Hermes B, Scheller U Harth W*: Pyoderma gangrenosum-like primary cutaneous cryptococcosis. *Acta Derm Venereol* 2008;88(1):76-7.
116. *Laochumroonvorapong P, DiCostanzo DR, Wu H et al.*: Disseminated histoplasmosis presenting as pyoderma ganrenosum-like lesions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol* 2001; 40:518-21.
117. *Su WP, Duncan SC, Perry HO.*: Blastomycosis-like pyoderma. *Arch Dermatol* 1979;115(2):170-3.
118. *Yang CC, Hsieh FS, Lee JY.*: Pyoderma gangrenosum complicated by ecthyma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2004;150:1025-6.

119. *Sams HH, Kiripolsky MG, Boyd AS, King LE Jr.*: Crohn's disease of the penis masquerading as pyoderma gangrenosum: a case report and review of the literature. *Cutis* 2003;72(6):432-7.
120. *Kohjimoto Y, Inagaki T, Iba A, Kikkawa K et al.*: Pyoderma gangrenosum of the penis presenting as Fournier's gangrene: a case report. *Hinyokika Kiyo*. 2005 Jun;51(6):411-5
121. *Baskin LS, Dixon C, Stoller ML, Carroll PR*. Pyoderma gangrenosum presenting as Fournier's gangrene. *J Urol* 1990;144(4):984-6.
122. *Walling HW, Snipes CJ, Gerami P, Piette WW*. The relationship between neutrophilic dermatosis of the dorsal hands and Sweet syndrome. *Arch Dermatol* 2006;142:57-63.
123. *Chiba T, Isomura I, Suzuki A et al.* Topical tacrolimus therapy for pyoderma gangrenosum. *J Dermatol* 2005; 32:199-203.
124. *Vidal D, Alomar A*. Successful treatment of peristomal pyoderma gangrenosum using topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2004; 150:387-8.
125. *Bellini V, Simonetti S, Lisi P*. Successful treatment of severe pyoderma gangrenosum with pimecrolimus cream 1%. *JEADV* 2008, 22, 113-5.
126. *Nybaek H, Olsen AG, Karlsmark T et al.* Topical therapy for peristomal pyoderma gangrenosum. *J Cutan Med Surg* 2004 ; 8:220-3.
127. *Patel GK, Thodes JR, Evans B et al.* Successful treatment of pyoderma gangrenosum with topical 0.5% nicotine cream. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 122-5.
128. *Langenbach N, Goetz A, Hohenleutner U et al.* Effectiveness of 4% disodium cromoglycate in the treatment of disseminated pyoderma gangrenosum. *Acta Derm Venereol* 1996;76:501-2.
129. *Mrowietz U*. Ascomycin macrolactams. *J Cutan Med Surg* 2001; 5:22-25.
130. *Zuberbier T, Chong SU, Grunow K et al.* The ascomycin macrolactam pimecrolimus is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:275-280.
131. *Groves RW, Allen MH, Ross EL et al.* Tumor necrosis factor alpha is proinflammatory in normal human skin and modulates cutaneous adhesion molecule expression. *Br J Dermatol* 1995; 132:345-352.

132. *Hoetzenecker W, Meingassner JG, Ecker R et al.* Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2004;122: 673-684
133. *Ehling A, Karrer S, Klebl F et al.* Therapeutic management of pyoderma gangrenosum. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3076-84.
134. *Matis WL, Ellis CN, Griffiths CEM et al.* Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1060-4.
135. *Cummis DL, Anhalt GJ, Monahan T.* Treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1235-9.
136. *Lee MR, Cooper AJ.* Mycophenolate mofetil in pyoderma gangrenosum. *J Dermatol Treat* 2004 Sep; 15(5): 303-7.
137. *Michel S, Hohenleutner U, Mohr V.* Therapy resistant pyoderma gangrenosum treatment with mycophenolate mofetil and cyclosporin A. *Hautarzt.* 1999 Jun; 50(6): 428-31.
138. *Srkalovic G, Hussein M.* Immunomodulatory compounds(IMiDs) in the treatment of multiple myeloma. *Bosn J Basic Med Sci.* 2009 Oct; 9(1): 3-10.
139. *Venencie PY, Saurat JH.* Pyoderma gangrenosum chez un enfant: traitement par la thalidomide. *Ann Pediatr* 1982; 1:67-9.
140. *Rustin MH, Gilkes JJ, Robinson TW.* Pyoderma gangrenosum associated with Behcet's disease:treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 941-4.
141. *Munro CS, Cox NH.* Pyoderma gangrenosum associated with Behcet's syndrome: response to thalidomide. *Clin Exp Dermatol* 1988 ;13:408-10.
142. *Heker MS, Lebwohl MG.* Realcitrant pyoderma gangrenosum: treatment with thalidomide. *Am Acad Dermatol* 1998; 38(3): 490-1.
143. *Gerard A, Schooneman F, Voiriot P et al.* Pyoderma gangrenosum: treatment with plasma exchange. *Ann Med Interne Paris* 1988; 139 (Suppl1):29-31.
144. *Kaminska R, Ikaheimo R, Hollmen A.* Plasmapheresis and cyclophosphamide as successful treatments for pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:81-5.

145. *Zonata-Nacach A, Jimenez-Balderas FJ, Martinez-Osuna P et al.* Intravenous cyclophosphamide pulses in the treatment of pyoderma gangrenosum associated with rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1994; 21:1352-6.
146. *Proudfoot LE, Singh S, Staughton RCD.* Superficial pyoderma gangrenosum responding to treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 2008; 11-26 controllare!!!!!!
147. *Bennet 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: 37-46.
148. *Abu-Elmagd K, Van Thiel DH, Jegasothy BV et al.* Resolution of severe Pyoderma gangrenosum in a patient with streaking leucocyte factor disease after treatment with tacrolimus (FK 506). *Ann Intern Med* 1993; 119:595-8.
149. *Shulz EJ, Whiting DA.* Treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis with potassium iodide. *Br J Dermatol* 1976; 94:75-78.
150. *Horio T, Danno K, Okamoto H et al* Potassium iodide in erythema nodosum and other erythematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:77-81.
151. *Sanburg AL, Benzie JL.* An unusual use for an old drug: potassium iodide in pyoderma gangrenosum. *Aust J Hosp Pharm* 1987;17:187-8.
152. *Richardson JB, Callen JP.* Pyoderma gangrenosum treated successfully with potassium iodide. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:1005-7.
153. *Lear JT, Atherton MT, Byrne JP.* Neutrophilic dermatoses: pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73:65-8.
154. *Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al.* Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor (α) monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1552-1563.
155. *Infliximab (Remicade) for Crohn's disease.* *Med Lett Drugs Ther.* 1999; 41: 19-20
156. *Baert FJ, Rutgeerts PR.* Anti-TNF strategies in Crohn's disease: mechanisms, clinical effects, indications. *Int J Colorectal Dis.* 1999; 14:47-51.

157. *Bell S, Kamm MA*. Antibodies to tumor necrosis factor α as treatment for Crohn's disease. *Lancet*. 2000;355:858-860.
158. *Cheifetz A, Smedley M, Martin S et al*. The incidence and management of infusions reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-24.
159. *Louis M, Rauch J, Armstrong M et al*. Induction of autoantibodies during prolonged treatment with infliximab. *J Rheumatol* 2003; 30: 2557-62.
160. *Green SM, Kerdel FA, Falabella AF et al*. Infliximab: a treatment option for ulcerative pyoderma gangrenosum. *Wounds* 2003; 15(2): 49-53.
161. *Kaur MR, Lewis HM*. Severe recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with infliximab. *Br J Dermatol* 2005. 153; 689-691.
162. *Dini V, Romanelli M, Bertone MS*. Improvement of idiopathic pyoderma gangrenosum during treatment with anti tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Low Extrem Wounds* 6(2); 2007pp 108-113.
163. *van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M et al*. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:508-16.
164. *Heffernan MP, Anadkat MJ, Smith DI*. Adalimumab treatment for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 143, Mar 2007.
165. *Hubbard VG, Friedmann AC, Goldsmith P*. Systemic pyoderma gangrenosum responding to infliximab and adalimumab. *Br J Dermatol* 2005; 152, 1059-61.
166. *Fonder MA, Cummins DL, Ehst BD*. Adalimumab therapy for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J Burns wounds* Vol 5 Nov 2006;66-70.
167. *Hinterberger L, Muller CSL, Vogt T et al*. Adalimumab: a treatment option for pyoderma gangrenosum after failure of systemic standard therapies. *Dermatol Ther* 2012 Dec;2(1): 6.
168. *Reddick CL, Singh MN, Chalmers RJG*. Letter: successful treatment of superficial pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa with adalimumab. *Dermatology on line Journal* 2010; 16(8):15.

169. *Ah-Weng A, Langtry JA, Velangi S et al.* Pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* 2005; 30(6):669-671.
170. *Shenefelt PD.* Pyoderma gangrenosum associated with cystic acne and hidradenitis suppurativa controlled by adding minocycline and sulfasalazine to the treatment regimen. *Cutis.* 1996;57(5):315-9.
171. *McGowan JW, Johnson CA, Lynn A.* Treatment of pyoderma gangrenosum with etanercept. *J Drug Dermatol* 2004;3:441-4.
172. *Pastor N, Betloch I, Casual JC et al.* Pyoderma gangrenosum treated with anti TNF alpha therapy(etanercept). *Clin Exp Dermatol* 2005;31: 152-3.
173. *Rogge FJ, Pacifico M, Kang N.* Treatment of pyoderma gangrenosum with anti TNF-alpha drug- Etanercept. *JPRAS* 2008; 61:431-3.
174. *Roy DB, Conte ET, Cohen DJ.* The treatment of pyoderma gangrenosum using etanerept. *J Am Acad Dermatol Marh* 2006 128-34.
175. *Magliocco MA, Gottlieb AB.* Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:580-4.
176. *Goldenberg G, Jorizzo JL.* Use of etanercept in treatment of pyoderma gangrenosum in a patient with autoimmune hepatitis. *J Dermatol Treat* 2005; 16:347-9.
177. *Charles CA, Leon A, Banta MR et al.* Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: a brief series. *Int J Dermatol* 2007 Oct; 46(10):1095-9.
178. *Brottier P, Boumsell L, Gelin C.* T cell activation via CD2 molecules: accessory cells are required to trigger T cell activation via CD2 D66 plus D2-9.6/T11:epitopes. *J Immunol* 1995;135:1624.
179. *Webb DS, Shimizu Y, Van Seventer G et al.* LFA-3, CD44, D45: physiologic triggers of human monocyte TNF and IL-1 release. *Science* 1990;249:1295.
180. *Foss CE, Clark Ar, Inabinet R.* An open label pilot study of alefacept for the treatment of pyoderma gangrenosum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 Aug; 22(8):943-9.
181. *Fahmy M, Ramamoorthy S, Sandborn WJ.* Ustekinumab for peristomal pyoderma gangrenosum. *The American Journal of Gastroenterolgy* 2012 May; 107: 794-5.

182. *Goldminz AM, Botto NC, Gottlieb AB*. Severely recalcitrant pyoderma gangrenosum successfully treated with ustekinumab. *J Am Acad Dermatol* 2012 Nov; 67(5): 237-8.
183. *Guenova E, Teske A, Fehrenbacher B et al*. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with Ustekinumab. *Arch Dermatol* 2011 Oct; 147(10): 1203-5.