

İnfliksımab ile Tedavi Edilen Steroid ve İmmünsüpresanlara Dirençli Bir İdiyopatik Piyoderma Gangrenozum Olgusu

Özer ARICAN*, Neşe ÖNVER*, Ömer YALÇIN**

*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Ve Zührevi Hastalıkları AD, Edirne

**Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Edirne

ÖZET

İnfliksımab ile Tedavi Edilen Steroid ve İmmünsüpresanlara Dirençli Bir İdiyopatik Piyoderma Gangrenozum Olgusu

Piyoderma gangrenozum (PG), ağrılı, nekrotik zemini ve inflamatuvar sınırı olan ülseratif lezyonla karakterize nadir görülen bir dermatozdur. En sık olarak alt ekstremiteler veya gövde yerleşimlidir. Hastaların %50'sine çoğunlukla ülseratif kolit, Crohn hastalığı, artrit, monoklonal gammopati ve lenfoproliferatif hastalıklar eşlik edebilmektedir. Hem etyolojisi hem de patogenezi çok az anlaşılabilmiştir. Hastalığın etkili ve özgün bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle PG'un tedavisi ile ilişkili olarak literatürde birkaç tane kontrollü çalışma vardır. Steroidlerle topikal tedavi hafif formlarında denenebilirken ileri formlarında sistemik steroid ve/veya siklosporin A ilk seçeneklerdir. İnfliksımab TNF-alfa inhibisyonu yapan şimerik monoklonal bir antikordur. Biz çeşitli topikal ajanlara ve sistemik steroid, siklosporin ve metotreksat tedavilerine dirençli iken hızlı ve başarılı bir şekilde intravenöz infliksımab tedavisine yanıt veren 31 yaşındaki idiyopatik PG'lu bir erkek hastayı burada sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Piyoderma Gangrenozum, İnfliksımab, Tedaviye Dirençli

ABSTRACT

A Case Report of Steroid and Immunosuppressant-resistant Idiopathic Pyoderma Gangrenosum Treated by Infiximab

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare, ulcerative lesion with inflammatory border and necrotic base, painful cutaneous condition. Most frequently, it affects the lower extremities or the trunk. Fifty percent of the patients is associated with an underlying systemic disease, most commonly ulcerative colitis, Crohn's disease, arthritis, monoclonal gammopathy and lymphoproliferative disorders. Both the aetiology and the pathogenesis of PG are poorly understood. There is no specific and uniformly effective therapy for the disease. There are a few controlled trials of the treatment for PG in the literature because it is a relatively rare disease. Topical treatment with steroids may be tried for milder forms but systemic steroids and/or cyclosporine A are the first choice in the advanced forms. Infiximab, a chimeric monoclonal antibody, inhibits TNF-alpha. Here, we present a case of 31-year-old male patient with idiopathic PG to refractory to the various topical agents and systemic steroid, cyclosporin A and methotrexate treatments, which showed a rapidly and successfully response to intravenous infiximab treatment.

Key words: Pyoderma gangrenosum, Infiximab, Recalcitrant Treatment

Piyoderma gangrenozum (PG) nedeni bilinmeyen, ağrılı nekrotik ülserlerle karakterize, nadir görülen bir nötrofilik dermatozdur. Tipik olarak alt ekstremiteler ve gövde yerleşimli bu hastalık; %50 oranında ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), romatoid artrit, IgA monoklonal gammopatisi, kronik aktif hepatit, HIV enfeksiyonu, hematolojik ve lenforetiküler maliniterlerle birlikte bulunabilmektedir (1-3). Spontan iyileşme eğilimi olmayan lezyonların tedavisi güç ve uzun sürelidir. Nadir rastlanan bir hastalık olması nedeniyle PG ile ilgili az sayıda kontrollü çalışma bulunmaktadır ve bu nedenle bir tedavi protokolü oluşturulamamıştır. Hem lokalize hem de yaygın PG'un birinci basamak tedavisinde sistemik kortikosteroidler ve siklosporin yer almaktadır (4-6). Bununla birlikte alternatif tedavide kullanılabilecek çok sayıda seçeneğin yanına son yıllarda TNF-alfa inhibitörleri de eklenmiştir (7-16).

Burada kliniğimizde PG tanısı alan, tedavide kullanılan pek çok topikal ve sistemik immünsüpresif ajana yanıt vermeyen ancak infliksımab tedavisine dramatik yanıt alınan bir olgu bildirilmekte ve uygulanabilecek tedaviler son literatür verileri doğrultusunda tartışılmaktadır.

Olgu

Otuz bir yaşında erkek hasta, dört gün önce başladığını ifade ettiği, bacaklarındaki yaraları nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünde eş zamanlı başlayan ishal dışında başka bir özellik yoktu. Sistemik muayenesi doğal olan olgunun bilinen ek bir sistemik hastalığı da bulunmuyordu. Yapılan dermatolojik muayenesinde, bilateral alt ekstremitelerde dağınık yerleşimli, bazıları hemorajik içerikli bül içeren, bazıları da hemorajik kurutulmuş en büyüğü 1.5 cm çapında ekimotik lezy-

onlar saptandı (Resim 1A-B). Lezyonların birinden PG, vaskülit, büllöz pikür, ilaç erüpsiyonu ve eritema multiforme ön tanılarıyla punch biyopsi yapıldı, tedavi olarak da sistemik antihistamin ve topikal kortikosteroid başlandı. Bir hafta sonrasında lezyonların çoğunun gerilediği ancak bazılarının çevreye doğru genişleyerek ülser olduğu görüldü. Sağ alt bacak iç yüzde yaklaşık 7x6 cm ebatında, sol alt bacakta ise bundan daha küçük 5x7, 4x3.5 ve 2x2 cm ebatlarında üç adet etrafi eritemli, net ancak düzensiz sınırlı, zemininde granülasyon dokusu bulunan üzeri hemorajik kurutlu ülserle lezyonlar izlendi (Resim 1C-D) ve bunlardan birinden yeniden biyopsi yapıldı.

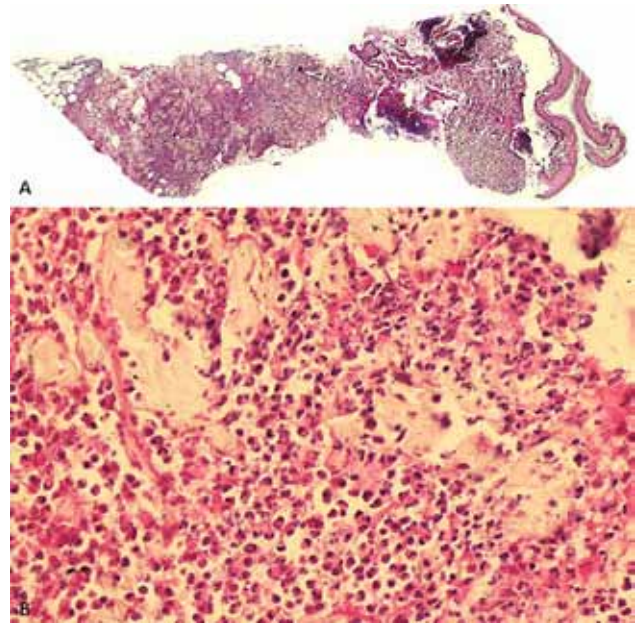


Resim 1A-E: A-B: Hastanın başlangıçtaki lezyonları, C-D: Lezyonlar uygulanan tedavilere yanıt vermeyerek hızla büyüdü, E: İnfliksımab tedavisi sonrası skarlarla iyileşme.

Tam kan sayımı, rutin biyokimyasal incelemeler, tam idrar tetkiki, tiroid fonksiyon testleri normal bulundu ve anti-HCV, anti-HIV ve VDRL testleri de negatifti. Anti-HBs pozitif iken eritrosit sedimantasyon hızı 44 mm/saat ve C reaktif protein düzeyi 2.48 olarak bulundu.

Sol bacakta büllöz lezyonların birinden alınan ilk punch biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde, üzeri ortokeratotik çok katlı yassı epitel ile döşeli cilt dokusunda, dermiste subkutan yağ dokusuna kadar uzanan yoğun eritrosit ekstrasvazasyonu, vasküler yapılar ve deri ekleri etrafında polimorfların da eşlik ettiği mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu saptandı. Birkaç gün sonra hastanın mevcut lezyonlarının genişlemesi ve bazılarının ülserleşmesi üzerine alınan ikinci biyopsi örneğinin Hematoksilen-Eosin boyalı kesitlerinde yüzey çok katlı yassı epitelinde subbazal ayrılma yanı sıra subkutan yağ dokuyu da içeren tüm dermis boyunca yoğun iltihabi hücre toplulukları, ödem ve fokal kanama odakları saptandı (Resim 2A). İltihabi hücreler, mononükleer iltihabi hücreleri de içeren yoğun nötrofil topluluklarından oluşmaktaydı (Resim 2B). Klinik ile birlikte değerlendirildiğinde bu bulgular PG ile uyumlu olarak kabul edildi.

PG etyolojisini araştırmaya yönelik olarak yapılan RF, ANA, anti-DNA, pANCA ve cANCA negatif iken protein elektroforezi, C3, C4 ve β 2-mikroglobülin normal değerlerde bulundu. Yapılan periferik yaymada atipik bulguya rastlanmadı. CA125, CA19.9, CEA, AFP, CA15-3 ve PSA'yı içeren tümör belirteçleri normal değerlerdeydi. Yara kültürlerinde de üremesi olmayan hastanın akciğer grafisi, abdominal ultrasonografisi, alt abdomen, nazofarinks ve toraks bilgisayarlı tomografisinde patolojik bulguya rastlanmadı. Yapılan gastroskopi ve kolonoskopi normal



Resim 2A-B: A: Epidermiste subbazal ayrılma, tüm dermis boyunca yoğun iltihabi hücre toplulukları, fokal kanama izlenmekte (Hematoksilen-Eosin, X10), B: İltihabi hücreler mononükleer iltihabi hücreler yanı sıra yoğun nötrofilden oluşmakta (Hematoksilen-Eosin, X200).

olarak değerlendirildi.

Tüm bu tetkiklerin sonucunda idyopatik PG tanısı konulan hastaya, daha önce başlanan topikal kortikosteroid tedavisine ek olarak oral 60 mg/g sistemik prednizolon ve amoksisilin 2 gr/g başlandı. Lezyonların üzerlerinde nekrotik kurutlar gelişmesi üzerine topikal steroid kesilerek gümüş sülfadiazin krem günde iki kez kapalı pansuman olarak uygulandı. On beş gün sonra lezyonların gerilememesi üzerine prednizolon 80 mg/g'e çıkarıldı ve oral siklosporin 300 mg/g tedaviye eklendi. Ülserlerin boyutlarındaki artışın devam etmesi üzerine topikal kortikosteroid ve topikal takrolimus tedaviye eklendi. Lezyonların boyutlarında büyüme devam ettiği için 20 gün sonra prednizolon 100 mg/g'e, siklosporin 400 mg/g'e çıkarıldı. Cevap alınamaması üzerine bir ay sonra prednizolon 120 mg/g'e yükseltilirken ülser kenarlarına aralıklarla üç kez intralezyonel triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapıldı. Siklosporine yanıt olmaması üzerine bu tedavi sonlandırılarak 25 mg/hafta intravenöz metotreksat ve kolşisin 1.5 mg/g oral olarak başlandı. Hastada miyozit gelişmesi üzerine prednizolon üç günde bir 10 mg azaltılarak 80 mg/g'e düşüldü. Tekrar edilen yara sürüntüsünde metisiline duyarlı Stafylokok aureus üremesi üzerine topikal kortikosteroid ve takrolimus kesilip, intravenöz ampicilin 6 gr/g ve topikal antibiyotik başlandı. Metotreksat ve prednizolon alan hastanın karaciğer enzimlerinde giderek yükselme olması nedeniyle metotreksat tedavisi sonlandırılıp, prednizolon 60 mg/g'a düşüldü. İnfliksımab tedavisi planlanan hastanın PPD'sinin iki kez sıfır gelmesi üzerine izoniyazid profilaksisine alındı. Sağlık Bakanlığı'ndan infliksımab için endikasyon dışı ilaç kullanım onamı alınan hastaya 0., 2., 6. haftalarda ve daha sonra 8 haftada bir olmak üzere her uygulamada 400 mg (5 mg/kg) infliksımab intravenöz infüzyon tedavisine başlandı, prednizolon 48 mg/g'a düşüldü, kolşisin kesildi. İkinci infliksımab dozundan sonra lezyonların derinliğinde azalma ve boyutlarında küçülme tespit edilmesi üzerine,

prednizolon kademeli olarak azaltılarak bırakıldı. Beş kür infliksimab tedavisi sonrasında 22. haftada lezyonlarda skarlar tam iyileşme saptandı ve tedavi sonlandırıldı (Resim 1E). Tedavi bitiminden altı ay sonraki kontrolünde de nüks ve sistemik hastalık bulgusu saptanmadı.

Tartışma

İlk kez 1930 yılında Brunsting ve arkadaşları tarafından "idyopatik nötrofilik dermatoz" olarak tanımlanan PG, etyolojisi bilinmeyen, kronik, destrüktif ve ülseratif karakterli nadir görülen bir deri hastalığıdır. En sık 20-50 yaşları arasında görülür ve kadınlarda biraz daha fazladır (1). İnsidansı yaklaşık olarak her yıl için milyonda 3-10'dur (1, 6). Çevresinde eritemli halka bulunan foliküler püstül veya fluktuasyon veren nodül şeklinde başlayarak, ağrılı, hızlı büyüyen, sınırları keskin, deriden kabarık ve viyole renkli ülserlere dönüşür (1-6). Lezyonlar tipik olarak alt ekstremitelerde ve gövdede yerleşir. Çocuklarda ise kalçalar, perineal bölge ve baş-boyun bölgesinde sık yerleşir. Koebner fenomeni tipiktir (1, 6). Ülseratif (klasik form), püstüler, büllöz ve vejetatif olmak üzere başlıca dört klinik formu vardır. Ayrıca malign piyoderma, vezikülopüstüler, peristomal ve ekstrakutanöz (akciğer, kalp, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, lenf nodları ve kemik tutulumu) olmak üzere daha az görülen PG varyantları da tanımlanmıştır (1-4). Püstüler PG, aktif İBH ile en sık birlikte olan tiptir. Üst ekstremiteler ve yüzde daha sık yerleşen büllöz PG ise hematolojik hastalıklarla birlikte daha sık görülür (1). PG'un %40-50'sinde herhangi bir etyolojik sebep sap-

tanmazken (idyopatik PG), %50-60'ı altta yatan sistemik bir hastalık ile ilişkilidir (1, 6). Sülpriid, propiltiourasil, potasyum iyodür, izotretinoin, hidroksiüre, interferon ve granüosit koloni stimulan faktör tedavisine bağlı gelişen olgular da bildirilmiştir (2, 3). Olgumuzla birliktelik gösteren sistemik bir hastalık saptamadık ve ilaç kullanım öyküsü de yoktu.

Hastalığın tanısı için spesifik histolojik veya mikrobiyolojik laboratuvar bulgusu yoktur (2-4). Morfolojik özellikler tanısal değer taşırken histopatoloji, ayırıcı tanı açısından önemlidir (4). PG'un ayırıcı tanısında ise pikür insekt, Sweet sendromu, vaskülitler, sifiliz, bakteriyel, mikobakteriyel ve derin mantar enfeksiyonları, maliniteler ile arteriyel ve venöz yetmezlikler hatırlanmalıdır (2-4). Olgumuzdaki ülserlerin klinik özellikleri PG ile uyumlu iken histopatolojide spesifik bulgular olmaması, yayma ve kültürlerde üreme saptanmaması nedeniyle malinite ve enfeksiyonlardan, serolojik testlerin normal ya da negatif sonuçlar vermesiyle de sifiliz ve otoimmün hastalıklardan uzaklaşmıştır.

PG insidansının düşük olmasından dolayı prospektif randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle günümüzde PG tedavisi için bir kılavuz oluşturulamamıştır. Lokalize ve yaygın PG'da sistemik kortikosteroidler ve siklosporin etkili olup ilk tedavide düşünülmelidir (5, 6). Bu tedaviye cevap alınamayan olgularda ise alternatif tedavi prosedürleri (dapson, mikofenolat mofetil, azatioprin, takrolimus, siklofosfamid, infliksimab, plazmaferez gibi) uygulanmalı (Tablo 1) ve ilişkili hastalıklar dikkate alınmalıdır (1, 4, 6, 7).

Tablo 2. Piyoderma gangrenozumda sistemik tedavi seçenekleri (1, 4)

Başlangıç tedavisi	Sistemik steroid (Prednizon 0.5-1 mg/kg/g PO/IV, Metil prednizon 1 gr/g, %5 dekstroz içerisinde, 1-5 gün, IV Pulse)
Steroide yanıt yoksa:	
Birinci seçenek	Sistemik steroid + Siklosporin A (4-6 mg/kg/g) Sistemik steroid + Azatioprin (1-2 mg/kg/g - 50-200 mg/g)
İkinci Seçenek	Mikofenolat mofetil (2-3 gr/g) Metoteraksat (10-30 mg/hafta) Dapson (50-200 mg/g) Klorambusil (4 mg/g) Sülfosalazin (4-6 mg/g başlayıp 0.5-1 gr/g ile idame) Talidomid (50-200 mg/g) Klofazimin (200-300 mg/g)
Üçüncü seçenek	Siklofosfamid (1.5-3 mg/kg/g PO, IV Pulse 500 mg/2 hafta ya da 1 gr/ay) Takrolimus (0.15 mg/kg/g) İnfliksimab (3-5 mg/kg IV infüzyon) Adalimumab (40 mg/2 hafta SC) Etanercept (50-100 mg/hafta SC)
Diğer seçenekler	IVlg, Kolşisin, Minosiklin, Heparin, Plazmaferez, Hiperbarik oksijen, Elektron beam radyasyon

İnfliksimab, şimerik monoklonal TNF-alfa inhibitörüdür (6, 8, 9). Özellikle İBH ile ilişkili çok sayıda PG olgusunun tedavisinde başarıyla kullanıldığı rapor edilmiştir (7, 9-16). Bununla bir-

likte İBH ile birlikte olmayan PG olgularında da (sistemik kortikosteroid ve siklosporin tedavisine dirençli) başarılı sonuçlar alındığını bildiren yayınlar vardır (1, 4, 7, 16). Genellikle 3-5

mg/kg dozda, tekrarlayan intravenöz infüzyonlar şeklinde uygulanmaktadır (4). Etki başlangıcı 1-4 hafta içinde olurken, tam iyileşme 1-8 ay (genellikle 3. aya kadar) içinde meydana gelir. Yan etkileri ürtiker, anafilaktik reaksiyon, diyare, pnömoni, tüberküloz reaktivasyonu, anti-DNA antikorlarının indüksiyonu, reaktif artrit, güneş yanığı ve infüzyon reaksiyonudur. Tedaviye başlamadan önce aktif infeksiyon ve gebelik ekarte edilmelidir. Son dozdan sonraki 6 aya kadar gebelik önlenmelidir (4, 6, 10). Olgumuzdaki PG lezyonlarının tedavisinde topikal (kortikosteroid, antibiyotik, takrolimus), sistemik (kortikosteroid, metotreksat, siklosporin, kolşisin) tedavi ajanlarının kullanılmasına ve intralezyonel kortikosteroid denenmesine rağmen cevap alınamaması üzerine infliksimab tedavisi planlandı. Infliksimab 5 mg/kg olarak 0., 2., 6. haftalarda ve daha sonra 8 hafta aralıklarla intravenöz infüzyon şeklinde uygulandı. Toplam beş kür infliksimab tedavisi sonrasında 22. haftada lezyonlarda skarlar tam iyileşme saptandı ve tedavi sonlandırıldı. Hastalığın patogenezi hâlâ tam açık olmamakla birlikte immün kompleks depolanması, otoimmün reaksiyonlar ve anormal nötrofil fonksiyon ya da kemotaksisi gibi birkaç farklı mekanizma üzerinde durulmaktadır. PG'da sıklıkla uzun süreli tedavi gerekmektedir (10). Tedavide kullanılan ilaçlara bağlı yan etkiler, sekonder infeksiyonlar, ilişkili hastalık veya PG'un iç organ tutulumunun geç ortaya çıkması gibi durumlar nedeniyle tedavide dikkatli olunmalı ve hastanın uzun süreli takibi yapılmalıdır (4). Proinflamatuvar sitokinlerden TNF-alfa PG'da mekanizması açık olmamakla birlikte akut inflamasyonda nötrofiller tarafından üretilmektedir (11). Mekanizması henüz tam bilinmese de infliksimab gibi anti-TNF-alfa tedavileri, diğer immünsüpresiflere göre hastaları hızla iyileşmeye götüren iyi bir seçenek gibi durmaktadır (9-18). PG'da infliksimab tedavisinin incelendiği bir literatür değerlendirmesinde o tarihe kadar bildirilen 85 olgunun %77'sinde tam ve %9'unda kısmi yanıt alındığı ancak %6'sında tedavide başarısız kalınırken %8'inde de nüks görüldüğü ifade edilmiştir (16). Öte yandan 30 hastanın ele alındığı plasebo kontrollü bir çalışmada, iki hafta gibi kısa bir sürede infliksimab grubunda %46'lık iyileşmeye karşın plasebo grubunda iyileşme oranı %6 olarak bulunmuştur (9). Bu veriler, infliksimabın PG tedavisinde önemli ve etkin bir ajan olarak öne çıkabileceğini göstermektedir.

Burada; sistemik steroid ve çeşitli sistemik immünsüpresanlara cevap vermeyen ancak infliksimab ile hızla olumlu yanıt alınan idiopatik PG'lu genç bir erkek olgu sunularak hastalığın tedavisinde infliksimab tedavisinin rolü yeni literatür verileri eşliğinde tartışılmıştır. Yapılacak daha geniş klinik çalışmalarla, gerek infliksimab gerekse de diğer biyolojik ajanların bu hastalığın birinci ya da ikinci basamak tedavisinde yeri olabileceği gösterilebilir.

Kaynaklar

1. Ruocco PE, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(9): 1008-1017.
2. Erdal E. Piyoderma gangrenozum. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL (Editörler). *Dermatoloji*'de. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 1017-1020.
3. Powell FC, Hackett BC. Pyoderma Gangrenosum. Wollf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (Eds.). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. 7. Baskı. New York: Mc Graw Hill Co; 2008; 296-302.
4. Saigal R, Singh Y, Mittal M, Kansal A, Maharia HR. Pyoderma gangrenosum. *J Assoc Physicians India* 2010; 58(6): 378-383.
5. Gül Ü, Soylu S, Çakmak S, Bilgili S, Bingöl P, Demiriz M. Siklosporin-A ile Başarıyla Tedavi Edilen Bir Piyoderma Gangrenozum Olgusu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2009; 19(3): 149-151.
6. Öztürkcan S, Bilaç C. Pyoderma gangrenozum'da tedavi. *Dermatose* 2006; 5(3): 151-162.
7. Tan MH, Gordon M, Lebowitz O, George J, Lebowitz MG. Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001; 137(7): 930-933.
8. Marzano AV, Trevisan V, Lazzari R, Crosti C. Pyoderma gangrenosum: Study of 21 patients and proposal of a 'clinicotherapeutic' classification. *J Dermatolog Treat* 2010; [Epub ahead of print] doi:10.3109/09546631003686069.
9. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, Bowden JJ, Williams JDL, Griffiths A, Forbes A, Greenwood R, Probert CS. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55(4): 505-509.
10. Kouklakis G, Moschos J, Leontiadis GI, Kadis S, Mpoumpouris A, Molyvas E, Minopoulos GI. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with clinically inactive Crohn's diseases. A case report. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14(4): 401-403.
11. Chan JL, Graves MS, Cockerell CJ, Pandya AG. Rapid improvement of pyoderma gangrenosum after treatment with infliximab. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(6): 702-724.
12. Fernandez A, Velasco A, Prieto V, Canueto J, Alvarez A, Rodriguez A. Response to infliximab in atypical pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(11): 2951-2952.
13. Baglieri F, Scuderi G. Therapeutic hotline. Infliximab for treatment of resistant pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis and psoriasis. A case report. *Dermatol Ther* 2010; 23(5): 541-543.
14. Grange F, Djilali-Bouzina F, Weiss AM, Polette A, Guillaume JC. Corticosteroid-resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: rapid cure with infliximab. *Dermatology* 2002; 205(3): 278-280.
15. Adisen E, Oztas M, Gurer MA. Treatment of idiopathic pyoderma gangrenosum with infliximab: induction dosing regimen or on-demand therapy? *Dermatology* 2008; 216(2): 163-165.
16. Juillerat P, Christen-Zach S, Troillet FX, Gallot-Lavallee S, Pannizzon RG, Michetti P. Infliximab for the treatment of disseminated pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. Case report and literature review. *Dermatology* 2007; 215(3): 245-251.