

MỘT TRƯỜNG HỢP VIÊM DA MỦ HOẠI THƯ VÀ VIÊM LOÉT ĐẠI TRÀNG

Nguyễn Vũ Hoàng*, Lê Thái Vân Thanh**, Phạm Thúy Nga*, Nguyễn Trọng Hòa*, Văn Thế Trung**

TÓM TẮT

Viêm da mủ hoại thư là một bệnh da viêm và loét hiếm gặp với nguyên nhân không rõ. Khoảng 36%- 50% trường hợp viêm da mủ hoại thư có đi kèm bệnh ruột viêm. Đặc điểm lâm sàng đặc trưng của viêm da mủ hoại thư là các vết loét màu đỏ tím, bờ xói mòn với đáy xuất tiết nhầy máu khi lành tạo sẹo teo dạng rỗ và gây biến dạng. Corticosteroids hệ thống là chọn lựa điều trị đầu tiên cho viêm da mủ hoại thư nặng và mesalazine là chọn lựa điều trị đầu tiên cho viêm loét đại tràng mức độ nhẹ tới trung bình. Ở đây chúng tôi báo cáo một trường hợp viêm da mủ hoại thư lan tỏa kéo dài nhiều năm gây biến dạng và cứng khớp cổ tay và bàn ngón tay rất hiếm gặp đi kèm với viêm loét đại tràng đáp ứng tốt với điều trị corticosteroid hệ thống và mesalazine.

Từ khóa: viêm da mủ hoại thư, viêm loét đại tràng, bệnh ruột viêm, corticosteroids, mesalazine

ABSTRACT**A CASE OF PYODERMA GANGRENOSUM WITH ULCERATIVE COLITIS**

Nguyen Vu Hoang, Le Thai Van Thanh, Pham Thuy Nga, Nguyen Trong Hao, Van The Trung

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 20 - No 2 - 2016: 45 - 50

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare inflammatory and ulcerative skin disease of unknown etiology. Approximately 36% - 50% of PG cases develop in patients with inflammatory bowel disease. PG is characterized by ulcers with undermined, violaceous borders, wound bed often with a hemorrhagic, purulent exudate and heals with cribriform atrophic scars and disfiguration. Systemic corticosteroids is considered the first-line treatments for severe PG and mesalazine is the first line treatment for mild to moderate ulcerative colitis. We report here a very rare disseminated PG case with stiffened and disfigured wrist and metacarpophalangeal joints and ulcerative colitis, treated with systemic corticosteroids and mesalazine.

Key words: pyoderma gangrenosum, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, corticosteroids, mesalazine

ĐẠI CƯƠNG

Viêm da mủ hoại thư là một bệnh da viêm và loét hiếm gặp với nguyên nhân không rõ. Biểu hiện đầu tiên của bệnh thường là sẩn đỏ, mụn mủ xuất hiện sau một chấn thương nhỏ, hiện tượng này gọi là quá mẫn. Các tổn thương ban đầu diễn tiến nhanh tạo thành các vết loét sâu, bờ màu đỏ tím xói mòn giới hạn rõ, bề mặt có xuất tiết nhiều mủ hay/và máu, rất đau với vị trí thường gặp là chi dưới. Cấy dịch vết thương thường vô trùng và đặc điểm giải phẫu bệnh là thâm nhiễm viêm không đặc hiệu với nhiều bạch cầu đa nhân trung tính, xuất huyết và hoại tử thượng bì⁽³⁾. Khoảng 1-2% bệnh nhân bị bệnh

ruột viêm có biểu hiện viêm da mủ hoại thư⁽⁹⁾. Ngược lại, 36-50% bệnh nhân viêm da mủ hoại thư có đi kèm bệnh ruột viêm⁽⁴⁾. Sinh bệnh học của viêm da mủ hoại thư cho đến nay vẫn chưa rõ ràng, mặc dù vậy gần đây người ta tin rằng nó có liên quan đến rối loạn miễn dịch bẩm sinh và những thay đổi trong hóa ứng động đối với bạch cầu đa nhân trung tính.

Điều trị viêm da mủ hoại thư chủ yếu dựa vào kinh nghiệm lâm sàng và báo cáo trường hợp ca và cho đến ngày nay vẫn chưa có một hướng dẫn chính thức về điều trị. Corticosteroids và ciclosporin là hai loại thuốc được chọn lựa đầu tiên trong các trường hợp

* Bệnh viện Da Liễu Tp.HCM

** Bộ môn Da Liễu ĐHYD TPHCM

Tác giả liên lạc: BSCK1. Nguyễn Vũ Hoàng ĐT: 098361830

Email: drvyhoanggp@yahoo.com

nặng. Thuốc ức chế TNF α gần đây được chứng minh có hiệu quả điều trị rõ trong nhiều trường hợp bệnh và có thể đóng vai trò quan trọng về điều trị trong tương lai. Ở đây chúng tôi báo cáo một trường hợp viêm da mụn hoại thư xuất hiện nhiều vị trí với diễn tiến nặng kéo dài gây biến dạng khớp khởi phát đồng thời với viêm loét đại tràng và đáp ứng điều trị với corticosteroids hệ thống và mesalazine.

CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ 21 tuổi có tiền căn bệnh 3 năm nay, đầu tiên bệnh nhân bị tiêu chảy với biểu hiện đi cầu liên tục nhiều lần trong ngày phân nhiều nhầy nước không có máu và được nhập viện với chẩn đoán tiêu chảy nhiễm trùng. Ngay vị trí tiêm truyền tĩnh mạch ở cẳng tay (T) phỏng lên mụn mủ trên nền hồng ban, rất đau. Mụn mủ này vỡ ra tạo thành vết loét và lan rộng dần, sau đó xuất hiện thêm thương tổn tương tự ở mặt. Lúc này, bệnh nhân được chẩn đoán là viêm mô tế bào và được cắt lọc mô hoại tử ở tay và sinh thiết ở vùng mặt. Sau khi cắt lọc và sinh thiết, thương tổn da không lành, ngày càng loét dần và sâu hơn, gây đau nhức nhiều dẫn đến hạn chế cử động tay (T). Sau xuất viện, bệnh nhân tự điều trị tại nhà với thoa, đắp nhiều loại thuốc đông, tây y và nhiều loại lá cây, cỏ khác nhau nhưng không thuyên giảm mà ngày càng nặng dần lên, đồng thời trong thời gian này có nhiều đợt tiêu chảy phân có ít máu kéo dài khoảng 1 tuần và tự hết. Do diễn tiến bệnh nặng dần nên bệnh nhân nhập bệnh viện da liễu điều trị.

Khám lâm sàng, tổng trạng bệnh nhân gầy ốm xanh xao, sụt cân nhiều, niêm mạc hồng nhạt. Nhiều vết loét (số lượng khoảng 10) với bờ màu đỏ tím xói mòn giới hạn rõ và đáy vết loét hoại tử chứa nhiều mủ vàng và máu. Kích thước vết loét thay đổi nhiều. Vết loét ở tay (T) có kích thước lớn nhất 20x10 cm chiếm gần hết mu bàn tay và cẳng tay gây biến dạng và cứng khớp cổ tay và bàn ngón tay. Vết loét ở má (P) có nền da xung quang teo, giảm sắc tố và dẫn mạch. Nhiều

vết loét nhỏ ở cẳng chân 2 bên, tập trung thành nhóm hay hợp lại thành vết loét lớn hơn nằm trên nền sẹo cũ màu đỏ tím. Hạch bẹn, hạch nách và hạch cổ không to. Khám tim, phổi đều trong giới hạn bình thường. Bụng mềm, ấn không đau và không đề kháng.

Xét nghiệm máu cho thấy: bạch cầu $7,29 \times 10^9/L$, hồng cầu $4,8 \times 10^{12}/L$, hemoglobin: 7,3 g/dl, hematocrit 25,6%, MCV 52 fl, MCH 15.1 pg, MCHC 28,7 g/dl, tiểu cầu $515 \times 10^9/L$, VS trong 2 giờ 110mm, albumin 25,4 g/l với tỷ lệ A/G 0,67, xét nghiệm HIV(-), VDRL (-), TPHA (-), ANA 8 profile (-). Cây dịch vết loét nhiều lần đều (-), PCR lao trên tổn thương da (-), IDR (-). Siêu âm và Xquang phổi trong giới hạn bình thường, ECG nhịp nhanh xoang. Nội soi đại trực tràng phát hiện trực tràng ngay sau bờ hậu môn và đại tràng sigma có niêm mạc phù nề, xuất tiết, có vài polyp viêm đường kính 3-4mm và nhiều ổ loét đường kính 3-10mm rải rác khắp chu vi lòng, đáy có giả mạc. Giải phẫu bệnh của mẫu mô đại trực tràng cho thấy xâm nhập tế bào viêm lympho bào, mô bào, tương bào ở mô đệm. Giải phẫu bệnh của mẫu da sinh thiết lấy từ vùng loét ở cẳng tay (T) cho hình ảnh phù nề lớp bì, tăng sinh nhiều mạch máu, thâm nhiễm nhiều bạch cầu đa nhân trung tính từ lớp thượng bì đến lớp bì giữa và tập trung nhiều xung quanh các mạch máu. Miễn dịch huỳnh quang trực tiếp âm tính với IgA, IgG, IgM, Fibrin, C3c, C1q.

Bệnh nhân có tiêu chảy phân có máu, tái phát nhiều lần đi kèm với nội soi đại trực tràng và kết quả sinh thiết qua nội soi đặc trưng cho thấy phù hợp với một bệnh cảnh viêm loét đại tràng. Thương tổn da khởi đầu là mụn mủ tiến triển nhanh thành vết loét bờ đỏ tím xói mòn với đáy xuất tiết nhiều mủ máu, đau rất nhiều. Cùng với việc loại trừ được nguyên nhân do nhiễm trùng, bệnh lý mô liên kết và ác tính do đó chẩn đoán phù hợp với viêm da mụn hoại thư. Bệnh nhân được điều trị bằng corticosteroids hệ thống liều prednisone 35mg/ngày (tương đương 1mg/kg/ngày) cùng với chăm sóc tại chỗ với rửa sạch bằng nước muối sinh lý, nhỏ hydroperoxit

lên vùng hoại tử và đắp gạc lưới có tẩm hydrocolloid và vaseline (Urgotul) lên các vết loét. Các vết loét ở chân đáp ứng rất tốt với điều trị và lành hoàn toàn trong vòng 1 tháng tạo thành các sẹo teo dạng lõ. Trong khi đó vết loét ở mặt và tay thuyên giảm đáng kể và lành dần đi từ ngoại vi vết loét vào bên trong đồng thời giảm đau nhiều. Khi liều prednisone giảm dần còn 20mg/ngày thì bệnh nhân tái phát một đợt tiêu chảy cấp có máu, số lần đi tiêu 10-15 lần/ngày

kèm mót rặn và đau bụng dưới. Mesalazine liều 3g/ngày được thêm vào và tình trạng tiêu chảy ngưng hẳn sau một tuần điều trị. Sau 4 tháng điều trị, vết loét ở tay và mặt thuyên giảm nhiều nhưng không lành hẳn với tạo sẹo teo dạng lõ ở ngoại vi, vùng trung tâm vẫn còn đóng mòi và rỉ dịch vàng. Triệu chứng đường tiêu hóa cải thiện đáng kể: bệnh nhân đi tiêu 1 đến 2 lần mỗi ngày với phân vàng không có máu.



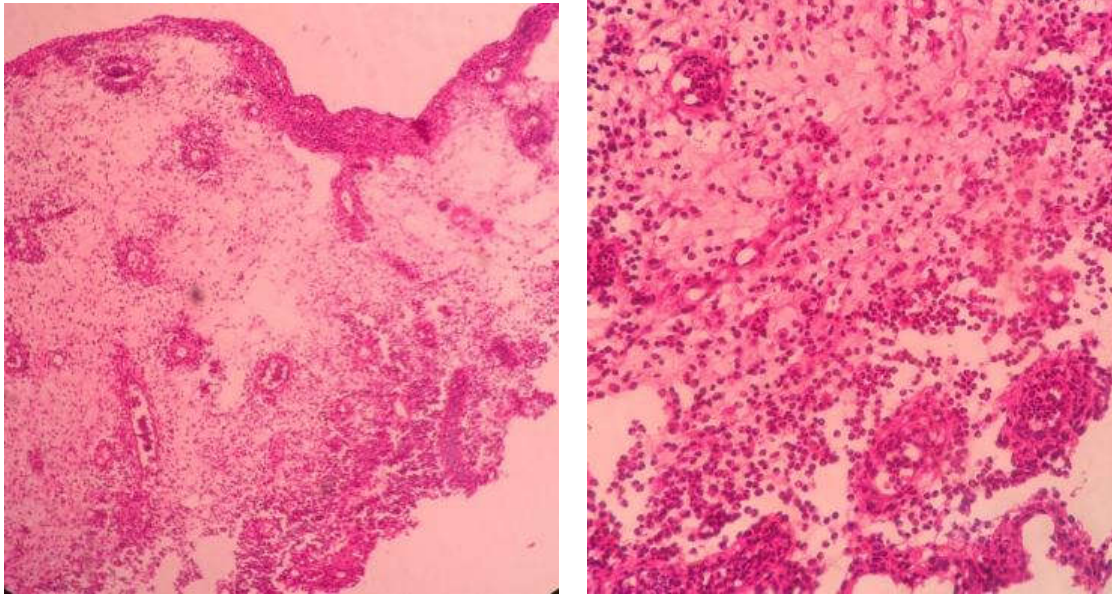
Hình 1: Tổn thương ở da má (A) Trước điều trị (B) 4 tháng sau điều trị



Hình 2: Tổn thương ở cẳng tay (A) Trước điều trị (B) 4 tháng sau điều trị



Hình 3: Tổn thương ở cẳng chân (A) Trước điều trị (B) 1 tháng sau điều trị



Hình ảnh giải phẫu bệnh: phù nề lớp bì, tăng sinh nhiều mạch máu, thâm nhiễm nhiều bạch cầu đa nhân trung tính từ lớp thượng bì đến lớp bì giữa và tập trung nhiều xung quanh các mạch máu.

BÀN LUẬN

Viêm da mũ hoại thư là một bệnh da tăng bạch cầu đa nhân trung tính gây loét hiếm gặp xảy ra chủ yếu trên bệnh nhân từ 20 đến 50 tuổi và nữ giới chiếm ưu thế nhẹ. Tỷ lệ mắc bệnh cho đến nay vẫn còn chưa rõ ràng nhưng người ta ước tính rằng có khoảng 3-10 bệnh nhân trên một triệu dân mỗi năm⁽¹⁴⁾. Theo một nghiên cứu, người ta thấy viêm da mũ hoại thư chiếm khoảng 3% trong các vết loét chân mãn tính⁽¹⁰⁾. Bệnh lý này được chia làm năm thể chính: điển hình (loét), bóng nước, mụn mủ, sùi và quanh lỗ hậu môn⁽²⁾. Bệnh nhân của chúng tôi thuộc thể điển hình.

Nguyên nhân gây viêm da mũ hoại thư cho đến nay không rõ và sinh bệnh học còn nhiều điều chưa rõ ràng. Mặc dù một số tác giả đã nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ khiến viêm da mũ hoại thư xuất hiện hay làm tình trạng bệnh nặng lên. Tuy nhiên các nghiên cứu này chỉ nhắm đến một số thể bệnh đặc biệt chứ không đại diện cho viêm da mũ hoại thư nói chung. Tác giả Wu XR et al tìm được yếu tố nguy cơ đối với viêm da mũ hoại thư quanh lỗ hậu môn nhân tạo là nữ giới, bệnh tự miễn đi kèm và chỉ số khối cơ thể cao⁽¹⁸⁾. Trong khi đó tác giả Zuo KJ et

al cho rằng yếu tố nguy cơ đối với viêm da mũ hoại thư sau phẫu thuật bao gồm bệnh sử bị viêm da mũ hoại thư; bệnh lý về huyết học như bệnh bạch cầu, u lympho hay xơ hóa tủy xương; bệnh ruột viêm; viêm khớp dạng thấp và họ hàng gần nhất có người bị viêm da mũ hoại thư⁽²⁰⁾.

Thương tổn nguyên phát là một mụn mủ, sần, mảng hay nốt màu đỏ đau nhức, có thể tự mọc hay sau một chấn thương nhỏ. Theo một nghiên cứu, tác giả nhận thấy 25-50% bệnh nhân có một chấn thương trước khi nổi thương tổn nguyên phát và hiện tượng này được gọi là quá mẫn⁽²⁾. Các thương tổn này lớn dần, hoại tử ở giữa và loét ra xuất tiết dịch mủ và máu. Bờ vết loét màu đỏ xạm đến đỏ tím nhô cao, nhấp nhô không đều, dễ thủng gây xì mủ vào trong vết loét. Bờ vết loét có thể lan nhanh theo hướng này và chậm theo hướng khác do đó dẫn đến hình ảnh bờ ngoằn ngoèo. Vết loét có thể ăn sâu xuống xuống mô mỡ dưới da và thậm chí tới cân cơ. Bờ vết loét thường được bao quanh bằng một quầng hồng ban nhạt màu rộng tới khoảng 2cm. Vị trí thường gặp là chi dưới và thân mình tuy nhiên bất cứ vị trí nào cũng bị tổn thương. Bệnh nhân của chúng tôi khởi phát với mụn mủ đau nhức ngay tại vị trí tiêm truyền tĩnh mạch ở cẳng tay (T). Mụn mủ này to

dần và loét ra gây sưng nề vùng cẳng tay tạo ra hình ảnh lâm sàng giống trường hợp viêm mô tế bào. Bệnh nhân được cắt lọc mô hoại tử, tuy nhiên sau khi cắt vết loét ngày càng to dần. Đồng thời vùng má (P) được cắt sinh thiết và ngay tại vị trí sinh thiết này vết loét cũng lan rộng dần. Bệnh nhân tự ý bỏ điều trị và tự thoa, đắp nhiều loại thuốc đông, tây y và nhiều loại lá cây, cỏ khác nhau. Vết loét nhiễm trùng, lan rộng gây đau nhức nhiều dẫn đến hạn chế cử động và từ từ gây ra cứng khớp cổ tay, bàn ngón tay (T). Các vết loét ở cẳng chân hai bên xuất hiện sau đó có thể do những chấn thương nhỏ mà bệnh nhân không nhận biết được.

Chẩn đoán viêm da mũ hoại thư khó vì không có xét nghiệm sinh hóa hay giải phẫu bệnh nào là đặc hiệu và chẩn đoán hoàn toàn dựa vào triệu chứng lâm sàng và diễn tiến bệnh với hai mục tiêu chính: thứ nhất là loại trừ các nguyên nhân gây loét khác (như nhiễm trùng, bệnh lý mô liên kết, bệnh lý ác tính), thứ hai là xác định xem có bệnh lý hệ thống nào đi kèm không. Theo một nghiên cứu, chẩn đoán nhầm chiếm khoảng 10% trường hợp và thời gian chậm trễ từ khi khởi phát bệnh đến khi được chẩn đoán trung bình là 10 tháng⁽¹⁶⁾. Bệnh nhân của chúng tôi có thời gian chẩn đoán chậm trễ lên tới 3 năm. Nguyên nhân là do bệnh nhân đến khám và điều trị tại các bệnh viện đa khoa và quan trọng nhất là do bệnh nhân tự ý bỏ điều trị.

Viêm loét đại tràng nguyên phát chỉ ảnh hưởng lên da chiếm 40-50% trường hợp. Các trường hợp còn lại đi kèm với các bệnh lý khác, thường gặp nhất là bệnh ruột viêm (viêm loét đại tràng và bệnh Crohn), viêm khớp, bệnh lý về máu và ít gặp hơn là bệnh Behçet, mụn mủ dưới lớp sừng và hội chứng Sweet⁽¹⁴⁾. Tỷ lệ viêm da mũ hoại thư đi kèm với hai thể của bệnh ruột viêm thì khác biệt nhau giữa các nghiên cứu khác nhau. Một số nghiên cứu cho rằng viêm da mũ hoại thư thường đi kèm với viêm loét đại tràng hơn so với bệnh Crohn^(1,13,15), một số nghiên cứu khác cho kết quả ngược lại^(5,6,17). Mối liên quan giữa khởi phát hay tái phát viêm da mũ

hoại thư với đợt cấp của bệnh ruột viêm còn chưa rõ ràng. Tuy nhiên một số nghiên cứu gần đây cho thấy rằng mối liên hệ này chặt hơn so với những nghiên cứu trước đây với khoảng 2/3 bệnh nhân khởi phát viêm da mũ hoại thư trong đợt cấp của bệnh ruột viêm^(17,19). Hai nhóm bệnh lý này có liên quan với nhau vì một phần nào đó có chung cơ chế bệnh sinh về miễn dịch⁽¹¹⁾. Bệnh nhân của chúng tôi khởi phát viêm da mũ hoại thư ngay trong đợt cấp đầu tiên của viêm loét đại tràng tuy nhiên độ nặng của bệnh có vẻ không liên quan đến bệnh ruột viêm. Do vậy, chúng ta cần tiến hành các nghiên cứu tiền cứu để giúp làm sáng tỏ mối liên quan này.

Cho đến hiện nay, tiêu chuẩn vàng cho điều trị viêm da mũ hoại thư vẫn chưa có. Mục tiêu điều trị là kiểm soát viêm, giảm đau, tối ưu hóa việc lành thương và giảm tối đa các yếu tố làm bệnh trở nặng. Quyết định điều trị cần dựa vào kích thước, số lượng, vị trí và loại thương tổn da, sự tiến triển của thương tổn da và bệnh lý khác đi kèm. Nói chung viêm da mũ hoại thư thường kháng với điều trị. Do vậy chúng ta cần thử nhiều loại thuốc khác nhau hay kết hợp nhiều loại thuốc khác nhau thì mới mang lại hiệu quả điều trị. Corticosteroids hệ thống và cyclosporine trước đây được xem là chọn lựa đầu tiên trong các trường hợp nặng, tiếp theo sau là colchicine, dapson. Ngày nay với sự xuất hiện của các loại thuốc ức chế TNF α đã làm thay đổi bậc thang điều trị, infliximab là thuốc hệ thống duy nhất có bằng chứng ở mức độ I trong điều trị viêm da mũ hoại thư⁽⁷⁾. Vai trò phẫu thuật trong điều trị viêm da mũ hoại thư vẫn còn tranh cãi vì phẫu thuật có thể khiến bệnh nặng lên. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy kết quả tuyệt vời sau tiến trình phẫu thuật bao gồm lấy đi nhẹ nhàng các mẫu mô hoại tử, chuyển vạt da tự do bao phủ lên tổn thương lớn và sử dụng miếng ghép da tự thân^(8,12). Để tránh hiện tượng quá mẫn làm bệnh trở nặng cần đảm bảo rằng viêm da mũ hoại thư đã ổn định, sử dụng mũi khâu dưới da hay dùng keo dán hay băng dán thay thế cho vết khâu da đồng thời sử dụng corticosteroids hệ

thống trong thời gian quanh phẫu thuật^(2,20). Mesalazine là chọn lựa đầu tiên trong các trường hợp viêm loét đại tràng mức độ nhẹ tới trung bình vì thuốc có đặc tính kháng viêm. Thương tổn viêm da mủ hoại thư trên bệnh nhân của chúng tôi đáp ứng tốt với điều trị corticosteroids hệ thống. Tuy nhiên khi giảm liều prednisone xuống 20mg/ngày thì bệnh nhân tái phát đợt cấp của viêm loét đại tràng với tiêu chảy liên tục. Sau khi bệnh nhân được thêm mesalazine 3g/ngày thì tình tiêu chảy ngưng hẳn và không tái phát lại sau 4 tháng theo dõi trong khi đó tổn thương da ở mặt và tay tiếp tục giảm dần.

Tóm lại, đây là một trường hợp viêm da mủ hoại thư lan tỏa kéo dài nhiều năm gây biến dạng và cứng khớp cổ tay và bàn ngón tay rất hiếm gặp đi kèm với viêm loét đại tràng. Bệnh đáp ứng tốt với điều trị corticosteroids hệ thống và mesalazine.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Agarwal A, Andrews JM (2013). Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Aliment Pharmacol Ther*;38(6):563-72
2. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K (2012). Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*;13(3):191-211
3. Albrecht N, Michl P, Kunsch S, et al (2007). Simultaneous Onset of Ulcerative Colitis and Disseminated Pyoderma Gangrenosum. *Case Rep Gastroenterol*; 1(1): 110-115.
4. Andrisani G, Guidi L, Papa A, et al (2013). A case of pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis treated with combined approach: infliximab and surgery. *J Crohns Colitis*; 7(5):421-6
5. Argüelles-Arias F, Castro-Laria L, Lobatón T, et al (2013). Characteristics and treatment of pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*; 58(10):2949-54
6. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al (2001). The prevalence of extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease: a population based study. *Am J Gastroenterol*; 96:1116-22.

7. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, et al (2006). Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*; 55 (4): 505-9
8. Classen DA, Thomson C (2002) Free flap coverage of pyoderma gangrenosum leg ulcers. *J Cutan Med Surg*; 6 (4): 327-31
9. Cullen JP (1998). Pyoderma gangrenosum. *Lancet*;351:581-5
10. Koerber A, Klode J, Al-Benna S, et al (2011). Etiology of chronic leg ulcers in 31,619 patients in Germany analyzed by an expert survey. *J Dtsch Dermatol Ges*; 9 (2): 116-21
11. Lee JI, Park HJ, Lee JY, et al (2010). A case of pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis treated with mesalazine. *Ann Dermatol*;22(4):422-5
12. Límová M, Mauro T (1994). Treatment of pyoderma gangrenosum with cultured keratinocyte autografts. *J Dermatol Surg Oncol*; 20 (12): 833-6
13. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, et al (1985). Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med May*; 55 (217): 173-86
14. Ruocco EI, Sangiuliano S, Gravina AG, et al (2009). Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*;23(9):1008-17
15. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al (2011). Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*;196:110-9,
16. Weenig RH, Davis MDP, Dahl PR, et al (2002). Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med*; 347 (18): 1412-8
17. Weizman AV, Huang B, Targan S, et al (2014). Pyoderma Gangrenosum among Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Descriptive Cohort Study. *J Cutan Med Surg*; 18(5):361.
18. Wu XR, Mukewar S, Kiran RP, et al (2013). Risk factors for peristomal pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*;7(5):e171-7
19. Yuksel I, Basar O, Ataseven H, et al (2009). Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*;15: 546-50
20. Zuo KJ, Fung E, Tredget EE, et al (2015). A systematic review of post-surgical pyoderma gangrenosum: identification of risk factors and proposed management strategy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*;68(3):295-303

Ngày nhận bài báo:	24/11/2015
Ngày phản biện nhận xét bài báo:	29/11/2015
Ngày bài báo được đăng:	20/02/2016