

PSORIAZIS PUSTULOS GENERALIZAT – RAPORT DE CAZ ȘI PERSPECTIVE TERAPEUTICE

GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS – A CASE REPORT AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

ANDREEA-ROXANA FURTUNESCU*,**, LAURA TORKASHVAN**, RĂZVAN CORNIA**,
VASILE BENEĂ**, MIRCEA TAMPA*, **, SIMONA-ROXANA GEORGESCU*,**

Rezumat

Psoriazisul pustulos generalizat (PPG) a fost considerat în mod clasic o formă particulară de psoriazis vulgar, mai ales din cauza asocierii frecvente a celor două afecțiuni.

Cercetările recente arată însă că PPG are o fiziopatologie distinctă și ridică problema reclasificării bolii. Calea de semnalizare a IL-36 este activată excesiv în PPG și duce la un răspuns inflamator exagerat.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 51 ani, cunoscute cu psoriazis vulgar, care se prezintă pentru o erupție eritemato-scuamoasă generalizată, cu pustule sterile pe suprafață, apărută în urma unui șoc emoțional și a expunerii la soare. Anamneza, examenul clinic, probele de laborator și examenul histopatologic au indicat diagnosticul de psoriazis pustulos generalizat. Pacienta a fost spitalizată și s-a început tratament cu corticosteroizi topici și sistemici în combinație cu metotrexat, cu remiterea semnificativă a erupției cutanate.

Pentru moment, prima linie de tratament în această afecțiune este reprezentată de acitretin, metotrexat, ciclosporină și terapii biologice, dar înțelegerea mai bună a fiziopatologiei PPG și dezvoltarea de noi medicamente care să țintească specific căile modificate aduc mari speranțe pentru folosirea de tratamente mai eficiente în viitor.

Cuvinte cheie: psoriazis pustulos generalizat, raport de caz.

Summary

Generalized pustular psoriasis (GPP) has traditionally been considered a variant of psoriasis vulgaris, especially since the two conditions often occur in the same patient.

However, recent research has proven that different pathological mechanisms are involved in the two conditions. The IL-36 is excessively activated in GPP and lead to an aberrant inflammatory response. Thus, GPP should be reclassified as a separate entity.

We present the case of a 51 year old patient, with a personal history of psoriasis vulgaris, who was admitted to our hospital for a generalized erythematous eruption, with overlying scales and pustules, occurring after emotional distress and excessive sun exposure. The patient's history, clinical and histopathological examination were consistent with the diagnosis of GPP. Corticosteroids and methotrexate treatment was prescribed and the cutaneous eruption significantly improved during hospitalisation.

At the moment, the first line treatments for GPP are acitretin, methotrexate, cyclosporine and biological therapies. A better understating of the underlying physiopathological mechanisms involved in this disease and the development of new drugs that specifically target the involved pathways could lead to a more effective disease management in the future.

Key words: generalized pustular psoriasis, case report.

Intrat în redacție: 8.11.2022

Acceptat: 15.12.2022

Received: 8.11.2022

Accepted: 15.12.2022

* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest.

** Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București.

“Dr. Victor Babeș” Clinical Hospital of Infective and Tropical Diseases, Bucharest.

Introducere

Psoriasisul pustulos (PP) este o afecțiune cronică, inflamatorie, rară, cu potențial fatal, care se caracterizează prin apariția de pustule sterile pe fond eritematos, cu sau fără inflamație sistemică asociată. Incidența bolii este maximă în grupa de vârstă 30-39 de ani [1].

El este considerat în mod clasic o formă particulară de psoriazis vulgar (PV), în parte datorită asocierii frecvente a celor două condiții clinice. Însă, noile descoperiri legate de căile patogenice implicate în PP pun sub semnul întrebării vechile clasificări, unii autori sugerând că acesta s-ar încadra mai degrabă în categoria dermatozelor neutrofile [2,3].

În orice caz, PV este frecvent asociat cu PP, cam 65% dintre pacienți având manifestări sugestive pentru ambele afecțiuni [4,5].

PP a fost descris pentru prima dată de Leopold von Zumbusch, în cazul a doi frați care aveau leziuni de PV și care au dezvoltat episoade recurente de eritem generalizat, însoțit de edem și multiple pustule pe suprafață. Ei asociau semne de inflamație sistemică și febră. Puseurile erau de scurtă durată, iar vindecarea se făcea cu descuamare. [6]

Leziunea primară în PP este pustula, definită ca o aglomerare vizibilă macroscopic de neutrofile la nivel epidermic sau subcornos, cu sau fără eozinofile asociate. Sunt compatibile cu diagnosticul de PP și pustulele foarte mici, care nu sunt vizibile cu ochiul liber. Pustulele din PP sunt sterile. [6]

Pustulele și microabcesele Munro pot fi întâlnite și în psoriazisul vulgar, dar sunt prezente doar la nivelul plăcilor de psoriazis sau la periferia acestora. Acest tablou nu face parte din categoria PP [6].

Mai multe *subtipuri clinice* sunt încadrate în prezent în categoria psoriazisului pustulos, deși nu există un consens, iar clasificările diferă de la un grup de autori la altul. Dintre subtipurile clinice de PP enumerăm: pustuloza palmo-plantară (PPP), acrodermatita continuă Hallopeau (ACH), psoriazisul pustulos generalizat și *impetigo herpetiformis*. Pentru a evita confuzia, unii autori preferă să împartă simplu PP în forme localizate și sistemice. [6-8]

Introduction

Pustular psoriasis (PP) is a rare chronic inflammatory disease that is characterized by the apparition of sterile pustules on an erythematous background, with or without accompanying systemic inflammation. The outcome of this condition can potentially be severe, exacerbation episodes even leading to death in some cases. The incidence of the disease is highest in the 30-39 years age group [1].

PP is traditionally considered to be part of the psoriasis vulgaris spectrum, mainly because the two conditions often occur simultaneously in the same patient. However, in the light of recent research regarding the pathological mechanisms involved in PP, the old classification systems are starting to be questioned, some authors suggesting that PP should more appropriately be considered part of the neutrophilic dermatoses group [2,3]. Nevertheless, around 65% of PP patients also have clinical manifestations of PV [4,5].

PP was first described by Leopold von Zumbusch, in the case of two siblings who had PV and later developed recurring episodes of generalized erythema associated with edema and multiple sterile pustules, as well as fever and systemic inflammation. The exacerbation episodes were self-limiting and extensive desquamation occurred during healing [6].

The primary lesion seen in PP is the sterile pustule, which is defined as a macroscopically visible collection of neutrophils in the epidermis, with or without associated eosinophils. Very small pustules that can only be seen on microscopic examination are also compatible with the diagnosis of pustular psoriasis [6].

Pustules and microabscesses of Munro can also be seen in PV, but in this condition, they are only present within the psoriatic plaque or at its periphery. This histopathologic picture is not suggestive of PP [6].

Several *clinical subtypes* of PP have been described, although no consensus has been reached and classifications are slightly different from one group of authors to the other. We mention here the following subtypes of PP: palmoplantar pustulosis (PPP), acrodermatitis continua of Hallopeau (ACH), generalized pustular psoriasis (GPP) and impetigo herpetiformis.

O mare parte din cazurile de PP au caracteristici mixte. Consensul este ca acestea să fie clasificate în funcție de caracteristicile care domină tabloul clinic. Toate formele de PP sunt asociate frecvent cu plăci de PV.

Consensul european [6] definește PPG prin apariția de pustule sterile, vizibile macroscopic, la nivelul pielii non-acrale (excluzând cazurile în care pustulele apar la nivelul plăcilor de PV sau la periferia acestora). Pustulele pot sau nu să fie asociate cu prezența inflamației sistemice sau a psoriazisului în plăci și au caracter recurent (mai mult de 1 episod) sau persistent (cu durată de mai mult de 3 luni). Leziunile se instalează brusc și în cea mai mare parte a cazurilor se remit spontan după câteva săptămâni. Afecțiunea apare în general la adulți, dar se poate întâlni și la copii. Boala este mai frecventă la asiatici decât la caucazieni. [6,8,9]

Ghidul japonez [1] pentru managementul și tratamentul PPG susține că diagnosticul de certitudine poate fi formulat dacă pacientul îndeplinește simultan următoarele patru condiții:

1. Prezintă simptome sistemice, cum ar fi febra și apatia
2. Prezintă eritem generalizat sau foarte extins, însoțit de multiple pustule sterile, care pot conflua, formând lacuri de puroi
3. La examinarea histopatologică, prezintă pustule neutrofilice subcorneene – pustulele spongiforme Kogoj
4. Recurența tabloului clinic și histopatologic de mai sus

Același ghid susține că suspiciunea de PPG poate fi ridicată în cazul pacienților care îndeplinesc criteriile 2. și 3.

Diagnosticul diferențial în cazul PPG trebuie făcut cu pustuloza acută exantematoasă generalizată (AGEP). Istoricul pacientului este deosebit de util în acest sens, dat fiind că tabloul clinic este foarte asemănător în cele două afecțiuni. AGEP este declanșată în general de administrarea de medicamente cum ar fi pristinamicina, ampicilina, amoxicilina, quinolonele, sulfonamidele, terbinafina și diltiazemul. Cu toate că AGEP și PPG sunt considerate în mod clasic a fi afecțiuni diferite, studii recente au descoperit mutații la nivelul IL-36RN și în AGEP, indicând căi patogenice comune. Este astfel

In order to avoid confusion, some authors choose to simply divide PP into localized or systemic disease. [6–8]

A great part of PP cases has characteristics of more than one subtype and should be classified according to the dominant clinical picture. All subtypes of PP are often associated with plaques of PV. [6–8]

The European consensus [6] defines GPP as the occurrence of macroscopically visible sterile pustules on non-acral skin (excluding cases when the pustules appear on psoriasis plaques or at their periphery), which may or may not be associated with systemic inflammation or PV and which are recurring (more than one episode) or persistent (for more than 3 months) in nature. The lesions have a sudden onset and, in most cases, spontaneously remit after a few weeks. PP is generally seen in adults, but cases in children have also been reported. The disease is more prevalent among Asian populations than among Caucasians [6,7,9].

According to the Japanese guide [1] for the management and treatment of GPP, the definite diagnosis of GPP can be made if the following four criteria are simultaneously met:

1. The presence of systemic symptoms such as fever and fatigue.
2. The occurrence of generalized or nearly generalized erythema along with multiple sterile pustules, that may or may not be confluent, creating lakes of puss.
3. The presence, on histopathologic examination, of subcorneal neutrophilic pustules - spongiform pustules of Kogoj.
4. The recurrence of the above-mentioned clinical and histopathological pictures.

According to the same guide, the suspicion of PP can be formulated if the second or the third criteria are present.

The *differential diagnosis* with acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) must be made. The personal history of the patient is extremely useful to this end, since the clinical picture of the two conditions is very similar. AGEP is generally caused by the administration of drugs such as pristinamycin, ampicillin, amoxicillin, quinolones, sulfonamides, terbinafine and diltiazem. Although AGEP and GPP are classically considered to be different diseases,

posibil ca AGEP și PP să fie două manifestări distincte ale aceleiași entități patologice. [6,9–11]

S-au identificat mai mulți *factori declanșatori* implicați în apariția puseurilor de PPG: infecții (mai ales streptococice și infecții virale ale căilor respiratorii), vaccinarea, sarcina, hipocalcemia, hipoparatiroidismul, anumite medicamente, oprirea tratamentului cu corticosteroizi sau cu ciclosporină, expunerea la radiații UV etc. [6–9,12–17] S-au raportat și cazuri de PPG paradoxal, indus de tratamente biologice [9,18–21].

PPG are în general un caracter evolutiv intermitent, marcat de episoade de exacerbare cu debut brusc, cu remitere completă a leziunilor în câteva săptămâni. Perioadele de acalmie durează luni sau ani. Uneori, însă, PPG poate avea caracter persistent, cu leziuni reziduale și în perioadele dintre puseuri. PPG poate fi asociat cu PV sau cu apariția inflamației sistemice și a febrei. [6,8,9]

Tabloul paraclinic constă în apariția leucocitozei cu neutrofilie și creșterea markerilor inflamatorii. În cazul instalării de complicații pot apărea hipoproteinemia și hipocalcemia. Se mai poate observa creșterea nivelurilor de IgA sau IgG. ASLO crescut poate indica o infecție streptococică ca potențial factor declanșator. Se recomandă evaluarea pentru prezența unei eventuale amigdalite sau a altei infecții concomitente, a unei artrite, a afectării oculare, hepatice sau renale, prezența amiloidozei secundare. Afectarea hepatică sau renală influențează alegerea tratamentului.[1]

Complicațiile care pot apărea includ insuficiența respiratorie, hepatică sau renală și suprainfecțiile bacteriene. PPG se asociază frecvent cu inflamație sistemică, dar și cu manifestări mucoase și cu artrită. Ocazional, boala se poate asocia cu insuficiență respiratorie, simptome oculare și amiloidoză secundară. [1]

PPG are potențial fatal, decesul apărând în general din cauza insuficienței cardiace sau respiratorii sau a suprainfecțiilor bacteriene. Mortalitatea estimată este de 3-7%. [9,22]

Adesea se observă citoliză hepatică sau colestază în timpul puseurilor acute sau la ceva timp după acestea. S-au demonstrat infiltrate inflamatorii neutrofilice la nivelul căilor biliare și al spațiilor portale și periportale la acești pacienți,

recent studies have uncovered mutations of the IL-36RN in AGEP as well, indicating similar pathogenic mechanisms in the two entities. It may thus be possible that AGEP and GPP be different clinical manifestations of the same disease [6,9–11].

Several *triggering factors* of GPP exacerbations have been identified: infections, especially streptococcal and viral upper airway infections, vaccination, pregnancy, hypocalcemia, hypoparathyroidism, certain drugs, corticosteroid or cyclosporine treatment discontinuation, UV radiation exposure etc. [6–9,12–17]. Paradoxical GPP cases, triggered by biologic medications, have also been reported [9,18–21].

GPP generally has an intermittent course, with sudden onset of exacerbation episodes that then completely resolve in a matter of weeks and are followed by remission periods that last for months or even years. Sometimes, however, GPP can have a persistent course, with some characteristic lesions present even between exacerbation episodes. GPP can be associated with lesions of PV or with systemic inflammation and fever [6,7,9].

The characteristic *laboratory findings* are leukocytosis with neutrophilia and elevated inflammatory markers. If antistreptolysin O antibodies are raised, we can presume that a streptococcal infection triggered the exacerbation. The patient should also be evaluated for the presence of tonsilitis or another infection. If complications occur, hypocalcemia and hypoproteinemia can also be seen. IgA and IgG levels can be elevated. The choice of treatment should take into account the presence of kidney or liver function abnormalities [1].

Potential *complications* are bacterial superinfections and respiratory, liver or kidney failure. GPP is frequently associated with systemic inflammation, mucosal manifestations and arthritis. Respiratory failure, eye manifestations and secondary amyloidosis can also occasionally occur [1].

GPP can potentially be fatal. The cause of death is usually cardiac or respiratory failure or is related to bacterial superinfections. Estimated disease mortality is of 3-7% [9,22].

Hepatic cytolysis or cholestasis can often be seen during or after acute episodes of

precum și stricturi pe căile biliare la investigațiile imagistice. Acest tip de afectare a fost denumit colangită neutrofilică și pare să aibă o evoluție autolimitată, benignă [8,23,24].

Severitatea crescută a episodului de exacerbare este indicată de extensia afectării cutanate, de magnitudinea inflamației sistemice și de prezența edemelor. Acestea din urmă au fost asociate cu apariția complicațiilor, cum ar fi insuficiența cardiacă, sindromul de detresă respiratorie sau sindromul de extravazare capilară. [1]

Se recomandă efectuarea unui examen histopatologic din leziuni pentru formularea diagnosticului de certitudine. [1]

Deși PP a fost considerat multă vreme o formă clinică de PV, descoperiri recente au evidențiat diferențe în evenimentele patogenice implicate în cele două afecțiuni.

O mutație care a fost bine studiată în PP, deși este responsabilă doar de o minoritate din cazuri, se găsește la nivelul genei IL-36RN, care codifică antagonistul receptorului IL-36. IL-36RN face parte din familia IL-1, împreună cu alte citokine implicate în imunitatea înăscută, și are rol antiinflamator prin inhibarea activării NF- κ B (*nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*) [3,6]. Mutația responsabilă pentru PP inactivează IL-36RN, conducând astfel la activarea căii IL-36 și la stimularea consecutivă a keratinocitelor și a celulelor prezentatoare de antigen, cu activarea căilor inflamatorii implicate în patogenia PP [25].

IL-36RN se transmite autozomal recesiv, dar PPG a fost diagnosticat și la pacienți care aveau o singură alelă mutată, boala fiind probabil cauzată de apariția de mutații în alți loci [6,25].

Mutațiile la nivelul acestei gene sunt implicate în aproximativ 25% din cazurile de PPG și în 20% din cazurile de acrodermatită continuă Hallopeau. Asocierea cu PPP este mai slabă, iar unii autori neagă chiar existența ei. [2,6]

Mutațiile la nivelul IL-36RN par să se asocieze cu o vârstă mai mică la debutul bolii și cu un nivel mai crescut al inflamației sistemice. Boala debutează mai târziu în cazul pacienților cu mutații la nivelul unei singure alele, dar nivelul inflamației sistemice este comparabil cu cel întâlnit la pacienții cu mutații homozigote. Mutațiile la nivelul IL-36RN sunt mai rar întâlnite la pacienții care au PV asociat. [6,25–27]

exacerbation. In these patients, neutrophilic infiltrates have been shown in the biliary ducts as well as in the portal and periportal spaces and imaging studies have demonstrated the presence of strictures on the biliary ducts. This presentation has been named neutrophilic cholangitis and it seems to have a benign, self-resolving nature [7,23,24].

The presence of extensive cutaneous manifestations, high levels of inflammatory markers or edema indicates the increased severity of the episode of exacerbation. The presence of edema has been associated with complications such as cardiac failure, respiratory distress syndrome or capillary leak syndrome [1].

It is recommended to perform a histopathologic exam of the lesions in order to formulate the definite diagnosis [1].

Although PP has long been considered just another clinical presentation of PV, recent research has uncovered differences in the inflammatory pathways involved in the two diseases.

The inactivating mutation of IL-36RN, a gene that codes for the IL-36 receptor antagonist, has been well studied in PP, even though it is only responsible for a minority of cases. IL-36RN, as well as other cytokines involved in the innate immunity, is part of the IL-1 family. It has an anti-inflammatory role, through inhibition of NF- κ B (*nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*) [2,6]. When IL-36RN is inactivated, this leads to the abnormal activation of the IL-36 pathway and, consequently, to the stimulation of keratinocytes and antigen presenting cells and the activation of the inflammatory pathways involved in PP [25].

Even though IL-36RN has an autosomal recessive mode of transmission, GPP has also been described in patients that only had one mutant allele. In these cases, the disease was likely caused by mutations occurring in additional loci [6,25].

IL-36RN mutations were found in about 25% of GPP cases and 20% of ACH cases. Its association with PPP is less clear and some authors even deny its existence [3,6].

The presence of IL-36RN mutations seems to be associated with an earlier disease onset and

S-au mai găsit și mutații ale CARD-14 (*caspase recruitment domain family member 14 gene*) în PP, dar și în PV și în *pitiriazis rubra pilaris*. Proteina codificată de această genă are rol în apoptoză și în semnalizarea pe calea NF- κ B. Mutațiile CARD-14 descrise în PP duc la o activare anormală a NF- κ B.[6]

O altă genă implicată în patogenia PP este AP1S3. Aceasta codifică o subunitate a complexului de proteine cu rol în adaptare, AP-1. Rolul său este promovarea traficului de vezicule între aparatul Golgi și endozomi. [6]

Spre deosebire de PV, în PP se regăsesc niveluri mai mari de IL-1 și calea imunității înnăscute este activată mai puternic. [28]

Prezentare de caz

Vom ilustra mai jos cazul unei paciente în vârstă de 51 de ani, care s-a prezentat în clinica noastră pentru eritem generalizat, cu mici arii de cruțare, cu pustule vizibile pe suprafață. Leziunile au apărut cu 2 zile anterior prezentării și s-au extins cu rapiditate. Starea generală a pacientei era ușor alterată, dar aceasta era afebrilă. Episodul în curs a debutat la câteva zile după un eveniment personal supărător și la o săptămână după ce pacienta a revenit din concediu la mare. De altfel, la examenul clinic se remarcă prezența unor zone de descuamare, datorate cel mai probabil injuriei actinice. Se decide internarea pentru investigații, monitorizare și instituirea tratamentului sistemic.

Din antecedentele personale patologice reținem prezența psoriazisului vulgar tratat topic intermitent cu corticosteroizi (plăci la nivelul scalpului și coatelor), a unui episod anterior de PPG, a hipertensiunii arteriale neglijate terapeutic și a unei tulburări anxioase-depresive. Pacienta nu urma niciun tratament la momentul apariției simptomatologiei descrise mai sus.

În plus, cu 4 ani anterior prezentării actuale, ea a mai avut un episod asemănător, cu eritem extins, peste care se suprapuneau pustule sterile. Leziunile aveau aspect circinat, care a devenit evident mai ales după inițierea tratamentului și restrângerea ariei afectate de eritem. Pacienta a fost febrilă la prezentare, cu alterarea stării generale. La acel moment s-au identificat ca factori declanșatori o infecție respiratorie, un alt

higher levels of systemic inflammation. In heterozygous patients, the disease seems to have a later onset, but the systemic inflammation levels are similar to those seen in homozygous patients. IL-36RN mutations are less often seen in patients who have concomitant psoriasis vulgaris [6,25–27].

CARD-14 (*caspase recruitment domain family member 14 gene*) mutations have also been described in PP, as well as in PV and pityriasis rubra pilaris. This gene codes for a protein that is involved in apoptosis and NF- κ B signaling. When CARD-14 is mutated in PP, this leads to an abnormal activation of the NF- κ B pathway [6].

Another gene involved in PP is AP1S3, which codes for the AP-1 (*activating protein-1*) subunit of the adaptor related protein complex. Its role is the promotion of vesicular transport between the Golgi apparatus and endosomes [6].

As opposed to PV, PP also has higher levels of IL-1 and the innate immune system is more active [28].

Case presentation

We hereby present the case of a 51-year-old female patient, who presented to our clinic for nearly generalized erythema with multiple pustules, that first appeared two days prior to the presentation and then rapidly extended. The patient presented with fatigue, but no fever. The symptoms developed a few days after an upsetting personal event and a week after a trip to the seaside. At the clinical examination there were areas of desquamation due to sun overexposure. In face of the clinical picture, it is decided that the patient be hospitalized for further investigations, monitoring and institution of systemic treatment.

The patient's history is positive for plaques of psoriasis vulgaris on the scalp and elbows, that she treated intermittently with topical corticosteroids, a previous episode of GPP, neglected hypertension and depression.

At the time of the current presentation the patient was not following any treatment.

Four years prior to the current presentation, the patient had a similar episode, of extensive erythema with overlying sterile pustules, associated fever and fatigue. At the time, the



Figura 1. Primul episod de exacerbare. Eritem extins, scuame, pustule sterile. Aspect circinat al leziunilor.
Figure 1. First exacerbation episode. Extensive erythema, scales, sterile pustules. The lesions have an annular configuration.



Figura 2. Primul episod de exacerbare, aspect după inițierea tratamentului sistemic. Rezolvarea pustulelor, remanența unor plăci eritematoase cu aspect circinat.
Figure 2. First exacerbation episode, after the initiation of systemic treatment. Remission of pustules, remanence of some erythematous annular plaques are still evident.

eveniment personal supărător și expunerea intempestivă la radiațiile solare.

În cazul acestei prime exacerbări, paraclinic, s-au evidențiat leucocitoză $22.000/\text{mm}^3$, cu neutrofilie, și sindrom inflamator sistemic (VSH=51 mm/h). Radiografia pulmonară a evidențiat accentuarea desenului interstițial peribronhovascular bilateral, mai ales pe partea stângă, opacifierea parțială a sinusului costodiaphragmatic drept și prezența unei adenopatii hilare drepte. S-a instituit tratament cu claritromicină, corticosteroizi sistemici, metotrexat, precum și tratament simptomatic și topic, cu evoluția favorabilă a manifestărilor.

În ceea ce privește episodul în curs, analizele recoltate la internare evidențiază leucocitoză $16.200/\text{mm}^3$, cu neutrofilie, sindrom inflamator sistemic (CRP=11,3 mg/dL), prezența de leucocite și de proteine în urină, cu floră microbiană frecventă, dar nitriți negativi. Testul antigenic

lesions had an annular configuration, that became more and more obvious once the treatment was started and the erythema started to fade. The triggering factors for that exacerbation episode were a concomitant upper respiratory tract infection, another upsetting personal event and excessive exposure to UV radiation.

During this first exacerbation episode the patient had leukocytosis of $22,000/\text{mm}^3$ with neutrophilia and systemic inflammation (erythrocyte sedimentation rate, ESR=51 mm/h). A chest X-ray was performed, showing accentuation of the interstitial lung pattern, most apparent in the left lung, the partial opacification of the right costodiaphragmatic recess and the presence of an enlarged right hilar lymph node. For this first episode, treatment was started with clarithromycin, systemic and topical corticosteroids, methotrexate, as well as symptomatic



Figura 3. Episodul în curs, aspecte la prezentare. Eritem generalizat, cu mici arii de crușare, edem asociat, pustule vizibile pe suprafață și descuamare din cauza injuriei actinice.

Figure 3. Current exacerbation episode, at presentation. Generalized erythema, with small sparing areas, associated edema, sterile pustules and desquamation due to actinic injury.



Figura 4. Episodul în curs, detaliu – pustule vizibile pe fond eritematos. Imaginea este obținută după începerea tratamentului sistemic. Se observă astfel reducerea ariei de eritem.

Figure 4. Current exacerbation episode, detail. Pustules on an erythematous background. The image is taken after the initiation of the systemic treatment. The area of erythema has reduced.

pentru SARS-CoV-2 a avut rezultat negativ, la fel ca anticorpul anti-streptolizină O (ASLO).

Pentru diagnosticul de certitudine și documentarea episodului, se recoltează o probă pentru examen histopatologic. Rezultatele arată ortokeratoză și parakeratoză și prezența de acumulări de neutrofile în spațiul cornos, inclusiv microabcese Munro. Se mai descriu acantoză și papilomatoză, zone de agranuloză, pustule spongiforme Kogoj la nivelul malpighianului superior, infiltrat limfocitar dens dispus perivascular în derm. Aspectele histopatologice sunt compatibile cu diagnosticul de psoriazis pustulos.

Luând în considerare tabloul clinic, rezultatele investigațiilor paraclinice și istoricul pacientei se formulează diagnosticul de psoriazis pustulos generalizat.

treatment and the evolution of the patient was favorable.

Regarding the second, current, episode of exacerbation, blood work-up at admission showed leukocytosis of $16\,200/\text{mm}^3$ with neutrophilia, systemic inflammation (C reactive protein, CRP = 11,3 mg/dl), the presence of leukocytes and proteins on urinalysis, with frequent bacteria, but negative nitrites. The antigen test for the SARS-CoV-2 infection was negative, and the antistreptolysin O antibodies were in normal range.

In order to establish the definite diagnosis and to ensure the clear documentation of the episode, a skin sample was taken to perform a histopathologic exam. The examination shows ortho- and parakeratosis, the presence of neutrophils and Munro microabscesses in the

Se decide instituirea de tratament cu dexametazonă, prednison, metotrexat în doză de 15 mg/săptămână, corticosteroizi topici și tratament simptomatic.

Evoluția pacientei este favorabilă, cu ameliorarea aspectului leziunilor cutanate, îmbunătățirea stării generale și a rezultatelor probelor paraclinice (leucocite $15.600/\text{mm}^3$, CRP=0,42 mg/dl, sumar de urină normal). Vindecarea leziunilor cutanate s-a făcut cu descuamare.

Se decide externarea pacientei cu recomandarea de tratament la domiciliu cu prednison 80 mg/zi, cu recomandare de scădere progresivă a dozelor, metotrexat 15 mg/săptămână și tratament topic. De asemenea, se recomandă efectuarea unui consult psihiatric pentru încercarea controlului emoțiilor puternice ca factor declanșator al bolii.

Evoluția a fost bună după externare, sub tratament cu metotrexat. După rezolvarea completă a leziunilor pacienta a întrerupt din proprie inițiativă tratamentul cu metotrexat și a fost pierdută din vedere. A reluat legătura cu medicul curant 6 luni mai târziu pentru a raporta o altă exacerbare de PPG, fără a se prezenta însă în serviciul nostru pentru consultație și tratament. Afirmativ, episodul s-a remis după tratament cu metotrexat.

Discuții și perspective terapeutice

Cazul pacientei noastre este tipic pentru un episod de exacerbare a PPG, prin manifestările clinice, rezultatele investigațiilor paraclinice, aspectul histopatologic și caracterul recurent al leziunilor.

Episoadele de exacerbare au fost tratate eficient cu corticoizi sistemici în combinație cu metotrexat. Faptul că ultimele două exacerbări au apărut la interval mic de timp și au fost însoțite de inflamație sistemică, cu potențial de apariție a unor complicații severe, precum și prezența leziunilor de PV asociate ar recomanda pacienta pentru instituirea unui tratament de întreținere, cu metotrexat sau un agent biologic. Din păcate, pacienta nu dorește să urmeze tratamente de lungă durată.

PPG este o afecțiune rară, care a fost exclusă din cea mai mare parte a trial-urilor clinice pentru psoriazis. Astfel, tratamentul se bazează pe date care provin din studii de mici dimensiuni

keratin layer, acanthosis and papillomatous, areas of agranulosis, Kogoj spongiform pustules in the upper Malpighian layer and a dense perivascular lymphocytic infiltrate in the dermis. The histopathologic aspects are compatible with the diagnosis of pustular psoriasis.

Thus, taking into consideration the clinical picture, the laboratory findings, the histopathologic pattern and the patient's personal history, the diagnosis of generalized pustular psoriasis is made.

It is decided that treatment be started with dexamethasone, prednisone, methotrexate at a dose of 15 mg/week, as well as symptomatic treatment and topical corticosteroids.

The patient has a good clinical course under treatment, with the improvement of the cutaneous lesions and of the general state and normalization of the blood tests (leukocytes $15\ 600/\text{mm}^3$, CRP=0,42 mg/dl, normalization of urinalysis). Desquamation occurred during the healing of the lesions.

The patient is released from hospital with the recommendation to continue the treatment with 50 mg of prednisone daily, with tapering, 15 mg/week of methotrexate and topical corticosteroid treatment. She is also advised to seek psychiatric counselling in order to try to control her emotions, since they seem to be an important triggering factor in her case.

Even after the systemic corticoids were discontinued, the lesions continued to improve under methotrexate treatment. However, once the patient was clear of lesions, she stopped using methotrexate without seeking medical advice and she was lost to follow-up. Six months later she recontacted her physician to report another, milder, GPP exacerbation, but she did not present to the clinic in order to receive a consultation and treatment recommendations. This episode admittedly resolved after methotrexate treatment as well.

Discussions and therapeutic perspectives

The clinical picture, the laboratory findings, the histopathologic description and the recurring character of the lesions in the case of our patient illustrate a typical GPP exacerbation episode.

The patient's exacerbations were treated with systemic corticosteroids in combination with methotrexate, with good results. A maintenance

sau din raportări de cazuri. Mai mult, aprecierea influenței reale a tratamentului asupra bolii este îngreunată de cursul natural al bolii, caracterizat prin remisiunea spontană a leziunilor după câteva săptămâni de evoluție. [8,29]. Dat fiind potențialul sever al bolii, tratamentul presupune folosirea de medicamente sistemice.

Tratamentul PPG are ca obiective controlul rapid al erupției și al simptomatologiei asociate, precum și prevenirea și controlul complicațiilor pe termen scurt și lung (insuficiență renală acută, insuficiență respiratorie acută, colangită, artrită, boli cardiovasculare etc.) [4].

În anul 2012, un grup de lucru al *National Psoriasis Foundation* a elaborat un consens al experților cu privire la modalitățile terapeutice pentru psoriazisul pustulos [30].

Tratamentul ar trebui ales în funcție de extensia și de severitatea bolii. Tratamentul este influențat și de caracteristici sau comorbidități ale pacienților. De exemplu, în cazul femeilor însărcinate trebuie să se ia în calcul potențialul teratogen al medicamentelor. [30]

S-a decis că prima linie de tratament în PP este reprezentată de acitretin, ciclosporină, metotrexat și infliximab. A doua linie de tratament constă în adalimumab, etanercept și terapie cu psoralen și ultraviolete de tip A (PUVA). [30]

Infliximabul și ciclosporina au un timp scurt până la instalarea efectelor, astfel încât se preferă la pacienții cu forme severe, acute de PPG. [30,31]

A doua linie de tratament pentru PPG este reprezentată de adalimumab, etanercept și terapie combinată (cu un agent clasic de primă linie împreună cu un medicament biologic). Se poate lua în considerare și aplicarea topică a corticosteroizilor sau a inhibitorilor de calcineurină. De asemenea, se poate folosi terapia PUVA. Aceasta este cea mai eficientă atunci când este combinată cu acitretin sau ciclosporină. [30]

În general folosirea corticosteroizilor sistemici în psoriazis nu este recomandată, dar în cazul PPG se poate recurge la administrarea acestora dacă alte opțiuni terapeutice nu pot fi folosite. Corticosteroizii sistemici au o eficiență bună în cazul episoadelor acute, severe, de PPG, dar prezintă risc de exacerbare a bolii prin efect de *rebound* la oprirea tratamentului. Riscul apariției acestor exacerbări pare să fie redus atunci când se

tratament with either methotrexate or biologics could be considered for our patient, considering the fact that the exacerbations were associated with systemic inflammation that can potentially lead to severe complications, that the last two exacerbation episodes occurred within a short time interval and that she also has PV plaques. Unfortunately, the patient does not wish to follow any long-time treatment.

GPP is an uncommon disease that has not been included in most of the clinical trials for psoriasis treatment. Thus, treatment in GPP is based on data from small studies or from case reports. Moreover, the natural course of the disease, with spontaneous resolution of the clinical manifestations a few weeks from onset, makes it difficult to evaluate the actual influence of treatments [7,29].

Given that the disease course can potentially be severe, systemic treatments are used for GPP.

The treatment goals are the quick control of the eruption and of the associated symptoms, as well as the prevention of long and short-term complications, such as acute kidney injury, respiratory distress, cholangitis, arthritis, cardiovascular disease, etc. [4]

In 2012, a task force of the National Psoriasis Foundation Medical Board achieved a consensus regarding treatment modalities for pustular psoriasis [30].

The choice of treatment should be made depending on the disease severity and extension. The patient characteristics or comorbidities also influence the treatment choice. For instance, if treating a pregnant woman, the teratogenic potential of the drugs should be taken into account [30].

Acitretin, cyclosporine, methotrexate and infliximab were designated as first line treatments [30].

Infliximab and cyclosporine have a short time interval until effect onset and are thus preferred for the treatment of acute, severe forms of GPP [30,31].

Second line treatments were adalimumab, etanercept and combined therapy (with a first line classic systemic agent together with a biologic agent). Topical corticosteroids or calcineurin inhibitors can be applied to the lesional skin. Psoralen and ultraviolet A light therapy (PUVA) can also be used and is more effective when acitretin or cyclosporine are used concomitantly [30].

folosește un alt agent sistemic împreună cu corticosteroizii, care se continuă și după oprirea acestora. Acest concept nu a fost însă verificat prin studii de bună calitate. [30,32]

Retinoizii sunt mai eficienți decât alte tratamente, dar au și o incidență mai mare a efectelor adverse, dependent de doză [33]. În PPG se recomandă folosirea acitretinului, deși în unele cazuri s-a încercat și folosirea isotretinoinului la femei de vârstă reproductivă. Retinoizii acționează prin inhibarea proliferării keratinocitelor și prin inhibarea activării celulelor Th17. Mai mult, aceștia nu pot fi administrați în sarcină, din cauza potențialului teratogen. Efectele benefice ale tratamentului se observă în general la 7-10 zile de la inițierea tratamentului. [30,34,35]

În cazul metotrexatului, beneficiile tratamentului se instalează lent, în câteva săptămâni. Doza maximă recomandată este de 25 mg/săptămână, iar pacienții trebuie monitorizați atent pentru apariția efectelor adverse hematologice și hepatice. [30,36].

Ciclosporina are un debut rapid al efectului, la 2-4 săptămâni de la începerea tratamentului [30]. Ea acționează prin inhibarea sintezei de IL-2 și prin scăderea activării celulelor T. [28,30]

Mai recent, medicamentele biologice au început să fie folosite din ce în ce mai mult în tratamentul PP. Până la acest moment, ele nu au fost aprobate pentru tratamentul PPG în SUA și în Europa. Cu toate acestea, în Japonia, Taiwan și Thailanda au fost aprobate tratamente biologice pentru PPG, pe baza unor studii mici, nerandomizate și a experienței cu aceste tratamente în psoriazisul în plăci. [1,30,37]

Mai multe studii mici au ilustrat îmbunătățirea rapidă a simptomatologiei sub tratament cu infliximab, folosit singur sau în combinații. [30,31,38,39] Inhibitorii de IL-17 par să fie și ei eficienți în tratamentul PPG. Secukinumabul, ixekizumabul și brodalumabul au avut rezultate bune în studii mici, deși monitorizare eficienței s-a făcut la mai multe săptămâni de la debutul episodului de exacerbare. [34,40-43].

Și inhibarea IL-23 sau IL-23/IL-12 a adus rezultate bune în PPG, guselkumabul și ustekinumabul dovedindu-se eficiente chiar și la pacienți care nu avuseseră inițial un răspuns favorabil la tratamentul cu inhibitori ai TNF- α

Use of systemic corticosteroids in psoriasis is usually discouraged. In GPP, however, they can be used if other treatment modalities cannot be administered. Systemic corticosteroids have good efficacy in acute, severe GPP episodes, but when treatment is discontinued there is a risk of disease exacerbation because of a rebound effect. The risk of such exacerbations can be reduced when another systemic agent is used in conjunction with corticosteroids and is continued even after corticosteroid tapering. However, this concept has not yet been verified by large, good-quality studies [30,32].

Retinoids seem to be more effective than other treatments, but they also have a higher incidence of side effects. The rate at which side-effects appear is dose dependent [33]. Acitretin is the retinoid of choice in GPP, even though isotretinoin has also been used in females of reproductive age. Retinoids act by inhibition of keratinocyte proliferation and of Th17-cell activation. Moreover, they cannot be used during pregnancy because of their teratogenic potential. The beneficial effects of treatment can generally be seen 7 to 10 days after treatment initiation [30,34,35].

In the case of methotrexate, treatment benefits occur slowly, in a few weeks' time. The maximum recommended dose is of 25 mg per week and patients need close monitoring for hematological and hepatic side effects [30,36].

Cyclosporine has a quick effect onset, at 2-4 weeks after treatment initiation. The mechanism of action involves IL-2 synthesis inhibition and decreasing T-cell activation [28,30].

More recently, biologic drugs have started being used more and more in the treatment of PP. They have not yet been approved for this indication in the USA or in Europe, but they have already been approved for the treatment of GPP in Japan, Taiwan and Thailand, based on data coming from small, non-randomized studies and from the experience with these treatments in plaque psoriasis [1,30,37].

Several smaller studies have illustrated the rapid improvement of symptoms under infliximab treatment, either used as monotherapy or in combinations [30,31,38,39]. IL-17 inhibitors also seem to be effective in the treatment of GPP. Secukinumab, ixekizumab and brodalumab have all had good results in small studies, even though

sau cu metotrexat [28,44–46]. Și inhibitorii de IL-1 au avut rezultate bune [28,47–49].

Tratamentele topice cu corticosteroizi, inhibitori de calcineurină sau analogi de vitamină D pot fi folosite ca terapie adjuvantă. [1,9,28,30,50,51]

PUVA poate fi folosită ca tratament de menținere pe termen lung în PPG, odată ce se reușește controlul episodului de exacerbare [30].

În sarcină, se pot folosi ciclosporina, corticosteroizii sistemici și tratamente topice ca primă linie de tratament. După obținerea controlului exacerbării, se mai pot folosi terapia PUVA sau UVB cu bandă îngustă [30].

La copii, recomandările sunt asemănătoare cu cele formulate pentru adulți. Tratamentele de primă linie sunt acitretinul, în monoterapie sau în combinație cu corticosteroizi sistemici, metotrexatul sau ciclosporina. Etanerceptul ar putea fi inclus și el în această categorie. A doua linie de tratament este reprezentată de adalimumab, infliximab și terapie cu UVB. Se recomandă folosirea retinoizilor în doze mai mici de 1 mg/kgc/zi. Trebuie să se aibă în vedere potențialul acestora de a afecta sistemul osos și faptul că sunt relativ contraindicați pentru fetele la pubertate. Unii autori susțin folosirea preferențială a ciclosporinei la copii, dat fiind că se asociază cu mai puține efecte secundare pe termen lung decât retinoizii, metotrexatul sau corticosteroizii. [30,52,53]

Recent s-a folosit afereza granulocitelor și monocitelor pentru tratamentul PPG. Prin această metodă se filtrează leucocitele activate din sângele pacientului, ceea ce duce la scăderea nivelurilor de interleukine și TNF. Metoda a fost folosită în caz de eșec al altor tratamente sau pentru pacienți foarte tineri sau foarte bătrâni, femei însărcinate sau pacienți cu hepatită infecțioasă. [7,54]

În acest moment se încearcă dezvoltarea de inhibitori de IL-36 (spesolimab, imsidolimab), care să țintească specific căile patogenice implicate în GPP [37,55,56].

Concluzii

PPG este o boală cu potențial sever, care poate afecta semnificativ calitatea vieții pacienților prin caracterul recurent. Este necesar ca

their effects were measured several weeks after the onset of the exacerbation episode [34,40–43].

IL-23 and IL-12/23 inhibition have also proven to be useful in GPP. Guselkumab and ustekinumab were effective even in patients that had not had a favorable response to the initial treatment with TNF- α inhibitors or with methotrexate [28,44–46]. IL-1 inhibitors, such as anakinra, canakinumab and gevokizumab, have also had good results in the treatment of GPP [28,47–50].

Topical treatments with corticosteroids, calcineurin inhibitors or vitamin D analogues can be used as adjuvant therapy [1,9,28,30,51,52].

PUVA can be used as a long-term maintenance treatment in GPP, once the control of the exacerbation episode is achieved [30].

Cyclosporine, systemic corticosteroids and topical treatments can be used as first-line treatments during pregnancy. Once the acute episode is controlled, PUVA or narrow band UVB phototherapy can also be employed [30].

In children, treatment recommendations are similar to those for adults. First-line treatments are acitretin, in monotherapy or in combination with systemic corticosteroids, methotrexate and cyclosporine. Etanercept could also be included in this category. Second-line treatments are adalimumab, infliximab, and UVB phototherapy. It is advisable that retinoids be used in doses of less than 1 mg/kg/day. They can potentially affect the skeletal system and they are relatively contraindicated for girls during puberty. Some authors advocate for the preferential use of cyclosporine in children, given that it is associated with fewer long-term side effects than corticosteroids, retinoids or methotrexate [30,53,54].

Recently, monocyte and granulocyte apheresis has been used for GPP treatment. This method filtrates the activated leukocytes in the patient's blood, thus decreasing the levels of interleukins and TNF. The method has been used in case of failure of other treatment methods, in very young or very old patients, in pregnant women or in patients with infectious hepatitis [8,55].

IL-36 inhibitors (spesolimab, imsidolimab), that specifically target the pathogenic pathways involved in GPP, are currently under development [37,56,57].

tratamentul să fie instituit prompt atunci când apar exacerbări și să se urmărească atent apariția eventualelor complicații, care pot să se datoreze bolii sau tratamentului. Noile tratamente biologice anti-IL-36 care sunt în curs de dezvoltare aduc speranțe pentru tratamentul mai eficient al afecțiunii în viitor.

Conclusions

GPP is a potentially severe disease that can significantly affect the patients' quality of life, because of its recurring nature. Treatment should be started as soon as possible when exacerbations occur, and patients should be followed to ensure the early detection of complications. Complications can be due to either the disease itself or to the treatments used for it. The new IL-36 treatments that are under development bring hope for the more efficient treatment of this disease in the future.

Bibliografie / Bibliography

1. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *Journal of Dermatology*. 2018 Nov 1;45(11):1235–70.
2. Setta-Kaffetzi N, Navarini AA, Patel VM, Pullabhatla V, Pink AE, Choon SE, et al. Rare Pathogenic Variants in IL36RN Underlie a Spectrum of Psoriasis-Associated Pustular Phenotypes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013 May;133(5):1366–9.
3. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 Are Associated with the Severe Episodic Inflammatory Skin Disease Known as Generalized Pustular Psoriasis. *The American Journal of Human Genetics*. 2011 Sep;89(3):432–7.
4. Krueger J, Puig L, Thaçi D. Treatment Options and Goals for Patients with Generalized Pustular Psoriasis. Vol. 23, *American Journal of Clinical Dermatology*. Adis; 2022. p. 51–64.
5. Mansouri B, Benjegerdes K, Hyde K, Kivelevitch D. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016 Sep;Volume 6:131–44.
6. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017 Nov;31(11):1792–9.
7. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. Vol. 32, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 1645–51.
8. Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Dermato Venereologica*. 2020;100(3):87–93.
9. Gooderham MJ, van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. Vol. 15, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 907–19.
10. Navarini AA, Simpson MA, Borradori L, Yawalkar N, Schlapbach C. Homozygous Missense Mutation in IL36RN in Generalized Pustular Dermatitis With Intraoral Involvement Compatible With Both AGEPS and Generalized Pustular Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015 Apr 1;151(4):452.
11. Navarini AA, Valeyrie-Allanore L, Setta-Kaffetzi N, Barker JN, Capon F, Creamer D, et al. Rare Variations in IL36RN in Severe Adverse Drug Reactions Manifesting as Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013 Jul;133(7):1904–7.
12. Sbidian E, Madrange M, Viguier M, Salmona M, Duchatelet S, Hovnanian A, et al. Respiratory virus infection triggers acute psoriasis flares across different clinical subtypes and genetic backgrounds. *British Journal of Dermatology*. 2019 Dec 20;181(6):1304–6.
13. Pavia G, Gargiulo L, Spinelli F, Avagliano J, Valenti M, Borroni RG, et al. Generalized pustular psoriasis flare in a patient affected by plaque psoriasis after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine, successfully treated with risankizumab. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022 Mar 3;
14. Yatsuzuka K, Murakami M, Kuroo Y, Fukui M, Yoshida S, Muto J, et al. Flare-up of generalized pustular psoriasis combined with systemic capillary leak syndrome after coronavirus disease 2019 mRNA vaccination. *Journal of Dermatology*. 2021;

15. Georgala S, Koumantaki E, Rallis E, Papadavid E. Generalized pustular psoriasis developing during withdrawal of short-term cyclosporin therapy. *British Journal of Dermatology*. 2000 May;142(5):1057–8.
16. Elston GE, Charles-Holmes R, Carr RA. Precipitation of generalized pustular psoriasis by prednisolone. *Clin Exp Dermatol*. 2006 Jan;31(1):133–4.
17. de Silva, Benton, Tidman. Generalized pustular psoriasis following withdrawal of oral cyclosporin treatment for palmo-plantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol*. 1999 Jan;24(1):10–3.
18. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic Skin Lesions Induced by Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy: Clinical Features and Possible Immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Dec;40(3):233–40.
19. Gregoriou S, Kazakos C, Christofidou E, Kontochristopoulos G, Vakis G, Rigopoulos D. Pustular psoriasis development after initial ustekinumab administration in chronic plaque psoriasis. *European Journal of Dermatology*. 2011 Jan;21(1):104–5.
20. Almutairi D, Sheasgreen C, Weizman A, Alavi A. Generalized Pustular Psoriasis Induced by Infliximab in a Patient With Inflammatory Bowel Disease. *J Cutan Med Surg*. 2018 Sep 27;22(5):507–10.
21. Goiriz R, Daudén E, Pérez-Gala S, Guhl G, García-Díez A. Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumour necrosis factor blockers. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Mar;32(2):176–9.
22. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol*. 2014 Jun;53(6):676–84.
23. Viguiet M, Allez M, Zagdanski AM, Bertheau P, de Kerviler E, Rybojad M, et al. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: Evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology*. 2004 Aug;40(2):452–8.
24. Dieude P, Sbidian E, Viguiet M, Zafrani E, de Bazelaire C, Dawidowicz K, et al. Neutrophilic cholangitis in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *British Journal of Dermatology*. 2013 Jan;168(1):216–8.
25. Hussain S, Berki DM, Choon SE, Burden AD, Allen MH, Arostegui JI, et al. IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Apr;135(4):1067-1070.e9.
26. Körber A, Mössner R, Renner R, Sticht H, Wilsmann-Theis D, Schulz P, et al. Mutations in IL36RN in Patients with Generalized Pustular Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013 Nov;133(11):2634–7.
27. Sugiura K, Oiso N, Iinuma S, Matsuda H, Minami-Hori M, Ishida-Yamamoto A, et al. IL36RN Mutations Underlie Impetigo Herpetiformis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014 Sep;134(9):2472–4.
28. Kearns DG, Chat VS, Zang PD, Han G, Wu JJ. Review of treatments for generalized pustular psoriasis. Vol. 32, *Journal of Dermatological Treatment*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 492–4.
29. Cowen EW. It Is Time to Focus on Pustular Psoriasis. Vol. 158, *JAMA Dermatology*. American Medical Association; 2022. p. 13–4.
30. Robinson A, van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF, et al. Treatment of pustular psoriasis: From the medical board of the National Psoriasis Foundation. Vol. 67, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012. p. 279–88.
31. Poulalhon N, Begon E, Lebbé C, Lioté F, Lahfa M, Bengoufa D, et al. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *British Journal of Dermatology*. 2007 Feb;156(2):329–36.
32. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, Shimizu H, Terui T, Tagami H, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res*. 2003 Apr 8;295(S1):S43–54.
33. Vos LE, Vermeer MH, Pavel S. Acitretin induces capillary leak syndrome in a patient with pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Feb;56(2):339–42.
34. Kearns DG, Uppal S, Chat VS, Wu JJ. Use of systemic therapies for psoriasis in the COVID-19 era. *Journal of Dermatological Treatment*. Taylor and Francis Ltd.; 2021.
35. Booiij M te, van de Kerkhof PCM. Acitretin revisited in the era of biologics. *Journal of Dermatological Treatment*. 2011 Apr 1;22(2):86–9.
36. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*. 2009 May;60(5):824–37.
37. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 23;385(26):2431–40.
38. Varma R, Cantrell W, Elmets C, Elewski B. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis: 6 years later. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008 Oct;22(10):1253–4.

39. Barland C, Kerdel FA. Addition of Low-Dose Methotrexate to Infliximab in the Treatment of a Patient With Severe, Recalcitrant Pustular Psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003 Jul 1;139(7).
40. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *British Journal of Dermatology*. 2017 Mar;176(3):741–51.
41. Paul C. Ixekizumab or secukinumab in psoriasis: what difference does it make? *British Journal of Dermatology*. 2018 May;178(5):1003–5.
42. Imafuku S, Honma M, Okubo Y, Komine M, Ohtsuki M, Morita A, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J Dermatol*. 2016 Sep;43(9):1011–7.
43. Böhner A, Roenneberg S, Eyerich K, Eberlein B, Biedermann T. Acute Generalized Pustular Psoriasis Treated With the IL-17A Antibody Secukinumab. *JAMA Dermatol*. 2016 Apr 1;152(4):482.
44. Storan ER, O’Gorman SM, Markham T. Generalized pustular psoriasis treated with ustekinumab. *Clin Exp Dermatol*. 2016 Aug;41(6):689–90.
45. Arakawa A, Ruzicka T, Prinz JC. Therapeutic Efficacy of Interleukin 12/Interleukin 23 Blockade in Generalized Pustular Psoriasis Regardless of *IL36RN* Mutation Status. *JAMA Dermatol*. 2016 Jul 1;152(7):825.
46. Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *J Dermatol*. 2018 May;45(5):529–39.
47. Skendros P, Papagoras C, Lefaki I, Giatromanolaki A, Kotsianidis I, Speletas M, et al. Successful response in a case of severe pustular psoriasis after interleukin-1 β inhibition. *British Journal of Dermatology*. 2017 Jan 12;176(1):212–5.
48. Hüffmeier U, Wätzold M, Mohr J, Schön MP, Mössner R. Successful therapy with anakinra in a patient with generalized pustular psoriasis carrying *IL36RN* mutations. *British Journal of Dermatology*. 2014 Jan;170(1):202–4.
49. Viguier M. Successful Treatment of Generalized Pustular Psoriasis With the Interleukin-1-Receptor Antagonist Anakinra: Lack of Correlation With *IL1RN* Mutations. *Ann Intern Med*. 2010 Jul 6;153(1):66.
50. Mansouri B, Richards L, Menter A. Treatment of two patients with generalized pustular psoriasis with the interleukin-1 β inhibitor gevokizumab. *British Journal of Dermatology*. 2015 Jul;173(1):239–41.
51. Rodriguez Garcia F, Fagundo Gonzalez E, Cabrera-Paz R, Rodriguez Martin M, Saez Rodriguez M, Martin-Neda F, et al. Generalized pustular psoriasis successfully treated with topical tacrolimus. *British Journal of Dermatology*. 2005 Mar;152(3):587–8.
52. Ishiko A, Yokoyama T, Tanikawa A, Amagai M, Nagao K. A Case of Generalized Pustular Psoriasis Treated With Topical Tacrolimus. *Arch Dermatol*. 2003 Sep 1;139(9):1219.
53. Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. *Pediatr Dermatol*. 1998 Mar;15(2):144–6.
54. Xiao T, Li B, He CD, Chen HD. Juvenile generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*. 2007 Aug; 34(8):573–6.
55. Tominaga C, Yamamoto M, Imai Y, Yamanishi K. A Case of Old Age-Onset Generalized Pustular Psoriasis with a Deficiency of IL-36RN (*DITRA*) Treated by Granulocyte and Monocyte Apheresis. *Case Rep Dermatol*. 2015 Feb 21;7(1):29–35.
56. Baum P, Visvanathan S, Garcet S, Roy J, Schmid R, Bossert S, et al. Pustular psoriasis: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Apr;149(4):1402–12.
57. Iznardo H, Puig L. Exploring the Role of IL-36 Cytokines as a New Target in Psoriatic Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 21;22(9):4344.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Vasile Benea
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București
beneavasile@yahoo.com

Correspondance address: Vasile Benea
“Dr. Victor Babeș” Clinical Hospital of Infective and Tropical Diseases, Bucharest
beneavasile@yahoo.com