

## Ritka psoriasis formák

### Rare forms of psoriasis

NAGY GABRIELLA DR., KÁROLYI ZSUZSÁNNÁ DR.  
Borsod Abaúj Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,  
Bőrgyógyászati Osztály, Miskolc

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A psoriasis bőrtünetei széles spektrumban változnak, a generalizált pustulosus és erythrodermiás formák képezik a betegség legsúlyosabb variánsait, melyek sokszor azonnali ellátást, hospitalizációt igényelnek. A tenyerekre és talpakra lokalizált pustulosus psoriasis terápia rezisztenciája miatt érdemel különös figyelmet. A szerzők közleményükben ismertetik a pustula képződéssel járó psoriasis formák legújabb felosztását, klinikai jellemzőit, terápiás lehetőségeit, részletesen ismertetik az erythrodermiát kiváltó etiológiai tényezőket.

**Kulcsszavak:**  
generalisált psoriasis pustulosa –  
pustulosis palmoplantaris  
– acrodermatitis continua Hallopeau –  
erythrodermia psoriaticum

#### SUMMARY

Skin symptoms of psoriasis may vary in a wide range. Generalized pustular and erythrodermic forms comprise the most severe variants of the disease, often leading to hospitalization or urgent medical attendance. Attention must be paid to pustular psoriasis localized to the palms and soles, for its therapy resistant behaviour. In this publication the authors overview the latest consensus statement on the phenotypes of pustular psoriasis. Clinical characteristics, current forms of therapy, and possible etiological aspects of erythrodermia will also be discussed.

**Key words:**  
generalized pustular psoriasis –  
palmoplantar pustulosis  
– acrodermatitis continua suppurativa  
Hallopeau – psoriatic erythrodermia

A psoriasis vulgaris (PV) gyakori, polygenes öröklődésű, immun-mediált bőrbetegség, tünetei egyénről-egyénre széles spektrumban változnak. A klinikai megjelenést és lefolyást genetikai tényezők nagymértékben befolyásolják. A betegség legsúlyosabb, ritka variánsai a pustulosus és erythrodermiás formák, melyek akár az életet veszélyeztető általános tünetekkel is társulhatnak.

#### Psoriasis pustulosa

Psoriasis pustulosa (PP) során nagyszámú, szabad szemmel is látható subcornealis, steril pustula alakul ki generalizáltan, vagy lokalizáltan. A pustula mindig primér lézió, nem másodlagosan jelentkezik egyéb bőrbetegség talaján.

Hagyományosan a betegséget generalizált és lokalizált formára osztják (1). A generalizált PP két klinikai variánsa az akut generalizált psoriasis pustulosa (GPP) ún. Zumbusch típusa, valamint a generalizált annularis psoriasis pustulosa

(APP). A terhesség során kialakuló impetigo herpetiformist (IH) az akut generalizált formához sorolják.

A lokalizált PP egyik típusa a palmoplantaris pustulosis (PPP), másik a kizárólag az ujjvégekre terjedő acrodermatitis continua Hallopeau (ACH). Valamennyi PP forma fel léphet önállóan, vagy változatos provokáló faktorok hatására meglévő pikkelysömörhöz társulva.

A PP klinikai megjelenését, genetikai hátterét és a terápiára adott válaszát illetően különbözik a PV-től. 2017-ben az European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) kidolgozott egy új PP klasszifikációt, mely a történeti aspektusokon kívül figyelembe veszi a legújabb genetikai vizsgálatok eredményeit, a klinikai tüneteket, valamint az egyes kórformák lefolyását, psoriasisal való társulását (2) (1. táblázat).

A PP betegek egy részénél az IL-36RN gén mutációját igazolták. Az összesen eddig feltárt 16 IL-36RN mutáció megtalálható az európai és ázsiai betegek egy jelentős részénél (GPP 25%, ACH 20%, PPP 2%). A psoriasis nélkül fellépő

Levelező szerző: Nagy Gabriella dr.  
e-mail: nagygabrieladr@freemail.hu

### A psoriasis pustulosa felosztása (ERASPEN konszenzus 2017.)

#### Generalizált pustularis psoriasis

Primér, steril, makroszkóposan látható pustulák a nem ak-rális bőrön

Alcsoportok:

- szisztémás gyulladással, vagy anélkül
- psoriasisissal, vagy anélkül
- relapsáló (>1 epizód), vagy perzisztáló (>3 hónap)

#### Palmoplantaris psoriasis

Primér, perzisztáló (>3 hónap) steril, makroszkóposan látható pustulák a tenyereken és talpakon.

Alcsoport:

- psoriasisissal vagy anélkül

#### Acrodermatitis continua Hallopeau

Primér, perzisztáló (>3 hónap) steril, makroszkóposan látható pustulák a köröm apparátus érintettségével

Alcsoport:

- psoriasisissal vagy anélkül

#### 1. táblázat

esetknél az IL-36RN mutáció 82%-ban jelen van, ez bizonyítja a genetikai különbséget a psoriasisissal és anélkül jelentkező PP esetek között. Az APIS3 gén és a CARD14 gén mutációja szintén szerepet játszhat GPP, PPP, és ACH kialakulásában (2).

## Generalizált psoriasis pustulosa

### 1. Akut generalizált psoriasis pustulosa Zumbusch típusa

Az erythemas, fájdalmas bőrön hirtelen, testszerte makroszkóposan látható, 2-3 mm nagyságú pustulák jelentkeznek magas láz, gyengeség mellett. A pustulák kezdetben csoportosak, később konfluálódhatnak. Laboratóriumi leletekben gyorsult süllýedés, neutrophil leukocytosis, eosinophilia, emelkedett CRP érték észlelhető. A láz és pustulák általában shubokban jelentkeznek, extracutan manifesztaációként pneumonitis, hepatitis, arthritis, interkurrens fertőzések, szív- és veseelégtelenség alakulhatnak ki, akár fatális kimenetellel. A súlyos általános állapot miatt hospitalizáció és azonnali terápiás beavatkozás szükséges.

A GPP diagnosztikus kritériumait a 2. táblázat tartalmazza (3, 4.). A betegséget egyéb pustulosus psoriasis formáktól, valamint a gyógyszer okozta akut generalizált exanthematosus pustulosistól (AGEP) kell elkülöníteni. A tünetek intenzitása a diszkrét megjelenéstől a súlyos konfluens, erythrodermiás formáig terjedhet. GPP-t számos tényező provokálhatja pl.: gyógyszerek, infekciók, elektrolit háztartás zavarai. Utóbbiak közül legnagyobb jelentősége a hypocalcaemiának van. A kalcium fontos szerepet játszik a keratinocyták proliferációjának és differenciálódásának szabá-

### A generalizált psoriasis pustulosa diagnosztikus kritériumai

Umezawa és mtsai javaslata alapján (3, 4)

1. Multiplex steril pustulák erythemás bőrfelületen
2. Láz, gyengeség és egyéb szisztémás tünetek
3. Szöveti vizsgálat: Kogoj-féle spongiform pustulák
4. Laboratóriumi eltérések: balratolt vérkép, gyorsult süllýedés, emelkedett CRP, ASO antitest, IgG vagy IgA szintek, hypoproteinemia, hypocalcaemia
5. Ezeknek a klinikai / hisztopatológiai tüneteknek az ismétlődése

#### 2. táblázat

lyozásában, hiánya a GPP-t triggerelheti. Moura és mtsai 2015-ben a kalcium metabolizmus rendellenességeihez társuló GPP-ről számoltak be (5).

Első vonalbeli kezeléseket a szisztémás retinoidok, cyclosporin és methotrexat képezik. Ezek hatástalansága esetén jó terápiás eredményekről számoltak be infliximab, adalimumab, etanercept, secukinumab és ixekinumab alkalmazásával kapcsolatosan. Klinikai vizsgálatokban IL-1 gátlók mutatnak biztató eredményeket. Kiegészítő kezelésként lokális corticosteroidok, calcineurininhibitorok jönnek szóba, a fototerápia fenntartó kezelésként használható (3).

### 2. Generalizált annuláris psoriasis pustulosa (GAPP)

Ritka variáns, melyet először Lapière 1959-ben írt le (6). Policiklikus erythemás léziók jellemzik apró pustulákkal és finom hámlással, melyek széli irányban terjednek és néhány héten belül pigmentációval gyógyulnak. Gyakoriak a relapsusok, az általános tünetek nem jellemzőek. Schaviago és mtsai. etanercept, még Schnabel és mtsai. ustekinumab pozitív terápiás hatásáról számoltak be GAPP-ben (6, 7). Leírtak csecsemőkori manifesztaációt is, ahol a terápiás lehetőségek igen korlátozottak, orális acitretinnel értek el remissziót (8).

### 3. Impetigo herpetiformis (IH)

Az IH ritka terhességi dermatosis, mely főleg a harmadik trimeszterben jelentkezik, szülés után megszűnik, de a következő terhesség során ismétlődhet. Súlyos esetben mind az anya, mind a magzat élete veszélybe kerülhet. A tünetek a törzsre, végtagokra és a nagy testhajlatokra lokalizálódnak, erythemás alapon csoportos vesiculák-pustulák alakulnak ki, széli irányban terjednek, hamar erodálódnak, crustosussá válnak és impetiginizálódnak (1. ábra). Etiológiája még nem tisztázott, előfordul családi halmozódás, kialakulásában genetikai tényezők játszhatnak szerepet (IL-36RN mutáció). Öszszefüggghet hypocalcaemiával, mely leggyakrabban hypoparathyreoidizmus, hypoproteinaemia vagy az alacsony D-vitamin szint, illetve malabszorpció következtében lép fel (9, 10). Gyógyszerek provokáló hatásáról is vannak közlések (11). A laborvizsgálatok leukocytosis, gyorsult süllýedést hypocalcaemiát, hypalbuminaemiát, vashiányos anaemiát mutathatnak. Súlyos esetben émelygés, hányás, láz, hasmenés, hypovolaemias shock, görcsrohamok alakulhatnak ki. Pre-



1. ábra

Impetigo herpetiformis: erythemás alapon csoportos vesiculák – pustulák

natalis szövödmények, placenta elégtelenség, növekedési retardáció, kora- vagy halvaszülés veszélyezteti a magzatot. Kezelése során elsődleges a folyadék- és elektrolitegyensúly, különösen a hypovolaemia és hypocalcaemia azonnali korigálása. A kezelés alapját a szisztémás corticosteroid képezi 0.5 - 1 mg/tskg dózisban. Alternatív szerként cyclosporin jön szóba. Antibiotikumok önmagukban nem elégségesek, cefalosporinok, ampicillin, makrolidok adhatók biztonságosan. Biológiai terápiás szerek nem jóváhagyottak a kezelésben, de irodalmi adatok szerint az infliximab és az adalimumab nem jelentett fokozott kockázatot a kezelések során (12).

## Lokalizált psoriasis pustulosa

### 1. Pustulosis palmoplantaris

A PPP krónikus, shubokban recidíváló pustulosus bőrbetegség, a tenyereken és talpakon steril pustulák, erythema, hámlás és fissurák alakulnak ki (2. ábra).

A betegek 90%-a nő, és 95%-ban dohányos. A körülhatárolt bőrtünetek ellenére a betegség rendkívül negatív hatással van az életminőségre. A PPP gyakran társul autoimmun thyreoiditissel, depresszióval, a tüneteket stressz, kontakt allergének (nikkel), gócfertőzések és gyógyszerek provokálhatják (13).

Előfordulását illetően kevés epidemiológiai adat áll rendelkezésre, japán adatok szerint a prevalencia 0.12%, az átlagéletkor 48 év (14).

A kapcsolat a PV és PPP között még nem teljesen tisztázott, egyesek külön entitásnak tartják, ezt a nézetet támasztja alá a kifejezett női dominancia, szoros kapcsolat a dohányzással, a fém allergia provokáló hatása, az eltérő terápiás válasz a kezelésekre, valamint a hiányzó kapcsolat a PSORS1 locussal. PPP-ben szenvedő betegek körében a psoriasis előfordulást 27%-nak találták, ez a közel tízszeres incidenciát alátámaszthatja a két betegség kapcsolatát.

Az elmúlt években számos közlemény jelent meg TNF-alpha gátlók által kiváltott paradox psoriasisról. A psoriaticus bőrtünetek legtöbbször tenyéri-talpi pustulosis formájában jelentkeznek, ez egy újabb adalék arra, hogy a két betegségnek azonos pathogeneticai háttere lehet (15).

A betegség pathogenesis nem teljesen ismert, a gyulladásos folyamatok az acrosyngium területén zajlanak.

A SAPHO szindróma (synovitis – acne – pustulosis – hyperostosis – osteitis) egyik jellegzetes bőrtünete a PPP. Az ízületi érintettség elsősorban az elülső mellkasfalat a sternocostalis és sternoclavicularis ízületeket érinti, fájdalom, duzzanat jelentkezik, a hyperostoticus léziók involválhatják a medencét és gerincet is (16).

A PPP diagnózisa a jellegzetes klinikai tüneteken alapul, a vizsgálatnak ki kell terjednie az egész kültakaró megtekintésére. Differenciáldiagnosztikai szempontból palmo-plantaris plakkos psoriasis, acut palmo-plantaris ekzema, vesiculo-bullosus tinea és ACH elkülönítése szükséges, ebben



2. ábra

Pustulosis palmoplantaris: pustulák, hámlás

KOH-os vizsgálat, bakteriológiai leoltás, válogatott esetekben a bőrbíopsia lehet segítségünkre.

A PPP kezelésében valamennyi psoriasis kezelésére ajánlott készítmény használatos, de sokkal alacsonyabb hatásfokkal, mint egyéb psoriasis formákban. Sevrain és mtsai. 2014-ben publikáltak egy bizonyítékokon alapuló ajánlást a PPP kezelésére (17). Az arthritis nélküli eseteknél erős hatású lokális szteroidokat, acitretint és lokális fototerápiát, ciclosporin vagy metothrexat kezelést ajánlanak. Az arthritisrel szövődött esetekben NSAID-ok és lokális szteroidok, ciclosporin vagy metothrexat, illetve olyan biológiai terápia javasolt, mely psoriaticus arthropathiában is hatékony.

A PPP biológiai kezelésével kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre. Sanchez és mtsai 44 közlemény analízise során azt találták, hogy az infliximab a leghatékonyabb, az esetek 100%-ban klinikai javulást eredményez, ezt követi az ustekinumab 58.8%-os klinikai hatékonysággal (18).

## 2. Acrodermatitis continua Hallopeau

A lokalizált PPP nagyon ritka, terápia reziszens formája, mely kizárólag középkorú nőkben jelentkezik, a kezdeti tüneteket trauma, vagy infekció provokálja. A steril pustulák egy vagy két kézujj, ritkábban a lábujj végpercén alakulnak ki, a gyulladós folyamat a körömágyat is involválja, a krónikus lefolyás során a köröm destruálódik, körömdystrophia, osteolysis és anonychia lép fel.

A szokványos antipsoriaticus kezeléssel rendszerint kudarcot vallunk, néhány közleményben az infliximab és ustekinumab kiváló terápiás hatékonyságáról számolnak be 1-1 eset kapcsán (19, 20).

## Erythrodermia psoriaticum (EP)

Az EP a pikkelysömör egyik legritkább formája, a psoriasisos betegek 1-2%-ban fordul elő. Diffúz erythema jellemzi, hámlással vagy nélküle, amely a testfelszín több mint 75%-ra kiterjed. Súlyos általános tünetek kísérhetik és potenciálisan életveszélyes állapot alakulhat ki. Jelentkezhet kezdetől erythrodermia képében, de kialakulhat a meglévő plakkok confluálódása során. Az általános tünetek, mint myalgia, fáradtság, szédülés, hidegrázás, láz és generalizált lymphadenomegalia is társulhatnak hozzá. Szisztémás corticosteroidok, metothrexát kezelés indukciója vagy hirtelen leállítás, továbbá gyógyszerek, fertőzések, napégés, fizikai trauma, emocionális stressz vagy erősen irritatív helyi kezelés is triggerelő faktorok lehetnek (21).

A gyógyszerek közül az antivirális és antiproliferatív imiquimod, az antidepresszánsok (lithium), az antimalariás szerek, az antihypertensív szerek (béta-blokkolók), a nem szteroid gyulladáscsökkentők, az interferonok és a psoriasisban alkalmazott TNF-alfa gátló szerek adásával állhat összefüggésben (22). Lemmenmeier és mtsai 2016-ban egy akut hepatitis C fertőzésben szenvedő psoriasisos beteg esetét ismertették, akinél peg-interferon-alfa és ribavirin kezelés során erythrodermia psoriaticum alakult ki, az irodalomban mindössze 36 hasonló esetet találtak (23) (3. ábra).



3. ábra

Hepatitis C fertőzés interferon kezelése során kialakult erythrodermia psoriatica

Fontos elkülönítése egyéb erythrodermiás állapotoktól, mint pityriasis rubra pilaris, Sezary szindróma, atopiás dermatitis, gyógyszer okozta allergiás reakciók, solid tumorokhoz, vérképzőszervi betegségekhez, infekciókhoz és autoimmun betegségekhez társuló erythrodermiák. Kérdéses esetekben a bőrbíopsia elvégzése elengedhetetlen.

Kezelése hospitalizációt igényel, mely során a keringés támogatása, ion- és fehérjeegyensúly biztosítása, hőszabályozás és lázcsillapítás lehet szükséges. Szisztémásan ciclosporin, metothrexát és retinoidok jó hatásúak. Lokálisan szteroid externák alkalmazhatók, az irritációt okozó szerek pl.: ditranol vagy retinoidok kerülendőek.

Összefoglalva a pustulosus és erythrodermás formák a psoriasis legritkább és legsúlyosabb klinikai variánsai, melyek rendszerint provokáló faktorok hatására manifesztálódnak. Genetikailag, klinikai tüneteiket illetően különböznek az egyéb psoriasis formáktól, nagyfokú terápia rezisztencia jellemzi őket.

## IRODALOM

1. Griffiths C. E., Christophers E., Barker J. N. és mtsai.: A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. Br J Dermatol (2007) 156, 258-262.
2. Navarini A. A., Burden A. D., Capon F. és mtsai.: European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. JEADV (2017) 31, 1792-1799.
3. Hoegler K. M., John A. M., Handler M. Z. és mtsai.: Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. JEADV (2018) doi: 10.1111/jdv.14949

4. Umezawa Y, Ozawa A., Kawasima T. és mtsai.: Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res* (2003) 295, 43–54.
5. Guerreiro de Moura C. A., de Assis L. H., Góes P. és mtsai.: A Case of Acute Generalized Pustular Psoriasis of von Zumbusch Triggered by Hypocalcemia. *Case Rep Dermatol* (2015) 7, 345-351.
6. Lo Schiavo A., Brancaccio G., Puca R. V. és mtsai.: Etanercept in the Treatment of Generalized Annular Pustular Psoriasis. *Ann Dermatol* (2012) 24, 233-234
7. Schnabel V., Broekaert S. M. C., Schön M. P. és mtsai.: Clearance of annular pustular psoriasis with ustekinumab. *Eur J Dermatol* (2017) 27, 296-297.
8. Haug V., Benoit S., Wohlleben M. és mtsai.: Annular pustular psoriasis in a 14-month-old girl: a therapeutic challenge. *J Dermatolog Treat.* (2017) 28(6), 520-522.
9. Namazi N., Dadkhahfar S.: Impetigo Herpetiformis: Review of Pathogenesis, Complication, and Treatment. *Dermatol Res Pract.* (2018) doi: 10.1155/2018/5801280.
10. Fouda U. M., Fouda R. M., Ammar H. M. és mtsai.: Impetigo herpetiformis during the puerperium triggered by secondary hypoparathyroidism: A case report,” *Cases Journal* (2009) doi:10.1186/1757-1626-2-9338.
11. Guerriero C., Lanza Silveri S., Sisto T. és mtsai.: Impetigo herpetiformis occurring during N-butyl-scopolammonium bromide therapy in pregnancy: case report. *J Biol Regul Homeost Agents* (2008) 22, 141-144.
12. Puig L., Barco D., Alomar A.: Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy: Case report and review of the literature. *Dermatology* (2010) 220, 71–76.
13. Misiak-Galazka M., Wolska H., Rudnicka L.: What do we know about palmoplantar pustulosis?. *JEADV* (2017) 31, 38-44.
14. Brunasso A. M., Puntoni M., Aberer W. és mtsai.: Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmopantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. *Br J Dermatol* (2013) 168, 1243-1251.
15. Károlyi Zs.: Tumornekrózisfaktor-gátló kezelés által indukált psoriasis. *Figyelő* (2012) 2
16. Károlyi Zs., Harhai I., Erős N.: A SAPHO-szindróma bőrgyógyászati vonatkozásai. *Orv Hetil* (2001) 142, 1801-1804.
17. Sevrain M., Richard M. A., Barnetche T. és mtsai.: Treatment for palmoplantar pustular psoriasis: systematic review, evidence-based recommendations and expert opinion. *JEADV* (2014) 28(Suppl. 5), 13-16.
18. Sanchez I. M., Sorenson E., Ethan L. és mtsai.: The efficacy of biologic therapy for the management of palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: A systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2017) 7, 425-446.
19. Rubio C., Martin M. A., Arranz Sánchez D. M. és mtsai.: Excellent and prolonged response to infliximab in a case of recalcitrant acrodermatitis continua of Hallopeau. *JEADV* (2009) 23, 702-738.
20. Saunier J., Debarbieux S., Jullien D. és mtsai.: Acrodermatitis continua of Hallopeau treated successfully with ustekinumab and acitretin after failure of tumour necrosis factor blockade and anakira. *Dermatology* (2015) 230(2), 97-100.
21. Di Meglio P., Villanova F., Nestle F. O.: Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med* (2014) 4(8), 015354.
22. Kim G. K., Del Rosso J. Q.: Drug-Provoked Psoriasis: Is It Drug Induced or Drug Aggravated?: Understanding Pathophysiology and Clinical Relevance. *J Clin Aesthet Dermatol* (2010) 3(1), 32-38.
23. Lemmenmeier E., Gaus B., Schmid P. és mtsai.: A case of erythrodermia from exacerbated psoriasis vulgaris due to treatment of acute hepatitis C. *BMC Dermatol* (2016) 16, 5.

Érkezett: 2018. 07. 01.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 06.