

Psoriasis Pustulosa Generalizada.

Daniel Fernández R¹, Cristóbal Lecaros C².

¹Dermatólogo, Servicio de Dermatología y Venereología. Hospital Regional de Antofagasta; ²Interno de VII año de Medicina. Universidad de Antofagasta.

Resumen

Introducción: La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una forma grave de psoriasis asociada a manifestaciones sistémicas. Es una enfermedad infrecuente y potencialmente letal. En las últimas décadas, se ha avanzado mucho en la comprensión de su fisiopatología, gracias a estudios inmunológicos y genéticos. **Objetivo y método:** El objetivo de esta revisión es actualizar los conceptos respecto a la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la PPG. Se realizó una revisión del tema mediante una búsqueda bibliográfica en Pubmed y LILACS en los últimos 10 años, y además se agregaron referencias relevantes que no se encontraron en los resultados. **Resultados:** La PPG podría comprenderse como una enfermedad del grupo de las enfermedades autoinflamatorias, cuya causa es una mutación en el gen IL36RN, que produciría una falla estructural o una secreción inadecuada del antagonista del receptor de IL36, lo que conduciría a un desbalance en la contra-regulación de las citoquinas pro-inflamatorias de la familia IL-1. Su gatillante más frecuente es la interrupción abrupta del uso de corticoides, aunque existen numerosos factores reportados. El tratamiento de primera línea es la hospitalización, manejo con terapia tópica y sistémica con retinoides o terapia biológica, para luego continuar con un esquema de mantención. **Conclusión:** Dado los avances en su investigación, la PPG podría considerarse una entidad etiológicamente distinta a la psoriasis común.

Palabras claves: Psoriasis, Interleucinas, Enfermedades autoinflamatorias.

Summary

Introduction: Generalized pustular psoriasis (GPP) is a severe form of psoriasis associated with systemic manifestations. It is a rare and potentially lethal disease. In recent decades, much progress has been made in understanding its pathophysiology, thanks to immunological and genetic studies. **Objective and Methods:** The aim of this review is to update the concepts regarding the pathophysiology, diagnosis and treatment of GPP. A review was performed by searching in PubMed and LILACS databases in the last 10 years, also relevant references that were not in the results were aggregated. **Results:** GPP could be understood as a disease of the group of autoinflammatory diseases, caused by a mutation in the gene IL36RN that produce structural failure or an inadequate secretion of IL36 receptor antagonist, leading to an imbalance in the counter-regulation of the pro-inflammatory cytokines from the IL-1 family. Its most common trigger is the abrupt discontinuation of corticosteroids, although there are numerous factors reported. The first line treatment is hospitalization, management with topical and systemic retinoid therapy or biological therapy, and continue with a scheme of maintenance afterwards. **Conclusion:** Due to the progress in its investigation, GPP could be regarded as an etiologically distinct entity to psoriasis vulgaris.

Key words: Chemotherapy, Cancer, cutaneous drug reaction.

Introducción

Definición

La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una forma grave de psoriasis asociada a hallazgos sistémicos, cuyas complicaciones pueden comprometer la vida del paciente. Es una entidad infrecuente, no se conoce su etiología y existe una con-

fusión considerable en su nomenclatura, que se traduce en los distintos términos diagnósticos utilizados: psoriasis pustulosa generalizada aguda; psoriasis de von Zumbusch; impétigo herpetiforme o PPG aguda del embarazo; psoriasis pustular anular; psoriasis pustular juvenil e infantil; forma generalizada de la acrodermatitis continua de Hallopeau; forma generalizada de la pustulosis palmoplantar; y psoriasis pustular¹.

Correspondencia: Cristóbal Lecaros C.

Correo electrónico: clecarosc@gmail.com

Fue descrita por primera vez en 1910 por Von Zumbusch, quien reportó el caso de un hombre que, después de presentar por años psoriasis vulgar, comenzó a sufrir episodios recurrentes de eritema generalizado y edema, a los que se agregaban múltiples pústulas. Las erupciones estaban acompañadas usualmente por fiebre y signos de toxicidad. En un comienzo los episodios parecían relacionados con la aplicación de ácido pirogálico, pero luego recurrieron sin causa aparente².

Método de búsqueda

El objetivo de esta actualización es revisar los conocimientos actuales con respecto a la fisiopatología, la epidemiología, la clínica y el tratamiento de la psoriasis pustulosa generalizada. Se realizó una búsqueda en MEDLINE, en LILACS y además se revisaron artículos de referencia que no se encontraron en los resultados.

Fisiopatología

Modelo clásico de la patogénesis de la PPG

La PPG tradicionalmente se ha considerado como el polo más grave del espectro de la psoriasis, sin embargo, la investigación reciente en genética e inmunología indicaría que se trata de un proceso con una etiología diferente, aunque comparta expresiones clínicas y procesos fisiopatológicos en común³. El modelo tradicional se sustenta en la hipótesis de que habría una señalización excesiva del tipo “reparación de herida” en ausencia de una herida real, lo que conduciría a la aparición de las lesiones¹. La piel recibiría un estímulo, que podría ser tanto interno como externo, que produciría la activación de la cadena de eventos reparadores. En una herida de piel, se requiere un restablecimiento rápido de la función de barrera, y por lo tanto, que se resuelva la solución de continuidad mediante la hiperproliferación de keratinocitos. También se requiere la disponibilidad inmediata de un mecanismo de defensa que pueda hacer frente a una infección microbiana, caracterizado por una infiltración de neutrófilos. En ese medio, las células epidérmicas, rodeadas por los neutrófilos, intentarán protegerse a sí mismas de estos secretando inhibidores de proteasas, como el SKALP (Skin-derived antileukoproteina; también llamado elafin). El SKALP generalmente no se detecta en la epidermis normal, pero está notablemente sobre-expresado en la psoriasis y en las heridas de piel. Se sabe que el SKALP se encuentra disminuido en la psoriasis pustular⁴, y esto podría causar la formación de pústulas en la

PPG. Esta hipótesis se apoya además en el hecho de que la tasa de proliferación de keratinocitos en la PPG no es menor que en la psoriasis vulgar¹, pero los cambios histológicos no son tan prominentes como en esta última, debido a su inicio abrupto.

En la PPG, el componente inflamatorio se encuentra más acentuado que en la psoriasis vulgar. Esto se ve reflejado en el hecho de que el eritema y la sensación de ardor son mucho más prominentes que en la psoriasis vulgar, y además en la histología hay un mayor infiltrado neutrofílico en la PPG comparado con la psoriasis vulgar. En ese sentido, Kato et al⁵ ha publicado que los niveles séricos de GRO- α se encuentran aumentados en los pacientes con PPG. GRO- α (Growth-Related Oncogen α , también llamada CXCL1) es una quimiokina ELR-positiva que recluta y activa a los neutrófilos. Es producida por distintos tipos celulares incluyendo macrófagos, neutrófilos, células epiteliales, células endoteliales y fibroblastos. GRO- α a nivel sérico se correlaciona estadísticamente tanto con la severidad como con la actividad de la PPG, por lo que podría ser un marcador confiable de la enfermedad.

Sin embargo, la inflamación no puede ser sólo explicada por la participación de neutrófilos, debido a que el cuadro responde bien al tratamiento con corticoides, retinoides o ciclosporina, los que sugieren que además hay un compromiso de los linfocitos T y los keratinocitos. El modelo clásico¹ propone que las células de Langerhans, los monocitos, y los keratinocitos secretan en un primer momento IL-1 (IL-1 α e IL-1 β) y TNF- α . Estas citoquinas tienen un efecto pleiotrópico que causa una segunda ola de citoquinas (IL-8, especialmente, pero también MCP, CCL20, entre otras), y es esta segunda ola la que provoca el proceso agudo de inflamación.

Histopatología

Uno de los hallazgos típicos de la PPG es la presencia de pústulas espongiiformes de Kogoj, las que se encuentran compuestas por un infiltrado neutrofílico bajo el estrato córneo y keratinocitos tumefactos o incluso dañados⁶. Aunque este hallazgo ha sido considerado patognomónico, no resulta específico de la PPG, ya que las pústulas espongiiformes pueden aparecer en cualquier enfermedad que tenga en alguna de sus etapas de evolución la formación de pústulas subcórneas, como es el caso de la pustulosis exantémica generalizada aguda⁷. Además de las pústulas de Kogoj, se pueden encontrar hallazgos histológicos propios de las lesiones de psoriasis vulgar, como hiperqueratosis, paraqueratosis, microabscesos de Munro, elongación de las crestas epidérmicas, dilatación capilar en la dermis papilar edematosa, y una infiltración pe-

rivas vascular superficial de células mononucleares en la dermis superior.

Genética e Inmunología: Mutación del gen IL36RN como causa de la PPG

Los hallazgos más innovadores provienen de los estudios genéticos. Marrakshi *et al*⁸ demostró la presencia de una mutación homocigota del gen IL36RN en un grupo de pacientes familiares de Tunisia con PPG. El gen IL36RN codifica para una citokina conocida como antagonista del receptor de IL-36 (IL-36Ra). IL-36Ra es una interleukina antiinflamatoria que pertenece a la familia Interleukina-1. La familia IL-1 es un grupo de citocinas inflamatorias, compuestas por 11 miembros (IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36Ra, IL-37, e IL-1F10) y 9 receptores⁹. IL-36Ra compete e inhibe a IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ . IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ son citocinas proinflamatorias, que actúan mediante señalización de la vía de las MAP kinasas y el NF-kB8, promoviendo la expresión de IL-8, particularmente en los keratinocitos³. IL-36Ra y los tres agonistas recién mencionados, al igual que el receptor específico para ellos, IL-36R (también llamado IL-1RL2), se encuentran ampliamente expresados en los tejidos epiteliales de la piel, la tráquea y el esófago¹⁰. Por otro lado, la piel es el reservorio más importante de IL-1 α 1. La mutación genética hallada por Marrakshi *et al* produce un cambio estructural en IL-36Ra (se sustituye un residuo de prolina por uno de leucina en la posición 27, p.Leu27Pro) que afecta tanto la concentración disponible de IL-36Ra, como su efectividad. Así, IL-36Ra mutante es sustancialmente menos capaz de inhibir la señalización de IL-36R, por lo que su presencia permite un predominio de la expresión pro-inflamatoria sin contra-regulación. Los autores proponen que bajo la luz de estos hallazgos, la entidad reciba el nombre de DITRA (deficiency of interleukin-36–receptor antagonist), que conformaría junto con DIRA (deficiency of interleukin-1–receptor antagonist) y el retardo mental asociado al cromosoma X y la mutación de IL1RAPL1, las únicas tres enfermedades genéticas con causa en la codificación de citocinas, sus receptores, o sus inhibidores publicadas al presente.

La asociación entre IL36RN y PPG ha sido confirmada por nuevos estudios publicados por otros grupos^{3,11–13}, y es esperable que se reporten nuevas investigaciones que profundicen el conocimiento al respecto. Al momento de escribir esta actualización, se han publicado cuatro trabajos más que investigan esta asociación genética. Onoufriadis *et al*⁸ identificó 2 mutaciones en el gen IL36RN (p.Ser113Leu y Arg48Trp), esta vez en pacientes con PPG esporádica sin asociación familiar, lo que le entrega fuerza como hipótesis etiológica. Sugiura *et al*¹¹ presentó el caso de un paciente japonés con una muta-

ción homocigota novel (p.Arg10X). Farooq *et al*¹³ también encontró esta mutación en su serie, y además una no reportada (p.Thr123Arg). Por lo tanto, existe evidencia de que al menos cierto tipo de psoriasis pustulosa generalizada, ya sea esporádica o familiar, está asociada a mutaciones del gen IL36RN en pacientes africanos, europeos y asiáticos. Sin embargo, e interesantemente, Li *et al*¹² ha demostrado que la PPG esporádica no tendría relación con mutaciones del gen IL36RN en los pacientes chinos. Esto refuerza las conclusiones extrapoladas de los otros estudios, y es que no todos los pacientes con PPG presentan alguna mutación en IL36RN, es decir, la PPG presenta heterogeneidad genética^{3,12}. Esto implica que puede haber mutaciones desconocidas que influyan en la transcripción de IL36RN. Además, ciertas citocinas pueden unirse al receptor de IL-36 y producir efectos biológicos similares a los de sus ligandos clásicos^{12,14}. Otro hallazgo interesante es que en todos los pacientes (con o sin mutación), se observa una sobreexpresión de citocinas IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ , lo que podría sugerir que hay otro defecto genético en juego¹³. Además, la variabilidad tanto en la edad de inicio como intrafamiliar sugiere una interacción compleja entre la determinación genética, los gatillantes ambientales, y algunos fenómenos epigenéticos. Esto implica, en su reverso, que incluso cuando la instalación de la enfermedad sea tardía, no se puede descartar la posibilidad de un defecto genético subyacente^{3,8,11,13}. Otro hallazgo interesante es que en ningún caso de los publicados hasta el momento, la mutación al gen IL36RN ha estado asociada a psoriasis vulgar o pustulosis palmo-plantar¹¹.

En resumen, estos hallazgos permiten: i) incluir a la PPG en el espectro de enfermedades auto-inflamatorias, específicamente, en la categoría “deficiencia de antagonista de receptor” (las otras dos categorías son las inflamomasopatías, y los síndromes de discapacidad del proteosoma);¹⁵ ii) distinguir una PPG familiar y una esporádica; iii) proponer que la causa de la psoriasis pustulosa generalizada es una mutación en el gen IL36RN, que produciría una falla estructural de IL36Ra o su secreción sería inadecuada, lo que conduciría a un desbalance en la contra-regulación de las citocinas pro-inflamatorias de la familia IL-1; y iv) demostrar que la PPG es una entidad distinta etiológicamente a la psoriasis vulgar. La figura 1 resume gráficamente el modelo fisiopatológico recién discutido.

Epidemiología

La prevalencia de la psoriasis (considerando todos los subtipos) varía en términos globales. Afecta a casi un 2% de las

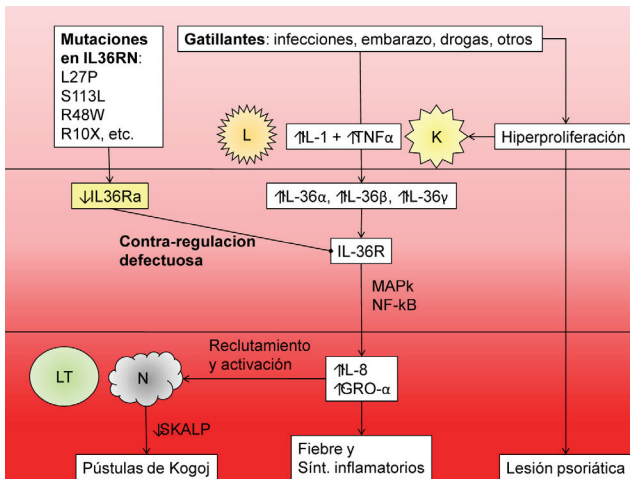


Figura 1

Modelo fisiopatológico de la Psoriasis Pustulosa Generalizada. Las mutaciones del gen IL36RN, junto con un insulto inicial, son la primera etapa de la enfermedad. Las células de Langerhans (L) y los keratinocitos (K) producen citocinas inflamatorias (IL-1 y Factor de necrosis tumoral α [TNF- α]), que permiten, en una segunda etapa, la expresión de los distintos tipos de IL-36. Estas activan al receptor de IL-36 (IL-36R, también IL-1RL2), que no presenta contra-regulación por parte del antagonista del receptor de IL-36 (IL-36Ra) mutante, por lo que se amplifica una señal inflamatoria mediante el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) y las MAP kinasas (MAPK), que permite en una tercera etapa la sobreexpresión de IL-8 y otras citocinas inflamatorias por parte de los keratinocitos y el aumento plasmático de GRO- α , lo que resulta en el reclutamiento y activación de los macrófagos (M) y linfocitos T (LT), y la consecuente instalación de signos de inflamación sistémica y lesiones cutáneas.

personas de raza blanca, con una menor incidencia en Japón o en las personas de raza negra^{16,17}. Un 20% de los pacientes con psoriasis presenta lesiones pustulares durante el curso de su enfermedad¹⁸. Sin embargo, un compromiso del tipo PPG es mucho menos frecuente. Un estudio reciente realizado que recoge la información nacional de Japón¹⁶ del año 2002 al 2008 acerca de los casos de psoriasis, señala que de 11631 casos, 146 (el 1.3%) correspondieron a PPG. En Francia¹⁹, durante el año 2004 el número estimado de casos totales de PPG fue de 109, con 40 pacientes que iniciaron la enfermedad ese mismo año. La incidencia por tanto es de 0.6 por millón de habitantes, con su mayor distribución entre los 40 y los 59 años. En

Inglaterra², un estudio retrospectivo realizado entre 1958 y 1968 dio como resultado 104 casos de PPG, que presentaron una distribución etaria similar al estudio francés. No existe información epidemiológica para América latina. En la región, mediante una búsqueda en LILACS, constatamos que existen 5 casos reportados, provenientes de Brasil²⁰⁻²³.

Los pacientes con PPG clásicamente se separan en dos grupos: aquellos con placas de psoriasis preexistentes (PPG pso+), y aquellos que no las presentan o pueden desarrollarlas después de las lesiones pustulares (PPG pso-). Los grupos se diferencian principalmente en que los pacientes PPG pso+ presentan como factor precipitante más común la interrupción abrupta del uso de corticoides, mientras que en los pacientes PPG pso- son las infecciones^{1,18,22}.

En cuanto a la población anciana²⁴, el debut de la psoriasis sobre los 60 años es infrecuente, correspondiente sólo al 3.2% de una muestra de 4049 pacientes. De estos pacientes con debut de psoriasis, no existe ninguno que corresponda al subtipo PPG.

En la población pediátrica también es infrecuente la PPG. Una revisión de 1262 casos de psoriasis infantil señala una tasa de variantes pustulares (incluyendo PPG, psoriasis anular, psoriasis pustulosa exantémica y psoriasis pustulosa localizada) del 0.6%²⁵. El rango de edad varía desde 1 mes a 11 años, con una media de 6.6 años. La distribución por género es aproximadamente equivalente.

Clínica

La psoriasis pustulosa generalizada puede ser clasificada clínicamente en 3 tipos, según el modo de instalación: aguda, subaguda y crónica. Todas estas formas comparten la aparición de pústulas sobre una lesión eritematosa como característica central²⁶. La forma más común es la forma aguda, también llamada psoriasis de von Zumbusch^{18,25}.

En un comienzo, puede haber una sensación urente que precede a la erupción de las lesiones. La piel se vuelve seca, muy roja y sensible. Estos síntomas prodrómicos no siempre están presentes. El cuadro se continúa con un inicio abrupto de fiebre alta y compromiso del estado general severo. Dentro de algunas horas, una ola de pústulas del tamaño de una cabeza de alfiler aparece sobre el fondo eritematoso. Las placas de eritema y pustulosis se expanden y comprometen zonas de la piel sana, siendo las regiones flexoras y genital las más afectadas. Las pústulas pueden adquirir distintas configuraciones: confluir y formar lagunas

de pus, presentarse de forma aislada, circinada, en collaretes o eritrodermia generalizada. Posteriormente, las pústulas se secan, la piel se exfolia, dejando una superficie eritematosa lisa y brillante en las que nuevas olas de pústulas pueden aparecer. Pueden presentarse lesiones orales pustulosas o lengua con patrón geográfico. El compromiso ungueal se caracteriza por un engrosamiento de las uñas o una separación de éstas por una colección subungueal de pus. Si el paciente no sufre alguna complicación (como muerte, infección, eritrodermia), puede ocurrir una remisión del cuadro dentro de algunas semanas, volviendo al estado anterior de psoriasis del paciente. La reincidencia es común.

Criterios diagnósticos

Los criterios utilizados por la mayoría de las investigaciones científicas son los propuestos por Umezawa *et al.*⁶ y que se presentan en la Tabla 1. Este grupo además señala las siguientes recomendaciones: i) no debería diagnosticarse PPG en pacientes donde se pueda asociar el exantema a un fenómeno de reacción adversa a fármacos o en los que se presente un efecto de rebote (por ejemplo, con la supresión abrupta de corticoides); ii) las formas circinadas o anulares deben excluirse del diagnóstico de PPG a menos que presenten síntomas sistémicos de inflamación; iii) se debe realizar un diagnóstico diferencial acucioso con otras dermatosis pustulares subcórneas; iv) el impétigo herpetiforme, la generalización de la acrodermatitis de Hallopeau, la psoriasis infantil y la psoriasis juvenil pueden considerarse formas de PPG.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos para Psoriasis Pustulosa Generalizada

1. Síntomas sistémicos como fiebre y compromiso del estado general
2. Pústulas asépticas múltiples y/o aisladas sobre piel eritematosa en gran parte de la superficie corporal
3. Confirmación histopatológica de pústulas espongiiformes de Kogoj
4. Alguno de los siguientes hallazgos de laboratorio:
 - 4.1. Leucocitosis con desviación izquierda
 - 4.2. VHS alterada, PCR alterada, o títulos elevados de anticuerpos ASO
 - 4.3. IgG o IgA aumentadas
 - 4.4. Hipoproteinemia, hipocalcemia, etc.
5. Recurrencia de alguno de los hallazgos clínicos

Factores Precipitantes

Se han descrito numerosos factores precipitantes. Entre ellos, el alquitrán de hulla y el ditranol son factores clásicos en pacientes que resultan intolerantes a estos tratamientos, aunque el factor más importante y en el que existe la mejor evidencia disponible es la privación abrupta del uso de corticoides, tanto tópicos como sistémicos²⁶. Otro factor clásico, reportado en general en los pacientes PPG, son las infecciones, aunque hay series que no encuentran esta asociación²⁷. Además, en la literatura^{18,26,28-30} se encuentran reportadas las quemaduras, uso de litio, calcipotriol, antimaláricos, hipocalcemia asociada a hipoparatiroidismo, salicilatos, yodo, fenilbutazona y oxifenbutazona, progesterona, bupropión, la privación de ciclosporina, infecciones por citomegalovirus³¹. El embarazo es un factor gatillante especial, cuyo sustrato sería los cambios endocrinológicos fisiológicos³².

Diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales de la PPG son las enfermedades que presenten pustulosis asépticas subcórneas. Entre ellas, son dos entidades las más importantes: la pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA), y la pustulosis aguda generalizada (PAG). La PAG es una enfermedad con características clínicas similares a la PPG, quizá con la distinción de que ocurre en piel sana, a diferencia de la piel exfoliada o psoriática de la PPG, y cuya etiología sería una reacción cruzada posterior a una infección estreptocócica³³. La PEGA es, clínicamente, más similar aún a la PPG que la PAG, pero su diferencia puede encontrarse a nivel histopatológico, en la presencia de una infiltración eosinofílica y vasculitis leucocitoclástica. Su etiología sería una reacción adversa a fármacos⁷.

Complicaciones

Las complicaciones de la PPG varían desde distintas manifestaciones extracutáneas hasta la muerte. El compromiso más frecuente, luego de la piel, es el hepático, que puede conllevar cambios en las enzimas hepáticas, ictericia y colangitis neutrofílica^{27,34,35}. Este hallazgo se debería tener en consideración al momento de evaluar los exámenes, ya que podría evitar el retiro innecesario de fármacos hepatotóxicos (como el metotrexato y la acitretina) que son útiles para tratar al paciente. Además, la PPG se ha asociado a síndrome de distrés respiratorio agudo, debido a una neu-

monitis intersticial aguda^{20,36}, o a una neumonía organizativa criptogénica³⁷. En el compromiso pulmonar jugarían un rol los linfocitos T helper 1 (Th1), que se encontrarían activados, y el TNF- α ³⁶. La hipoalbuminemia puede ser severa, debido a la pérdida súbita de proteínas plasmáticas hacia el intersticio. La hipocalcemia puede ser una consecuencia de la hipoalbuminemia. Esta pérdida de proteínas puede llevar a un síndrome de fuga capilar, con la consiguiente falla renal aguda²⁶. La poliartritis es un compromiso común, afectando a un tercio de los pacientes². Además, se ha reportado compromiso del metabolismo del músculo³⁸, sobreinfección estafilocócica de las lesiones⁶, malabsorción intestinal, amiloidosis y efluvio telogénico agudo²⁶. La tasa de mortalidad va desde un 2% a un 16%²⁷.

Tratamiento

El tratamiento de la psoriasis pustulosa generalizada aguda implica la hospitalización del paciente, la interrupción de los posibles factores gatillantes, las medidas generales de cuidado, y el tratamiento tópico y sistémico específico²⁶. Como no existe cura, el objetivo es impedir las complicaciones graves, y luego intentar mejorar la calidad de vida del paciente. El tratamiento depende de la extensión y la severidad de la enfermedad. Existen sólo dos guías clínicas publicadas hasta el momento^{6,39}. La primera es del año 2003⁶, y se basa en una clasificación de gravedad de la enfermedad. La limitación principal de ésta es que fue redactada antes del uso extendido de fármacos biológicos, y que usa etretinato como primera alternativa. En el 2012, la Academia Americana de Dermatología publicó sus recomendaciones³⁹ como resultado de un consenso de un grupo de expertos pertenecientes a la Fundación Nacional de la Psoriasis, con un enfoque basado en la evidencia. Su revisión concluye que la calidad de las recomendaciones es débil, ya que la información es limitada porque existen muy

pocos ensayos clínicos randomizados y la mayoría del conocimiento proviene de series o reportes de casos. De hecho, salvo los retinoides, que cuentan con nivel de evidencia Ila según la escala de Shekelle et al.⁴⁰ (esto es, estudios controlados sin randomización), todas las recomendaciones respecto al tratamiento son nivel III (estudios descriptivos no experimentales, como estudios comparativos, estudios de correlación, o estudios de casos-controles). Las recomendaciones expresadas a continuación están basadas en las guías clínicas de la Academia Americana de Dermatología y en la revisión realizada en la literatura.

Manejo inicial

El tratamiento de primera línea en PPG de adultos es la acitretina, la ciclosporina, el metotrexato y el infliximab. La acitretina es el agente de primera línea preferido. Existe evidencia que demuestra que el metotrexato es ligeramente más efectivo que la ciclosporina. Basados en los reportes de casos y series, muchos expertos consideran infliximab como la primera alternativa terapéutica, especialmente en pacientes con compromiso severo. En ese sentido, la asociación infliximab y ciclosporina es la primera alternativa para algunos médicos debido a su rápido comienzo de acción.

La tabla 2 resume algunos de los aspectos esenciales de estas drogas.

La segunda línea en adultos es adalimumab, etanercept, y terapia combinada (agentes de la primera línea más un agente biológico). Existen algunos casos que reportan el uso de tacrolimus y corticoides tópicos. Psoralen más radiación ultravioleta A (PUVA) ha demostrado ser más efectivo cuando se combina con acitretina o ciclosporina.

Tabla 2. Fármacos de primera línea para el tratamiento de la PPG

Droga	Efectividad ⁴¹	Dosis	Reacciones adversas
Retinoides (acitretina)	84%	Dosis de ataque: 0,75-1 mg/Kg/d por 7-10 días. Dosis de mantención: 0,125-0,25 mg/Kg/d.	Teratogenicidad. Síndrome de fuga capilar ⁴² . Fibrosis pulmonar
Ciclosporina	71%	2,5-5 mg/Kg/d por 2 semanas, ↓0,5mg cada 2 sem. Si hay buena respuesta. Hepatotóxico	
Infliximab		5 mg/Kg en 3 horas.	Migraña. Riesgo de infección. Empeoramiento del cuadro.

En los pacientes pediátricos, las recomendaciones como primera línea son similares a las del adulto. Se agrega acitretina en combinación con prednisona oral, y se sustituye infliximab por etanercept debido a su perfil de seguridad. Aunque en general el uso de retinoides en población pediátrica parece ser seguro^{43,44}, se debe tener especial cuidado con el riesgo teratogénico de los retinoides en adolescentes en edad fértil, además de la toxicidad esquelética. Por eso se debe ajustar el tratamiento a dosis pediátrica, que corresponde a 1 mg/Kg/día. Acitretina es más efectiva que isotretinoína, pero esta última tiene una vida media menor, por lo que es más segura⁴⁵. Algunos autores sugieren la ciclosporina como primera opción, debido a su perfil farmacológico con menos efectos adversos asociados⁴⁶. La dosis pediátrica corresponde a 1-3 mg/Kg/día, usualmente por 2 a 4 semanas. El tratamiento de segunda línea consiste en adalimumab, infliximab y fototerapia UVB. El grupo de expertos señala que es probable que, a medida que aumente la evidencia disponible, los biológicos pasen a ocupar un lugar más importante en el tratamiento de la PPG.

En las pacientes embarazadas, la primera línea está compuesta por agentes tópicos, ciclosporina, corticoides orales e infliximab. Los agentes tópicos, como corticoides o calcipotriol, deberían ser usados como primera alternativa si el compromiso no es grave. La ciclosporina es un fármaco categoría C, pero hasta la fecha no se han reportado reacciones adversas durante el embarazo a dosis de 2-3 mg/Kg^{39,47}. Como segunda línea se encuentra la fototerapia, tanto PUVA como UVB.

Terapia por períodos prolongados

Una vez estabilizado el paciente, usualmente se requiere una terapia de mantención. Existe poca información con respecto a cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para evitar los nuevos brotes de PPG, o cuáles son las consecuencias de un tratamiento a largo plazo. Umezawa et al⁴⁸ ha reportado el caso de un paciente que, al momento de escribir esta actualización, tiene 19 años, y lleva 16 años tomando retinoides orales. Su dosis media ha sido 0,22 mg/Kg por día. Hasta el momento no ha presentado efectos adversos al uso crónico de etretinato, tales como calcificación ligamentosa, hiperostosis o problemas del crecimiento. La aplicación de calcipotriol tópico desde los 12 años ha permitido el uso de una dosis menor de retinoides. Zangrilli et al⁴⁹ ha reportado el caso de una paciente con PPG severa de larga data refractaria a múltiples tratamientos, tanto convencionales como biológicos, que ha respondido bien a adalimumab. La paciente mantuvo su estado de remisión durante 18 meses con inyecciones subcutáneas semanales de 40 mg de adalimumab como monoterapia, sin presentar efectos adversos. Por último, la fototerapia

con UVB en asociación con retinoides ha demostrado ser un tratamiento coadyuvante efectivo para la mantención de los pacientes con PPG³⁹.

Agentes biológicos y otros tratamientos

TNF- α es una quimiokina proinflamatoria que tiene un rol importante en la patogénesis de la PPG y de la psoriasis vulgar. En ese sentido, ha resultado un blanco terapéutico prometedor. Los fármacos antagonistas del TNF- α actualmente aprobados son tres: infliximab, adalimumab y etanercept⁵⁰.

Infliximab es un anticuerpo quimérico anti TNF- α formado por la unión de la región constante de la inmunoglobulina humana (75% de la molécula) y la región variable de origen murino (25% de la molécula) específica para TNF- α ⁵¹. No existe ningún ensayo clínico que evalúe su efectividad en la PPG, pero existen algunos reportes⁵²⁻⁵⁸. En todos estos casos, resalta el hecho de tener un inicio de acción rápido, de lograr establecer una mejoría clínica significativa en contextos severos, y de presentar un perfil seguro de acción, sin reacciones adversas, incluso en casos especiales como el embarazo.

Etanercept es una proteína receptor de fusión del TNF- α , que actúa como un inhibidor competitivo, uniéndose a éste e impidiendo que TNF- α pueda unirse a los receptores de superficie celulares. Esposito et al⁵⁹ ha publicado una serie de 6 casos que demuestran su alta eficacia en dosis de 50 mg dos veces por semana por 24 semanas, en casos similares a los reportados por infliximab.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, que se ha sugerido como una alternativa válida frente al fracaso de infliximab, ya sea como monoterapia o asociado a acitretina^{49,60,61}.

Es importante señalar que en el último tiempo, se han reportado inducciones paradójicas de la psoriasis con el tratamiento anti TNF- α ^{50,62,63}. Los pacientes generalmente han presentado condiciones reumatológicas asociadas, como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, artritis psoriática y artritis seronegativa. La reacción adversa ha ocurrido con los 3 tipos de fármacos anti TNF- α disponibles. La patogénesis de esta reacción tendría relación con la pérdida de equilibrio entre las citocinas luego de la inhibición del TNF- α , lo que produciría un alza de las células dendríticas plasmacitoides y la subsecuente sobreproducción de interferón- α ⁶².

En la experiencia de la clínica Mayo⁵⁰, algunos pacientes pudieron controlar los síntomas y lograr la remisión de la enfermedad continuando con la terapia biológica, sin embargo, otros casos que discontinuaron el tratamiento lograron mejor resolución, por lo que se requiere más investigación al respecto.

Además de los antagonistas del TNF- α , existen reportes del uso de otros fármacos biológicos para el tratamiento de la PPG. Viguer *et al*⁶⁴ ha publicado dos casos exitosos tratados con anakinra, un antagonista del receptor de IL-1. Daudén *et al*⁶⁵ ha publicado un caso de tratamiento exitoso con ustekinumab, un anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad p40 de la interleukina 12/23. En ambos casos, los biológicos mencionados fueron eficaces como segunda línea en psoriasis refractarias a tratamiento con antagonistas del TNF- α .

Por último, cabe señalar que se han publicado otras modalidades terapéuticas exitosas. La PPG ha sido tratada con acetato de zinc⁶⁶, micofenolato mofetilo⁶⁷ y con adsorción extracorpórea de granulocitos y monocitos (AEGM)⁶⁸⁻⁷¹. La AEGM es una estrategia terapéutica de inmunomodulación extracorpórea que remueve de forma selectiva los granulocitos y monocitos activados de la sangre periférica y corrige los desbalances en los mecanismos regulatorios. Su uso original fue el tratamiento de la colitis ulcerosa, aunque en la actualidad se reconoce su utilidad en las dermatosis neutrofilicas como el pioderma gangrenoso o la enfermedad de Behçet⁶⁹. AEGM podría ser una alternativa eficaz cuando el paciente presenta insuficiencia hepática por lo que el uso de fármacos hepatotóxicos se encuentre contraindicado⁷¹, o cuando es resistente a infliximab⁶⁸.

Referencias bibliográficas

1. Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2003;295(Suppl 1): S55-59.
2. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidermological study of 104 cases. *Br J Dermatol.* 1968;80(12):771-793.
3. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are Associated with the Severe Episodic Inflammatory Skin Disease Known as Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2011;89(3):432-437.
4. Kuijpers AL, Zeeuwen PL, de Jongh GJ, van de Kerkhof PC, Alkemade HA, et al. Skin-derived antileukoproteinase (SKALP) is decreased in pustular forms of psoriasis. A clue to the pathogenesis of pustule formation? *Arch Dermatol Res.* 1996;288(11):641-647.
5. Kato Y, Yamamoto T. Increased serum levels of growth-related oncogene-alpha in patients with generalized pustular psoriasis. *Dermatology.* 2010;220(1):46-48.
6. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, Shimizu H, Terui T, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res.* 2003;295(Suppl 1):S43-S54.
7. Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *J Cutan Pathol.* 2010;37(12):1220-1229.
8. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011;365(7):620-628.
9. Dinarello C, Arend W, Sims J, Smith D, Blumberg H, et al. IL-1 family nomenclature. *Nat Immunol.* 2010;11(11):973.
10. Kumar S, McDonnell PC, Lehr R, Tiernay L, Tzimas MN, et al. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family. *J Biol Chem.* 2000;275(14):10308-10314.
11. Sugiura, K. et al. A novel IL36RN/IL1F5 homozygous nonsense mutation, p.Arg10X, in a Japanese patient with adult-onset generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 2012. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10953.x
12. Li, M. et al. IL36RN gene mutations are not associated with sporadic generalized pustular psoriasis in Chinese Patients. *Br J Dermatol.* 2012. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11195.x
13. Farroq M, Nakai H, Fujimoto A, Fujikawa H, Matsuyama A, et al. Mutation analysis of the IL36RN gene in 14 Japanese patients with generalized pustular psoriasis. *Hum Mutat.* 2013;34(1):176-183.
14. van de Veerdonk FL, Stoeckman AK, Wu G, Boeckermann AN, Azam T, et al. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(8):3001-3005.
15. Kanazawa N. Rare hereditary autoinflammatory disorders: towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways. *J Dermatol Sci.* 2012;66(3):183-189.
16. Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H, et al. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. *J Dermatol.* 2011;38(12):1125-1129.
17. Patel RV, Lebwohl M. In the clinic. Psoriasis. *Ann Intern Med.* 2011; 155(3):ITC2-1-ICT2-15.

18. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):510-518.
19. Augey, F, Renaudier P, Nicolas J-F. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 96: 669–673.
20. Maehara, L. de S. N. et al. Acute respiratory distress syndrome as a complication of generalized pustular psoriasis. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2011; 86: 579–581.
21. Bomm, L., Zimmermann, C., Souto, R., Bressan, A. & Gripp, A. Use of cyclosporin in a patient with hepatitis C and pustular psoriasis. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2011; 86: 193–195.
22. Chaves, Y. N., Cardoso, D. N., Jorge, P. F. L., Follador, I. & Oliveira, M. de F. P. de Childhood pustular psoriasis: case report. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2010; 85: 899–902.
23. Azulay-Abulafia, L., Brotas, A., Braga, A., Volta, A. C. & Gripp, A. C. Pustular psoriasis of pregnancy (impetigo herpetiformis): a report of two cases and review of the literature. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2004; 26: 153–159.
24. Kwon, H. H., Kwon, I. H. & Youn, J. I. Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? *Int. J. Dermatol.* 2012; 51: 53–58.
25. de Oliveira, S. T., Maragno, L., Arnone, M., Fonseca Takahashi, M. D. & Romiti, R. Generalized pustular psoriasis in childhood. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 349–354.
26. Griffiths, C. E. M. & Barker, J. N. W. N. Psoriasis. *Rook's Textbook of Dermatology* 1–60 (2010).at <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444317633.ch20/summary>>
27. Borges-Costa, J. et al. Clinical and laboratory features in acute generalized pustular psoriasis: a retrospective study of 34 patients. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12: 271–276.
28. Jaime, T. J., Rodrigues, B. A., Jaime, T. J., Barbo, M. L. P. & Simis, D. R. C. Psoríase de von Zumbusch. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2009; 84: 209–301.
29. Méndez, J. et al. Psoriasis pustulosa generalizada inducida por prueba de la tuberculina. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 506–12.
30. Tobin, A. M., Langan, S. M., Collins, P. & Kirby, B. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) following the use of calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment: a report of two cases. *Clinical and Experimental Dermatology* 2009; 34: 629–630.
31. Yoneda, K., Matsuoka-Shirahige, Y., Demitsu, T. & Kubota, Y. Pustular psoriasis precipitated by cytomegalovirus infection. *Br J Dermatol*; 2012. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11044.x
32. Roth, M.-M. Pregnancy dermatoses: diagnosis, management, and controversies. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12, 25–41.
33. Eren, M., Fabri, M., Krieg, T. & Eming, S. A. Pustulosis acuta generalisata with joint involvement in an HLA-A2- and HLA-B35-positive patient. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58: 1056–1058.
34. Craig, J. A. Jaundice in acute pustular psoriasis. *Br Med J.* 1974; 3: 43.
35. Cabanillas, M., Sánchez-Aguilar, D., Pérez-Becerra, E. & Toribio, J. [Generalized pustulous psoriasis and neutrophilic cholangitis]. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 557–558.
36. Abou-Samra, T. et al. Generalized pustular psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 353–356.
37. Webber, N. K., Elston, C. M. & O'Toole, E. A. Generalized pustular psoriasis and cryptogenic organizing pneumonia. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 853–854.
38. Kiricuta, I. C., el-Gammal, S., Altmeyer, P. & Beyer, H. K. Altered muscle metabolism in pustular psoriasis (Zumbusch type): demonstration by 31P magnetic resonance spectroscopy. *Dermatology (Basel)* 1993;186: 170–175.
39. Robinson, A. et al. Treatment of pustular psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 67: 279–288.
40. Shekelle, P. G., Woolf, S. H., Eccles, M. & Grimshaw, J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999; 318: 593–596.
41. Ozawa, A. et al. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J. Dermatol.* 1999; 26: 141–149.
42. Vos, L. E., Vermeer, M. H. & Pavel, S. Acitretin induces capillary leak syndrome in a patient with pustular psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56: 339–342.
43. Al-Shobaili, H. & Al-Khenaizan, S. Childhood Generalized Pustular Psoriasis: Successful Treatment with Isotretinoin. *Pediatric Dermatology* 2007; 24: 563–564.
44. Ergin, S., Ersoy-Evans, S., Sahin, S. & Ozkaya, O. Acitretin is a safe treatment option for infantile pustular psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 341–343.
45. Sbidian, E. et al. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011; 25: 28–33.
46. Nakamura, S. et al. Childhood generalized pustular psoriasis treated by preprandial ciclosporin administration: serum cytokine pattern during the course of the disease. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34: e1023–1024.
47. Hazarika, D. Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 638.
48. Umezawa, Y., Mabuch, T. & Ozawa, A. Generalized Pustular Psoriasis in a Child: Observation of Long-Term Combination Therapy with Etretnate and Calcipotriol for 16 Years. *Pediatric Dermatology* 2012; 29: 206–208.
49. Zangrilli, A., Papoutsaki, M., Talamonti, M. & Chimenti, S. Long-term efficacy of adalimumab in generalized pustular psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 185–187.
50. Shmidt, E., Wetter, D. A., Ferguson, S. B. & Pittelkow, M. R. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: The Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; doi:10.1016/j.jaad.2011.05.038
51. Herrera, E. & Habicheyn, S. [Infliximab]. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99 Suppl 4: 7–13.
52. Chandran, N. S. & Chong, W.-S. A dramatic response to a single dose of infliximab as rescue therapy in acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch associated with a neutrophilic cholangitis. *Australasian Journal of Dermatology* 2010; 51: 29–31.
53. Newland, M. R., Weinstein, A. & Kerdel, F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Int. J. Dermatol.* 2002; 41: 449–452 .
54. Schmick, K. & Grabbe, J. Recalcitrant, generalized pustular psoriasis: rapid and lasting therapeutic response to antitumour necrosis factor-alpha antibody (infliximab). *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 367.
55. Sheth, N., Greenblatt, D. T., Acland, K., Barker, J. & Teixeira, F. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with infliximab. *Clinical and Experimental Dermatology* 2009; 34: 521–522.
56. Vieira Serrão, V., Martins, A. & Lopes, M. J. P. Infliximab in recalcitrant generalized pustular arthropatic psoriasis. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 71–73.

-
57. Brenner, M. et al. Generalized pustular psoriasis induced by systemic glucocorticosteroids: four cases and recommendations for treatment. *Br. J. Dermatol.* 2009; 161: 964–966.
58. 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.
59. Esposito, M., Mazzotta, A., Casciello, C. & Chimenti, S. Etanercept at Different Dosages in the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis: A Case Series. *Dermatology* 2008; 216: 355–360.
60. Kimura, U., Kinoshita, A., Sekigawa, I., Takamori, K. & Suga, Y. Successful treatment with adalimumab in a patient with psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis. *The Journal of Dermatology* no–no 2012; .doi:10.1111/j.1346-8138.2012.01563.x
61. Gallo, E., Llamas-Velasco, M., Daudén, E. & García-Diez, A. Refractory generalized pustular psoriasis responsive to a combination of adalimumab and acitretin. *Int. J. Dermatol.* 2012; .doi:10.1111/j.1365-4632.2012.05472.x
62. Kimura, U. et al. Generalized pustular psoriasis-like eruptions induced after the first use of adalimumab in the treatment of psoriatic arthritis. *J. Dermatol.* 2012; 39: 286–287.
63. de Gannes, G. C. et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007; 143: 223–231.
64. Viguier, M., Guigue, P., Pagès, C., Smahi, A. & Bachelez, H. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with the interleukin-1-receptor antagonist Anakinra: lack of correlation with IL1RN mutations. *Ann. Intern. Med.* 2010; 153: 66–67.
65. Daudén, E., Santiago-et-Sánchez-Mateos, D., Sotomayor-López, E. & García-Diez, A. Ustekinumab: effective in a patient with severe recalcitrant generalized pustular psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163: 1346–1347.
66. Verma, S. & Thakur, B. K. Dramatic Response to Oral Zinc in a Case of Subacute form of Generalized Pustular Psoriasis. *Indian J Dermatol* 2012; 57: 323–324.
67. Ji, Y.-Z. et al. Severe generalized pustular psoriasis treated with mycophenolate mofetil. *J. Dermatol.* 2011; 38: 603–605.
68. Furusawa, K., Hasegawa, T. & Ikeda, S. Immunosuppressant and infliximab-resistant generalized pustular psoriasis successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 379–380.
69. Seishima, M., Mizutani, Y., Shibuya, Y., Nagasawa, C. & Aoki, T. Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pustular psoriasis. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 13–18.
70. Fujisawa, T. et al. Generalized Pustular Psoriasis Successfully Treated With Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2011; 15: 374–378.
71. Shukuya, R., Hasegawa, T., Niwa, Y., Okuma, K. & Ikeda, S. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for generalized pustular psoriasis. *The Journal of Dermatology* 2011; 38: 1130–1134.