

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i6.9314>

Psoriasis pustulosa generalizada

Generalized pustular psoriasis.

Simón Guzmán Bucio,¹ Alejandro García Irigoyen,² María Elisa Vega Memije³

Resumen

La psoriasis pustulosa generalizada es una enfermedad autoinflamatoria de la piel caracterizada por la aparición abrupta y generalizada, recurrente o persistente, de múltiples pústulas sobre una base eritematosa que no afectan las zonas acrales. Esto se debe a una alteración en el sistema inmunitario innato, principalmente en las vías relacionadas con la IL-36. Los síntomas incluyen fiebre y fatiga y afecta generalmente a mujeres entre 31 y 46 años. Los episodios pueden ser desencadenados por factores como medicamentos, embarazo, infecciones y desequilibrios hidroelectrolíticos. El estudio histopatológico se caracteriza por pústulas espongiiformes de Kogoj y pústulas subcórneas formadas por cúmulos de neutrófilos. El diagnóstico se basa en los criterios establecidos por la Declaración de Consenso Europeo y las Guías Japonesas. El principal diagnóstico diferencial es la pustulosis exantemática aguda generalizada, que se manifiesta como una reacción adversa grave de la piel, principalmente asociada con medicamentos. El tratamiento implica identificar los factores desencadenantes, tratar las complicaciones potencialmente mortales, iniciar tratamiento sistémico y establecer una terapia de mantenimiento una vez estabilizada la enfermedad. La mortalidad es del 4.2% y puede variar según el tratamiento prescrito.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis pustulosa generalizada; psoriasis; pustulosis exantemática aguda generalizada.

Abstract

Generalized pustular psoriasis is an autoinflammatory skin disease characterized by the abrupt and widespread, recurrent or persistent, appearance of multiple pustules on an erythematous base that respect palms and soles. This is due to a disruption in the innate immune system, mainly in the pathways involving IL-36. Symptoms include fever and fatigue, and it generally affects women between the ages of 31 and 46. Episodes can be triggered by factors such as medications, pregnancy, infections and electrolyte imbalances. The histopathological study is characterized by the presence of spongiform pustules of Kogoj and subcorneal pustules formed by the accumulation of neutrophils. The diagnosis is based on the criteria established by the European Consensus Statement and/or the Japanese Guidelines. Acute generalized exanthematous pustulosis is the main alternate differential diagnosis to exclude, which presents as a severe skin reaction, primarily associated with medications. Treatment involves identifying triggering factors, managing potentially fatal complications, initiating systemic treatment, and establishing maintenance therapy once the disease has stabilized. Mortality is 4.2% and may vary depending on the treatment prescribed.

KEYWORDS: Generalized pustular psoriasis; Psoriasis; Acute generalized exanthematous pustulosis.

¹ Médico pasante de servicio social.

² Residente de segundo año de Dermatología.

³ Médico adscrito.

División de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México.

Recibido: febrero 2023

Aceptado: febrero 2023

Correspondencia

María Elisa Vega Memije
elisavega50@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Guzmán-Bucio S, García-Irigoyen A, Vega-Memije ME. Psoriasis pustulosa generalizada. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (6): 825-836.

ANTECEDENTES

La psoriasis pustulosa generalizada, también llamada de von Zumbusch, es una enfermedad rara y autoinflamatoria de la piel caracterizada por una infiltración epidérmica de neutrófilos. Esto resulta en episodios recurrentes o persistentes de pústulas generalizadas estériles que no afectan las zonas acrales. La psoriasis pustulosa generalizada puede manifestarse con o sin psoriasis en placas y con o sin evidencia de inflamación sistémica.^{1,2}

Descrita por primera vez en 1910 por Leopold von Zumbusch,³ la psoriasis pustulosa generalizada se había considerado una variante de la psoriasis en placas, pero actualmente se postula que son afecciones distintas debido a que en la psoriasis pustulosa generalizada hay una alteración en el sistema inmunitario innato, en particular en las vías que afectan la IL-36, mientras que en la psoriasis en placas la alteración se encuentra en el sistema inmunitario adaptativo, con una afección predominante en la IL-17.⁴ Actualmente, la psoriasis pustulosa generalizada se considera la forma generalizada de las psoriasis pustulosas; sus formas localizadas son la pustulosis palmoplantar y la acrodermatitis continua de Hallopeau, que afecta principalmente zonas acrales y el aparato ungueal.^{1,5}

EPIDEMIOLOGÍA

La psoriasis pustulosa generalizada afecta generalmente a mujeres, en un 63 a 68% de los casos,^{6,7} y suele aparecer en personas de 31 a 46 años.^{8,9,10} Sólo el 1% de los casos ocurre en menores de 18 años (denominada psoriasis pustulosa generalizada juvenil), la edad promedio de manifestación en esta población es de 6 años.^{6,7,11} Las psoriasis pustulosas representan sólo un pequeño porcentaje de todos los casos de psoriasis. La psoriasis pustulosa generalizada representa el 0.8% de los casos, y la pustulosis palmoplantar junto con la acrodermatitis con-

tinua de Hallopeau representan únicamente el 0.9% de todos los casos de psoriasis.¹² En cambio, hasta el 86% de los casos de psoriasis pustulosa generalizada tienen el antecedente de padecer psoriasis en placas.¹⁰

Se desconoce la incidencia y prevalencia de la psoriasis pustulosa generalizada en México. En Francia y Suecia la incidencia es de 0.8 y 4.2 casos por millón de habitantes por año, respectivamente. La prevalencia se ha reportado de 1.8 casos por millón de habitantes por año en Francia, 38 en Suecia, 122 en Corea y la más alta es en Italia, con prevalencia de 180 casos por millón de habitantes.¹³

CLASIFICACIÓN

Las psoriasis pustulosas (**Figura 1**) incluyen las formas localizadas (pustulosis palmoplantar y acrodermatitis continua de Hallopeau) y la forma generalizada. Cuando hay una afección generalizada y daño de piel acral, del aparato ungueal o ambos se considera una forma mixta de la psoriasis pustulosa y se define por la forma predominante. También se ha propuesto el término “pustulosis primaria indiferenciada” para las dermatosis que cumplen con algunas características de las psoriasis pustulosas, pero no con todas.^{1,5} En el caso de población pediátrica, se llama psoriasis pustulosa generalizada juvenil, mientras que en el embarazo se denomina psoriasis pustulosa del embarazo o impétigo herpetiforme.^{11,14}

CAUSAS Y FISIOPATOLOGÍA

La psoriasis pustulosa generalizada es una enfermedad autoinflamatoria en la que están implicados principalmente los neutrófilos y los monocitos, así como otro tipo de células como los queratinocitos. Los mediadores inflamatorios clave en la aparición de la enfermedad son IL-36, IL-1, TNF- α e IL-17A. Se ha encontrado que las concentraciones de IL-36 α e IL-36 γ son más altas

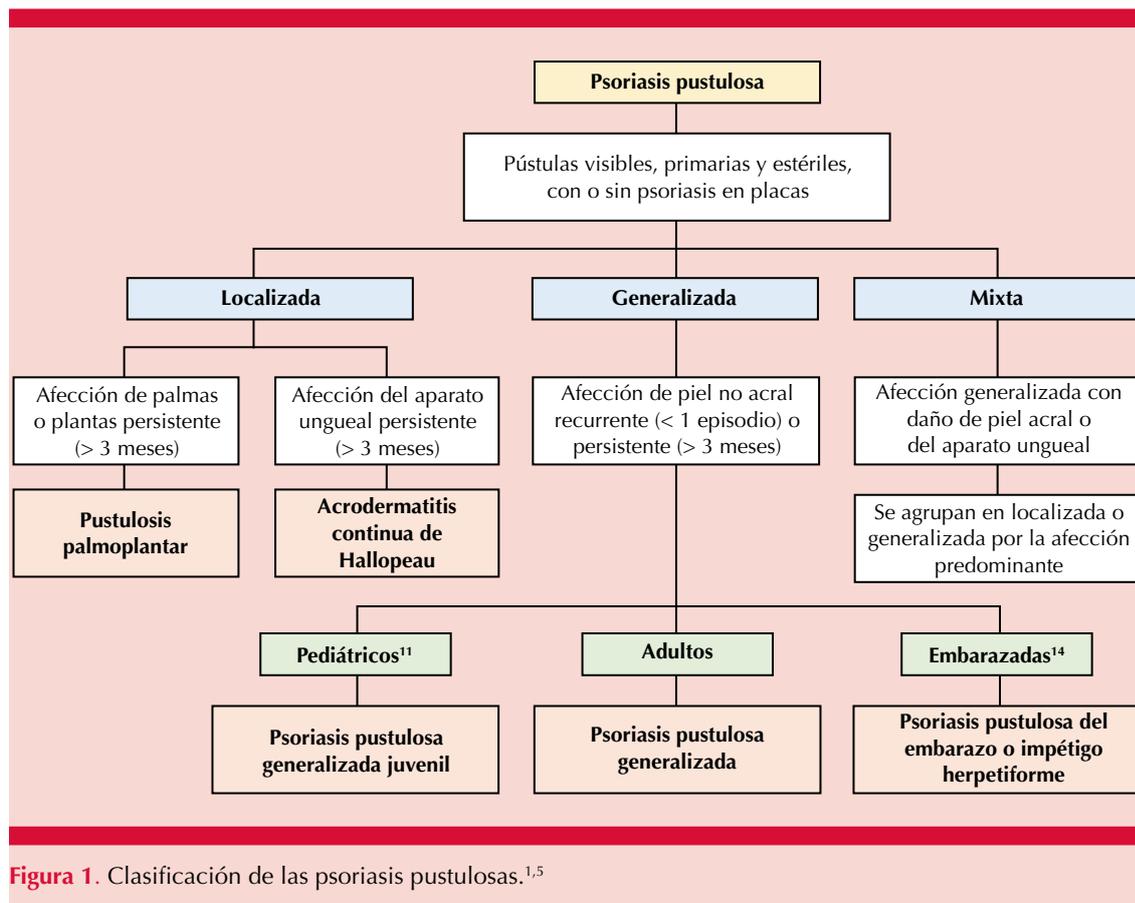


Figura 1. Clasificación de las psoriasis pustulosas.^{1,5}

en los queratinocitos cercanos a las pústulas de la psoriasis pustulosa generalizada en comparación con la psoriasis en placas o con personas sanas, por lo que se sugiere que estas citocinas pueden ser decisivas en la acumulación epidérmica de neutrófilos.¹⁵ Se han identificado mutaciones en el gen *IL36RN*, que codifica para el antagonista del receptor de la IL-36 (IL-36Ra), lo que puede desregular el sistema inmunitario innato y alterar la actividad de la IL-36 α y la IL-36 γ .^{16,17} Los pacientes con mutaciones recesivas en el gen *IL36RN* y psoriasis pustulosa generalizada tienden a padecer con menor frecuencia psoriasis en placas concomitante y a tener con mayor frecuencia datos de inflamación sistémica.¹⁷ En general, las mutaciones en el gen *IL36RN*

se encuentran en alrededor del 24% de los pacientes con psoriasis pustulosa generalizada. Otras mutaciones menos frecuentes asociadas con esta enfermedad se encuentran en los genes: *CARD14*, *AP1S3*, *TNIP1*, *SERPINA3* e *IL1RN*.¹⁸

FACTORES DESENCADENANTES

Los episodios de psoriasis pustulosa generalizada pueden estar relacionados con algún factor desencadenante o sobrevenir sin ningún factor evidente. Los factores más comunes asociados con esta enfermedad son los medicamentos, el embarazo (psoriasis pustulosa del embarazo), las infecciones y los desequilibrios hidroelectrolíticos.¹⁹ Estos factores se resumen en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Factores desencadenantes de la psoriasis pustulosa generalizada

Medicamentos
<i>Retiro de medicamentos</i>
Corticosteroides ⁹
Metotrexato ¹⁰
Ciclosporina ²⁰
Agentes biológicos ¹⁰
Acitretina ^{10,*}
<i>Vacuna contra COVID-19²¹⁻²⁷</i>
ARNm
Vector viral
Virus inactivado
Embarazo (psoriasis pustulosa del embarazo)^{28,29}
Infecciones
Infección de vías respiratorias altas ¹⁰
Amigdalitis ¹⁰
Erisipela ¹⁰
Infección por el virus SARS-CoV-2 ^{30,31,32}
Infección por el virus de la varicela zoster ¹⁹
Infección por el virus de Epstein-Barr ¹⁹
Desequilibrios hidroelectrolíticos
Hipocalcemia ^{19,33}

* No disponible en México.

Medicamentos

El retiro de los inmunosupresores puede desencadenar la aparición de la psoriasis pustulosa generalizada. Aproximadamente la mitad de los casos de psoriasis pustulosa generalizada tienen el antecedente de tratamiento con corticosteroides, de los cuales el 83% son pacientes con psoriasis que recibieron corticosteroides vía parenteral o vía oral, y la temporalidad entre la suspensión y la aparición del episodio de psoriasis pustulosa generalizada es de alrededor de una semana y un mes.⁹ Incluso, la reducción de la dosis de corticosteroides en la psoriasis pustulosa generalizada puede originar que el cuadro clínico aparezca nuevamente.³⁴ La suspensión de otros medicamentos como el metotrexato, la ciclosporina, los agentes biológicos y la acitretina también se han relacionado con la aparición de episodios de psoriasis pustulosa generalizada.^{10,20} Asimismo, se ha observado que la administración de las vacunas contra COVID-19 de ARNm, de vector viral, y de virus

inactivados han provocado la aparición de episodios de psoriasis pustulosa generalizada.²¹⁻²⁷

El principal diagnóstico diferencial de la psoriasis pustulosa generalizada es la pustulosis exantemática aguda generalizada, una reacción adversa grave de la piel,³⁵ asociada principalmente con la administración de medicamentos en el mes previo hasta en un 90% de los casos.^{36,37} Los fármacos más asociados con la pustulosis exantemática aguda generalizada son la pristamicina (no disponible en México), la ampicilina/amoxicilina, las quinolonas, la hidroxicloroquina, las sulfonamidas, la terbinafina, el diltiazem y otros como el ketoconazol y el fluconazol.^{35,36}

Embarazo (psoriasis pustulosa del embarazo)

La psoriasis pustulosa del embarazo o impétigo herpetiforme es una enfermedad infrecuente y grave que ocurre generalmente en el tercer trimestre del embarazo y se alivia hacia el término del mismo.¹⁴ A pesar de que su causa se desconoce, se cree que puede ser el resultado de los cambios hormonales durante el embarazo.³⁸ En términos clínicos e histopatológicos se parece a la psoriasis pustulosa generalizada, por lo que se debate si son la misma enfermedad o si son afecciones distintas.^{28,29} Es fundamental establecer el diagnóstico temprano de la psoriasis pustulosa del embarazo, debido a las complicaciones que pueden ser potencialmente mortales para la madre y para el feto, como la insuficiencia placentaria, las alteraciones hidroelectrolíticas, la restricción del crecimiento intrauterino, la ruptura prematura de membranas e incluso la muerte fetal.²⁹

Infecciones

El antecedente de infecciones se encuentra en un 10% de los casos de psoriasis pustulosa generalizada, las infecciones de las vías respiratorias altas son las más comunes. También se han reportado casos de amigdalitis y erisipela como factores

desencadenantes.¹⁰ Recientemente, la infección por el virus SARS-CoV-2 se ha relacionado con la aparición de episodios de psoriasis pustulosa generalizada.^{30,31,32} Otras infecciones que pueden estar implicadas son las causadas por el virus de la varicela zoster y el virus de Epstein-Barr.¹⁹

Desequilibrios hidroelectrolíticos

Por último, aunque es menos frecuente, la hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo también puede ser un factor que provoque la aparición de episodios de psoriasis pustulosa generalizada.^{19,33}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y HALLAZGOS DE LABORATORIO

La psoriasis pustulosa generalizada es una dermatosis generalizada que no afecta zonas acrales, caracterizada por la aparición abrupta de múltiples pústulas estériles (primarias) de 2 a 3 mm sobre una base eritematosa (**Figura 2A**), que pueden confluir y formar “lagos de pus” (**Figura 2B**).³⁹ Hasta la mitad de los casos de

psoriasis pustulosa generalizada pueden tener manifestaciones concomitantes de psoriasis en placas.⁸ Sin embargo, es conveniente tener en cuenta que las pústulas que sólo se encuentran en las placas psoriásicas no se consideran psoriasis pustulosa generalizada. Las pústulas en esta enfermedad son generalmente estériles, por lo que se descartan las secundarias como las causadas por impétigo o en eccema dishidrótico sobreinfectado.¹ Los síntomas acompañantes comunes incluyen fiebre, fatiga y otros síntomas asociados con las pústulas, como dolor y prurito.^{5,9,39} En las mucosas puede aparecer lengua geográfica, conjuntivitis e incluso uveítis.³⁹ El alivio de las pústulas ocurre en promedio entre 9 y 16 días posteriores a su inicio, pero puede variar según el tratamiento.^{9,10} Las comorbilidades encontradas con más frecuencia en la psoriasis pustulosa generalizada, incluso en comparación con la psoriasis en placas y la población en general, son, en orden de frecuencia (mayor a menor): hiperlipidemia, diabetes tipo 2, artritis psoriásica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ansiedad, depresión, obesidad y enfermedad renal crónica.^{6,7}



Figura 2. Psoriasis pustulosa generalizada con múltiples pústulas de 2 a 3 mm sobre una base eritematosa que tienden a confluir (A) y forman “lagos de pus” (B).

En los estudios de laboratorio pueden encontrarse datos de inflamación sistémica, como aumento de la proteína C reactiva en el 90% de los casos, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en el 50-100% de los casos y leucocitosis en el 51-70% de los casos. Otros hallazgos incluyen hipoalbuminemia en el 64% de los casos, hipocalcemia en el 40% de los casos, hiperlipidemia en el 19% de los casos, y alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en el 12-16% de los casos.^{9,10}

HISTOPATOLOGÍA

Para confirmar el diagnóstico de psoriasis pustulosa generalizada es necesario realizar un estudio histopatológico, caracterizado por pústulas espongiiformes de Kogoj (**Figura 3**) y pústulas subcórneas formadas por cúmulos de neutrófilos. También pueden observarse cambios psoriasiformes, como paraqueratosis, acantosis, hiperqueratosis, crestas interpapilares alargadas, disminución del grosor del estrato granuloso, edema y dilatación de los capilares en la dermis papilar. Asimismo, pueden observarse microabscesos de Munro y un infiltrado perivascular compuesto por células mononucleares en la dermis superficial.⁴⁰ El edema papilar y el infiltrado perivascular están más marcados en la psoriasis pustulosa generalizada que en la psoriasis en placas.⁴¹ Para descartar un diagnóstico de psoriasis pustulosa generalizada y favorecer el de pustulosis exantemática aguda generalizada, deben buscarse hallazgos como queratinocitos necróticos, eosinófilos dentro de las pústulas, un infiltrado mixto perivascular e intersticial en la dermis media y la ausencia de capilares dilatados o tortuosos.⁴²

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la psoriasis pustulosa generalizada se basa en criterios clínicos, de laboratorio e histopatológicos establecidos por el *European Consensus Statement* de 2017 y las *Japanese*

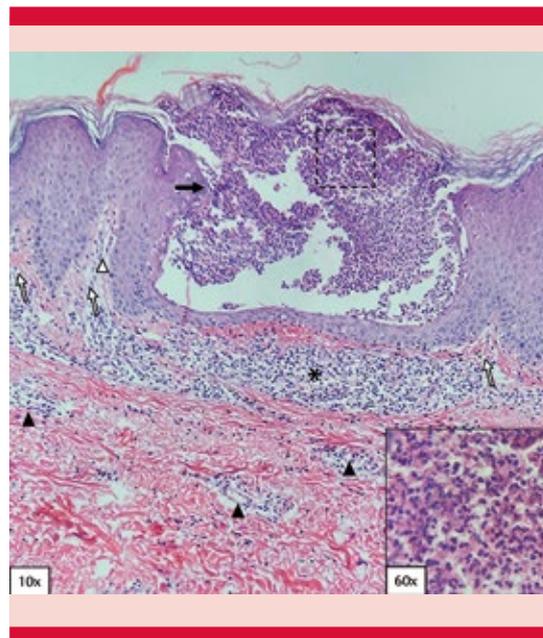


Figura 3. Corte histológico de piel teñido con H&E a 10x con psoriasis pustulosa generalizada. Se observa una pústula espongiiforme de Kogoj (flecha negra), compuesta por cúmulos de neutrófilos (aumento a 60x), edema papilar (flechas blancas), dilatación de capilares en la dermis papilar (punta de flecha blanca), infiltrado perivascular (puntas de flecha negras) e intersticial (asterisco) en dermis superficial de predominio linfocítico.

Guidelines de 2018.^{1,43} El **Cuadro 2** muestra los criterios diagnósticos de ambas organizaciones. Mientras que el *European Consensus Statement* exige cumplir todos los criterios para el diagnóstico, las *Japanese Guidelines* permiten llegar a un diagnóstico probable si se cumplen los criterios 2 y 3, y a un diagnóstico definitivo si se cumplen todos. Esto se debe a que, en el caso de un primer episodio, es necesario descartar las dermatosis que comparten numerosas manifestaciones clínicas, de laboratorio e histopatológicas con la psoriasis pustulosa generalizada.⁴³

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La psoriasis pustulosa generalizada es una enfermedad caracterizada por la aparición abrupta

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de la psoriasis pustulosa generalizada

<i>European Consensus Statement (2017)</i> ¹	<i>Japanese Guidelines (2018)</i> ⁴³				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pústulas primarias* y estériles, visibles a simple vista en piel no acral (se excluyen los casos en los que las pústulas se limitan a las placas psoriásicas); 2. Con o sin evidencia de inflamación sistémica; 3. Con o sin psoriasis en placas; 4. Que sean recurrentes (más de un episodio) o persistentes (más de 3 meses) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas sistémicos (fiebre y fatiga); 2. Eritema generalizado o extenso, acompañado de múltiples pústulas estériles, que pueden confluir y formar lagos de pus; 3. Pústulas subcórneas neutrofílicas en el estudio histopatológico (pústulas espongiiformes de Kogoj); 4. Que las características clínicas e histopatológicas sean recurrentes. 				
	<table border="0"> <tr> <td>Diagnóstico definitivo</td> <td>Todos los criterios</td> </tr> <tr> <td>Diagnóstico probable</td> <td>Los criterios 2 y 3</td> </tr> </table>	Diagnóstico definitivo	Todos los criterios	Diagnóstico probable	Los criterios 2 y 3
Diagnóstico definitivo	Todos los criterios				
Diagnóstico probable	Los criterios 2 y 3				

* Se excluyen las pústulas secundarias como las causadas por impétigo o en eccema dishidrótico sobreinfectado.

de pústulas estériles en la piel, por lo que es sustancial realizar un diagnóstico diferencial con otras dermatosis que también pueden tener manifestaciones similares, como la pustulosis exantemática aguda generalizada y la dermatosis pustulosa subcórnea (de Sneddon-Wilkinson). Estas afecciones comparten múltiples características clínicas con la psoriasis pustulosa generalizada, por lo que es relevante investigar cuidadosamente los antecedentes médicos del paciente, realizar estudios de laboratorio y un estudio histopatológico para determinar el diagnóstico correcto.⁴⁴

TRATAMIENTO

La psoriasis pustulosa generalizada es una enfermedad infrecuente, por lo que existe información limitada sobre su tratamiento. Sin embargo, se han desarrollado guías para su manejo. En Estados Unidos la *National Psoriasis Foundation Medical Board* en 2012 desarrolló una guía para el tratamiento de las psoriasis pustulosas, con un apartado específico de la psoriasis pustulosa generalizada (**Cuadro 3**), con recomendaciones para adultos, población pediátrica y embarazadas.⁴⁵ Posteriormente, se publicaron las *Japanese Guidelines* en 2018, con recomendaciones para tratar las manifestaciones cutáneas, extracutáneas y articulares.⁴³

El tratamiento de la psoriasis pustulosa generalizada para adultos en su fase aguda se enfoca en el deterioro cutáneo y extracutáneo. En primer lugar se identifican posibles medicamentos o factores desencadenantes del episodio para evitar la progresión y las recidivas. Es necesario comenzar tratamiento sistémico debido al riesgo de complicaciones cardiorrespiratorias potencialmente mortales. Deben vigilarse los signos vitales, la ganancia de peso (edema), el gasto urinario y, en caso de afección cardiovascular, deben indicarse tratamientos específicos. En caso de afección respiratoria, como síndrome de insuficiencia respiratoria (SDRA) o síndrome de fuga capilar, deben realizarse estudios de imagen, de laboratorio generales y gasometría arterial. También deben descartarse infecciones y considerar si se trata de un caso de SDRA o síndrome de fuga capilar inducido por metotrexato o retinoides. Igualmente, debe evaluarse la administración de corticosteroides para tratar la afección respiratoria.⁴³ Los fármacos de primera línea para el tratamiento del daño cutáneo son la acitretina, la ciclosporina, el metotrexato y el infliximab. Aunque en México el único retinoide vía oral disponible es la isotretinoína, por lo que puede administrarse de forma alternativa a la acitretina, además, tiene una vida media más corta. Para tratar casos agudos y severos se prefieren la ciclosporina o infliximab por iniciar su efecto

Cuadro 3. Recomendaciones del tratamiento de la psoriasis pustulosa generalizada por la *National Psoriasis Foundation Medical Board* (2012)

	Psoriasis pustulosa generalizada (adultos)	Psoriasis pustulosa generalizada juvenil	Psoriasis pustulosa del embarazo
Primera línea	Isotretinoína ^a Ciclosporina ^b Metotrexato Infliximab ^b	Isotretinoína ^{a,f} Ciclosporina Metotrexato Etanercept	Ciclosporina Infliximab Prednisona vía oral Corticosteroides tópicos ^d Calcipotriol tópico ^d
Segunda línea	Adalimumab Etanercept PUVA ^c Corticosteroides tópicos ^d Calcipotriol tópico ^d Tacrolimus tópico ^d	Adalimumab Infliximab NB-UVB ^e	PUVA NB-UVB

^a La acitretina es el fármaco de elección, pero no está disponible en México. De forma alternativa se administra isotretinoína por su vida media más corta.

^b En casos agudos y severos por iniciar su efecto más rápido.

^c Mayor eficacia en combinación con acitretina o ciclosporina.

^d Para afección localizada o en combinación con otro fármaco.

^e Después de haber estabilizado la enfermedad con otro fármaco.

^f En casos agudos puede combinarse con prednisona vía oral.

NB-UVB: fototerapia UVB de banda estrecha.

más rápido. En caso de respuesta insuficiente, pueden prescribirse opciones de segunda línea, como adalimumab, etanercept, fototerapia con PUVA y tratamiento tópico con corticosteroides, calcipotriol o tacrolimus, ya sea para tratar la afección localizada o en combinación con otros agentes.⁴⁵ El metotrexato también puede considerarse en caso de mala respuesta a retinoides orales o a la ciclosporina, o en pacientes con manifestaciones articulares severas. La fototerapia con PUVA también puede ser una opción de tratamiento, aunque se considera de segunda línea, reservado para casos con enfermedad estable, en pacientes con mala respuesta o en caso de alguna contraindicación a otros tratamientos de primera línea.^{43,45}

La psoriasis pustulosa generalizada juvenil es una enfermedad muy poco común, por lo que la evidencia del tratamiento se limita a series de casos. Sin embargo, los regímenes recomendados son similares a los administrados en adultos. En

esta población, el agente biológico de primera línea es el etanercept, mientras que el infliximab y el adalimumab se consideran alternativas de segunda línea. De segunda línea también se recomienda la fototerapia UVB de banda estrecha (NB-UVB).^{45,46}

Para el tratamiento de la psoriasis pustulosa del embarazo se recomiendan de primera línea corticosteroides vía oral con prednisona o prednisolona. En casos severos, se recomiendan la ciclosporina y el infliximab. Para tratar manifestaciones cutáneas localizadas, se recomienda manejo tópico con corticosteroides o calcipotriol. Como segunda línea, puede considerarse la fototerapia con PUVA o NB-UVB.^{45,47} Además, debe realizarse monitoreo materno-fetal debido al riesgo de posibles complicaciones mortales para ambos.⁴⁷

A causa de las limitaciones en el manejo de la psoriasis pustulosa generalizada, actualmente

se investigan nuevas opciones terapéuticas que incluyen agentes biológicos con mecanismos de acción diferentes. Estos agentes buscan alcanzar un alivio más rápido de las manifestaciones y prevenir la aparición de nuevos episodios.⁴⁸ En Japón ya se han aprobado algunos agentes biológicos, como los que se dirigen contra la IL-17 (secukinumab, ixekizumab y brodalumab) y contra la IL-23 (risankizumab y guselkumab).⁴⁹ En Estados Unidos y en Japón recientemente se aprobó un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la IL-36 (spesolimab) para el tratamiento de los episodios de psoriasis pustulosa generalizada.⁵⁰

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes tienen uno o ningún episodio en los años subsecuentes con afectación de más del 30% de la superficie corporal, mientras que otros padecen entre 2 y 5 episodios y algunos tienen hasta más de 5 episodios por año. No obstante, es común que las manifestaciones cutáneas, aunque leves, sean persistentes o recurrentes, especialmente cuando se reducen los esquemas de tratamiento o al exponerse a algún factor desencadenante. Hay pacientes en quienes, a pesar del tratamiento, no se logra el alivio completo de las manifestaciones cutáneas.⁵¹

La mortalidad en pacientes hospitalizados con psoriasis pustulosa generalizada se ha informado en un 4.2%. Los pacientes que reciben tratamiento biológico tienen una mortalidad más baja, del 1%, en comparación con los que reciben tratamiento vía oral (retinoides, ciclosporina o metotrexato) con mortalidad del 3.7%, y aquellos que reciben solamente corticosteroides vía oral, con mortalidad del 9.1%.⁵²

CONCLUSIONES

La psoriasis pustulosa generalizada es una enfermedad rara que requiere una evaluación

exhaustiva para identificar los factores desencadenantes y comorbilidades asociadas. La revisión detallada de los hallazgos clínicos e histopatológicos es decisiva para descartar otros diagnósticos y poder iniciar un tratamiento adecuado de las manifestaciones cutáneas y sistémicas.

REFERENCIAS

1. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1792-1799. doi: 10.1111/jdv.14386.
2. Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. *Br J Dermatol* 2018; 178: 614-618. doi: 10.1111/bjd.16232.
3. Zumbusch LR. Psoriasis und pustulöses Exanthem. *Arch f Dermat* 1909; 99: 335-346. doi: 10.1007/BF01910970.
4. Bachelez H, Barker J, Burden AD, Navarini AA, Krueger JG. Generalized pustular psoriasis is a disease distinct from psoriasis vulgaris: evidence and expert opinion. *Expert Rev of Clin Immunol* 2022; 18: 1033-1047. doi: 10.1080/1744666X.2022.2116003.
5. Bachelez H. Pustular psoriasis: The dawn of a new era. *Acta Derm Venerol* 2020; 100: 87-93. doi: 10.2340/00015555-3388.
6. Crowley J, Golembesky AK, Kotowsky N, Gao R, et al. Clinical characteristics and healthcare resource utilization in patients with generalized pustular psoriasis: Real-world evidence from a large claims-based dataset. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis* 2021; 6: 151-158. doi: 10.1177/24755303211021786.
7. Sobell JM, Gao R, Golembesky AK, Kotowsky N, et al. Healthcare resource utilization and baseline characteristics of patients with generalized pustular psoriasis: real-world results from a large US database of multiple commercial medical insurers. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis* 2021; 6: 143-150. doi: 10.1177/24755303211021779.
8. Twelves S, Mostafa A, Dand N, Burri E, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1021-1026. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.038.
9. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, et al. 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; 53: 676-684. doi: 10.1111/ijd.12070.
10. Zheng J, Chen W, Gao Y, Chen F, et al. Clinical analysis of generalized pustular psoriasis in Chinese patients: A retrospective study of 110 patients. *J Dermatol* 2021; 48: 1336-1342. doi: 10.1111/1346-8138.15958.

11. Lau B-W, Lim D-Z, Capon F, Barker JN, Choon S-E. Juvenile generalized pustular psoriasis is a chronic recalcitrant disease: an analysis of 27 patients seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2017; 56: 392-399. doi: 10.1111/ijd.13489.
12. Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H, Japanese Society For Psoriasis Research. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008: Epidemiology study of psoriasis of Japan. *J Dermatol* 2011; 38: 1125-1129. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01145.x.
13. Löfvendahl S, Norlin JM, Schmitt-Egenolf M. Prevalence and incidence of generalized pustular psoriasis in Sweden: a population-based register study*. *Br J Dermatol* 2022; 186: 970-976. doi: 10.1111/bjd.20966.
14. Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE. Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health* 2018; 10: 109-115. doi: 10.2147/ijwh.s125784.
15. Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 109-120. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.056.
16. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, 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: 432-437. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.07.022.
17. Hussain S, Berki DM, Choon S-E, Burden AD, et al. *IL36RN* mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1067-1070.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.043.
18. Uppala R, Tsoi LC, Harms PW, Wang B, et al. "Autoinflammatory psoriasis"—genetics and biology of pustular psoriasis. *Cell Mol Immunol* 2021; 18: 307-317. doi: 10.1038/s41423-020-0519-3.
19. Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis - a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Exp Dermatol* 2018; 27: 1067-1077. doi: 10.1111/exd.13699.
20. Georgala S, Koumantaki E, Rallis E, Papadavid E. Generalized pustular psoriasis developing during withdrawal of short-term cyclosporin therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1057-1058. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03503.x.
21. Durmaz I, Turkmen D, Altunisik N, Toplu SA. Exacerbations of generalized pustular psoriasis, palmoplantar psoriasis, and psoriasis vulgaris after mRNA COVID-19 vaccine: A report of three cases. *Dermatol Ther* 2022; 35: e15331. doi:10.1111/dth.15331.
22. Yatsuzuka K, Murakami M, Kuroo Y, Fukui M, et al. Flare-up of generalized pustular psoriasis combined with systemic capillary leak syndrome after coronavirus disease 2019 mRNA vaccination. *J Dermatol* 2022; 49: 454-458. doi: 10.1111/1346-8138.16271.
23. Tachibana K, Kawakami Y, Tokuda M, Sato S, et al. Flare-up of generalized pustular psoriasis following Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: Two cases without mutations of *IL36RN* and *CARD14* genes. *J Dermatol* 2022; 49: e393-e394. doi: 10.1111/1346-8138.16442.
24. Pavia G, Gargiulo L, Spinelli F, Avagliano J, et al. Generalized pustular psoriasis flare in a patient affected by plaque psoriasis after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine, successfully treated with risankizumab. *Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: e497-e594. doi:10.1111/jdv.18032.
25. Perna D, Jones J, Schadt CR. Acute generalized pustular psoriasis exacerbated by the COVID-19 vaccine. *JAAD Case Rep* 2021; 17: 1-3. doi: 10.1016/j.jidcr.2021.08.035.
26. Elamin S, Hinds F, Tolland J. De novo generalized pustular psoriasis following Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine. *Clin Exp Dermatol* 2022; 47: 153-155. doi: 10.1111/ced.14895.
27. Onsun N, Kaya G, Işık BG, Güneş B. A generalized pustular psoriasis flare after CoronaVac COVID-19 vaccination: Case report. *Health Promot Perspect* 2021; 11: 261-262. doi: 10.34172/hpp.2021.32.
28. Impetigo herpeticiformis followed by generalized pustular psoriasis: more evidence of same disease entity. *Int J Dermatol* 2003; 42: 754-755. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01998.x.
29. Namazi N, Dadkhahfar S. Impetigo herpeticiformis: Review of pathogenesis, complication, and treatment. *Dermatol Res Pract* 2018; 2018: 1-4. doi: 10.1155/2018/5801280.
30. Samotij D, Gawron E, Szczech J, Ostańska E, Reich A. Acrodermatitis continua of Hallopeau evolving into generalized pustular psoriasis following COVID-19: A case report of a successful treatment with infliximab in combination with acitretin. *Biologics* 2021; 15: 107-113. doi: 10.2147/BTT.S302164.
31. Shahidi Dadras M, Diab R, Ahadi M, Abdollahimajd F. Generalized pustular psoriasis following COVID-19. *Dermatol Ther* 2021; 34: e14595. doi: 10.1111/dth.14595.
32. Shakoei S, Ghanadan A, Hamzelou S. Pustular psoriasis exacerbated by COVID-19 in a patient with the history of psoriasis. *Dermatol Ther* 2020; 33: e14462. doi: 10.1111/dth.14462.
33. Guerreiro de Moura CAG, de Assis LH, Góes P, Rosa F, et al. A case of acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch triggered by hypocalcemia. *Case Rep Dermatol* 2015; 7: 345-351. doi: 10.1159/000442380.
34. Westphal DC, Schettini APM, Souza PP de, Castiel J, et al. Generalized pustular psoriasis induced by systemic steroid dose reduction. *An Bras Dermatol* 2016; 91: 664-666. doi: 10.1590/abd1806-4841.20163804.
35. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 843-848. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.017.
36. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007; 157: 989-996. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x.

37. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: Pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *IJMS* 2016; 17: 1214. doi: 10.3390/ijms17081214.
38. Kondo RN, Araújo FM, Pereira AM, Lopes VCH, Martins LMM. Pustular psoriasis of pregnancy (Impetigo herpetiformis) - case report. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 186-189. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132134.
39. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Clarey D, et al. Generalized pustular psoriasis: A review of the pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Cutis* 2022; 110: 12-25. doi: 10.12788/cutis.0579.
40. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis (Auckl)* 2019; 9: 37-42. doi: 10.2147/PTT.S181808.
41. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, Shimizu 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; 295: S43-S54. doi: 10.1007/s00403-002-0371-6.
42. 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: 1220-1229. doi: 10.1111/j.1600-0560.2010.01612.x.
43. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol* 2018; 45: 1235-1270. doi: 10.1111/1346-8138.14523.
44. Fujita H, Gooderham M, Romiti R. Diagnosis of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2022; 23: 31-38. doi: 10.1007/s40257-021-00652-1.
45. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, et al. Treatment of pustular psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 279-288. doi: 10.1016/j.jaad.2011.01.032.
46. Huang Y-W, Tsai T-F. Pharmacological management of pediatric pustular psoriasis. *Pediatr Drugs* 2020; 22: 265-277. doi: 10.1007/s40272-020-00383-6.
47. Himeles JR, Pomeranz MK. Recognizing, Diagnosing, and Managing Pregnancy Dermatoses. *Obstet Gynecol* 2022; 140: 679-695. doi: 10.1097/aog.0000000000004938.
48. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15: 907-919. doi: 10.1080/1744666X.2019.1648209.
49. Komine M, Morita A. Generalized pustular psoriasis: current management status and unmet medical needs in Japan. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17: 1015-1027. doi: 10.1080/1744666X.2021.1961580.
50. Blair HA. Spesolimab: First Approval. *Drugs* 2022; 82: 1681-1686. doi: 10.1007/s40265-022-01801-4.
51. Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical course and characteristics of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2022; 23: 21-29. doi: 10.1007/s40257-021-00654-z.
52. Miyachi H, Konishi T, Kumazawa R, Matsui H, et al. Treatments and outcomes of generalized pustular psoriasis: A cohort of 1516 patients in a nationwide inpatient database in Japan. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86: 1266-1274. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.008.

EVALUACIÓN

1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la psoriasis pustulosa generalizada es correcta?
 - a) es una enfermedad frecuente con predominio de alteraciones en la inmunidad adaptativa
 - b) es una enfermedad frecuente con predominio de alteraciones en la inmunidad innata
 - c) es una enfermedad infrecuente con predominio de alteraciones en la inmunidad adaptativa
 - d) es una enfermedad infrecuente con predominio de alteraciones en la inmunidad innata
2. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre los pacientes con psoriasis pustulosa generalizada es correcta?
 - a) todos tienen el antecedente de psoriasis en placas
 - b) la mayoría tiene el antecedente de psoriasis en placas
 - c) todos tienen el antecedente de psoriasis en gotas
 - d) ninguno tiene el antecedente de padecer psoriasis
3. Son factores desencadenantes de la psoriasis pustulosa generalizada:

- a) suspensión de corticosteroides y administración de carbamazepina
 - b) suspensión de corticosteroides e infección de vías respiratorias altas
 - c) suspensión de ciclosporina y administración de diltiazem
 - d) suspensión de ciclosporina e infección de vías urinarias
4. ¿Cuál de las siguientes es una manifestación común de la psoriasis pustulosa generalizada?
- a) múltiples pústulas que pueden confluir y formar lagos de pus
 - b) múltiples pústulas localizadas únicamente en placas psoriásicas
 - c) múltiples pústulas localizadas en zonas acrales
 - d) múltiples pústulas localizadas en el aparato ungueal
5. Son hallazgos de laboratorio de la psoriasis pustulosa generalizada:
- a) proteína C reactiva elevada, hipoalbuminemia e hipernatremia
 - b) proteína C reactiva elevada, hipoalbuminemia e hipercalcemia
 - c) proteína C reactiva elevada, leucocitosis e hipocalcemia
 - d) proteína C reactiva elevada, leucocitosis e hipernatremia
6. Son hallazgos histopatológicos típicos de la psoriasis pustulosa generalizada:
- a) pústulas de Kogoj, microabscesos de Munro y edema papilar
 - b) pústulas de Kogoj, microabscesos de Munro y queratinocitos necróticos
 - c) ampolla intraepidérmica, infiltrado perivascular de predominio mononuclear y edema papilar
 - d) ampolla intraepidérmica, infiltrado perivascular de predominio mononuclear y queratinocitos necróticos
7. ¿Cuál de los siguientes es un manejo apropiado para un adulto con un episodio de psoriasis pustulosa generalizada?
- a) identificar factores desencadenantes e iniciar tratamiento sistémico sólo si hay complicaciones renales
 - b) identificar factores desencadenantes, identificar complicaciones cardiorespiratorias e iniciar tratamiento tópico
 - c) identificar factores desencadenantes, identificar complicaciones cardiorespiratorias e iniciar tratamiento sistémico
 - d) identificar factores desencadenantes e iniciar sólo tratamiento analgésico
8. ¿Cuál de los siguientes medicamentos se recomienda para casos agudos y severos de psoriasis pustulosa generalizada en adultos?
- a) isotretinoína
 - b) metotrexato
 - c) ciclosporina
 - d) tacrolimus
9. Forma parte del tratamiento de la psoriasis pustulosa del embarazo (impétigo herpetiforme):
- a) isotretinoína
 - b) quinolonas
 - c) metotrexato
 - d) prednisona
10. Son características de los episodios de la psoriasis pustulosa generalizada:
- a) recurrentes o persistentes y suelen aparecer uno o ningún episodio por año
 - b) de alivio espontáneo y suele aparecer uno o ningún episodio por año
 - c) de alivio espontáneo y suelen aparecer hasta más de 5 veces por año
 - d) de alivio espontáneo y suelen ser un episodio único