

Psoríase pustulosa generalizada - perspectivas atuais e desafios futuros

Generalized pustular psoriasis - current perspectives and future challenges

Psoriasis pustular generalizada: perspectivas actuales y retos futuros

DOI:10.34119/bjhrv7n2-361

Originals received: 03/15/2024

Acceptance for publication: 04/01/2024

Mariane de Castro Michielin

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic
Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Leme
Endereço: Leme, São Paulo, Brasil
E-mail: marianemichielin@gmail.com

Juliane Montoril Dantas Marçal

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Maurício de Nassau
Instituição: Hospital Esperança Olinda
Endereço: Olinda, Pernambuco, Brasil
E-mail: julianemdmarcal@hotmail.com

Gabriela Peron Teixeira

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP)
Instituição: R1 de Medicina de Família e Comunidade pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) na Estratégia de Saúde da Família (ESF) Manoel Corrêa
Endereço: Cabo Frio, Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: gabrielaperont@gmail.com

Gisele Maria Pires Bezerra de Carvalho

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Maurício de Nassau
Instituição: Hospital Regional de Palmares (HRP)
Endereço: Palmares, Pernambuco, Brasil
E-mail: giselepirescarvalho@hotmail.com

Mariana Holland

Graduanda de Medicina
Instituição: Centro Universitário Barão de Mauá
Endereço: Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil
E-mail: mari_holland@hotmail.com

RESUMO

A psoríase pustulosa generalizada (PPG) é uma forma rara e grave de psoríase, uma doença autoimune que afeta a pele. Ela é caracterizada por pústulas estéreis dolorosas, inflamação sistêmica e pode levar a complicações graves, como sepse e insuficiência cardiovascular. A doença apresenta uma ampla variedade de sintomas cutâneos e sistêmicos, tornando o diagnóstico desafiador. A etiologia da PPG ainda não é totalmente compreendida, mas há evidências de uma interação complexa entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. O diagnóstico é baseado na correlação clínica, histopatologia e exames laboratoriais, com

destaque para a biópsia da lesão. O tratamento da PPG é complexo e pode envolver agentes tópicos, sistêmicos e biológicos. Corticosteróides tópicos são comumente usados para lesões localizadas, enquanto retinóides e imunossuppressores sistêmicos podem ser necessários em casos mais graves. Os agentes biológicos, como inibidores de citocinas, emergiram como uma opção promissora, embora mais estudos sejam necessários para avaliar sua eficácia e segurança. O manejo da PPG deve ser individualizado, levando em consideração a gravidade da doença e a resposta do paciente ao tratamento. Apesar dos avanços recentes, ainda há uma necessidade de mais pesquisa para melhorar o entendimento e o tratamento dessa condição rara e grave.

Palavras-chave: psoríase, pustular, etiologia, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Generalized pustular psoriasis (PPG) is a rare and serious form of psoriasis, an autoimmune disease that affects the skin. It is characterized by painful sterile pustules, systemic inflammation and can lead to serious complications such as sepsis and cardiovascular failure. The disease presents with a wide variety of cutaneous and systemic symptoms, making diagnosis challenging. The etiology of PPG is not yet fully understood, but there is evidence of a complex interaction between genetic, immunological and environmental factors. The diagnosis is based on clinical correlation, histopathology and laboratory tests, with emphasis on biopsy of the lesion. The treatment of PPG is complex and may involve topical, systemic and biological agents. Topical corticosteroids are commonly used for localized lesions, while retinoids and systemic immunosuppressants may be needed in more severe cases. Biological agents such as cytokine inhibitors have emerged as a promising option, although more studies are needed to assess their efficacy and safety. PPG management must be individualized, taking into account the severity of the disease and the patient's response to treatment. Despite recent advances, there is still a need for more research to improve understanding and treatment of this rare and serious condition.

Keywords: psoriasis, pustular, etiology, diagnosis, treatment.

RESUMEN

La psoriasis pustular generalizada (PPG, por sus siglas en inglés) es una forma rara y grave de psoriasis, una enfermedad autoinmunitaria que afecta la piel. Se caracteriza por pústulas estériles dolorosas, inflamación sistémica y puede conducir a complicaciones graves como sepsis e insuficiencia cardiovascular. La enfermedad se presenta con una amplia variedad de síntomas cutáneos y sistémicos, lo que dificulta el diagnóstico. La etiología de la PPG aún no se conoce completamente, pero hay evidencia de una interacción compleja entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales. El diagnóstico se basa en la correlación clínica, la histopatología y las pruebas de laboratorio, con énfasis en la biopsia de la lesión. El tratamiento de la PPG es complejo y puede implicar agentes tópicos, sistémicos y biológicos. Los corticosteroides tópicos se usan comúnmente para lesiones localizadas, mientras que los retinoides y los inmunosupresores sistémicos pueden ser necesarios en casos más graves. Los agentes biológicos, como los inhibidores de citocinas, han surgido como una opción prometedora, aunque se necesitan más estudios para evaluar su eficacia y seguridad. El manejo de la PPG debe ser individualizado, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento. A pesar de los avances recientes, todavía hay necesidad de más investigación para mejorar la comprensión y el tratamiento de esta afección rara y grave.

Palabras clave: psoriasis, pustular, etiología, diagnóstico, tratamiento.

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica imunomediada que afeta aproximadamente 2-4% da população ocidental. Essa condição possui diversas apresentações clínicas, como: psoríase em placas ou psoríase vulgar, psoríase gutata, inversa, eritrodérmica e pustulosa. A psoríase pustulosa generalizada (PPG) é caracterizada como um distúrbio neutrofilico autoimune raro e grave, levando à quadros recorrentes de eritema generalizado doloroso com pústulas estéreis, frequentemente acompanhado por inflamação sistêmica. As crises da PPG podem ser fatais se o manejo terapêutico não for iniciado brevemente, devido ao alto potencial de complicações graves, como sepse e insuficiência cardiovascular (Choon; Navarini; Pinter, 2022; Fujita; Gooderham; Romiti, 2022).

O quadro clínico da psoríase pustulosa generalizada é heterogêneo e pode se apresentar como uma doença recidivante com crises recorrentes ou uma doença persistente com crises intermitentes. Além disso, a apresentação clínica desta condição pode ocorrer em paralelo à psoríase vulgar, uma vez que alguns pacientes podem ter episódios de psoríase em placas precedendo ou seguindo a PPG, o que normalmente dificulta o diagnóstico preciso. No exame histopatológico das lesões cutâneas, podemos encontrar paraqueratose, infiltração neutrofilica e mononuclear na epiderme, além de hiperplasia e edema epidérmico (Mirza; Badri; Kwan, 2021; Burden et al., 2022; Marrakchi; Puig, 2022).

Como a psoríase pustulosa generalizada é uma condição rara, há uma falta de consenso internacional sobre o diagnóstico e tratamento dos pacientes. É fundamental o esclarecimento dos mecanismos imunológicos por trás desta doença, visto que auxilia no desenvolvimento de alvos terapêuticos. O mecanismo patogênico mais compreendido no momento é a queratinização inflamatória da pele por mecanismos genéticos autoimunes. Estudos recentes sugerem que a inibição de certas citocinas, principalmente do eixo IL-36, é considerada uma estratégia terapêutica eficaz e promissora para o controle da atividade da doença (Fujita; Gooderham; Romiti, 2022; Yang et al., 2023).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à psoríase pustulosa generalizada, sobretudo o estudo dos aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e perspectivas atuais de manejo envolvidos nesta patologia.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2019 e 2024. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *generalized*, *pustular* and *psoriasis*. Foram encontrados 65 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. *Papers* pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 10 artigos pertinentes à discussão.

4 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Descrita pela primeira vez em 1910 por Leopold von Zumbusch, a psoríase pustulosa generalizada é uma dermatose crônica e grave que possui manifestações cutâneas e sistêmicas. É caracterizada pela presença de pústulas estéreis de erupção súbita, consideradas lesões primárias, que tendem a confluência formando lagos de pus. As lesões são eritematosas, dolorosas e disseminadas. Já em relação aos sintomas sistêmicos, consiste em critérios diagnósticos a presença de febre, mal-estar, fadiga, artrite, rubor sistêmico e sintomas neutrofílicos (Sussman et al., 2021; Yang et al., 2023).

A PPG pode, ainda, ser classificada de acordo com a presença ou ausência de características associadas tais como evolução clínica, inflamação sistêmica e lesões psoriáticas em placa. É considerada tipo recidivante quando apresenta pelo menos uma única recidiva e tipo persistente quando persiste por mais de três meses. Os critérios para inflamação sistêmica incluem febre acima de 38°C, leucocitose e aumento dos níveis séricos de proteína c reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) (Sussman et al., 2021; Yang et al., 2023).

Por se tratar de uma doença rara, os dados epidemiológicos referentes às taxas de prevalência e incidência são escassos. Além disso, a dificuldade de se chegar a um diagnóstico definitivo e o conhecimento clínico limitado dificultam ainda mais a precisão desses dados. Estima-se que sua prevalência mundial seja de 1 a 7 casos por milhão de pessoas, sendo discretamente mais prevalente em mulheres. A idade média no momento do diagnóstico é de aproximadamente 50 anos, mas pode se apresentar até mesmo nos extremos de idade (Sussman et al., 2021; Yang et al., 2023).

5 FISIOPATOLOGIA

Apesar dos avanços na última década, a etiopatogênese da PPG permanece pouco compreendida. Trata-se de uma doença inflamatória crônica de pele associada a uma série de manifestações sistêmicas e com predisposição poligênica. Há um aumento das células em proliferação, rotatividade epidérmica acelerada e recrutamento de neutrófilos, gerando espongiose e formação de pústulas espongiformes. Estudos recentes trazem evidências que existe uma interação entre os diferentes tipos celulares que compõem a imunidade, associado a participação de fatores ambientais no processo, entre eles trauma cutâneo, drogas, fatores psicogênicos, infecções, tabagismo, gravidez, entre outros (Mirza; Badri; Kwan, 2021).

Dados histológicos e patogênicos atuais demonstram que esta entidade relaciona-se com mutações genéticas impulsionadas por uma hiperativação da imunidade inata, com predominância da cascata inflamatória de interleucina (IL)-36, diferindo da psoríase vulgar, por exemplo. Estudos relataram que a expressão gênica da PPG possui níveis mais altos de IL-1 e IL-36, além de conter altos valores de quimiocinas neutrofílicas em comparação com as lesões de psoríase em placas (Rivera-Díaz Et al., 2023).

No mecanismo da PPG, as células epiteliais secretam citocina IL-36 e atuam em diversos tipos de células, como fibroblastos, queratinócitos e células da epiderme. A sinalização da IL-36 ocorre através de um complexo de receptor IL-36R e proteína acessória IL-1R, gerando uma via de resposta inflamatória ao epitélio. A imunopatogênese da PPG pode ser explicada através da desregulação desta via, com a superexpressão de agonistas da IL-36 ou expressão de um antagonista disfuncional da IL-36R, codificado pela IL-36RN, levando a uma cascata descontrolada de produção de citocinas inflamatórias e atraindo neutrófilos para epiderme, manifestando-se clinicamente através de pústulas (Marrakchi; Puig, 2022).

Além disso, outras mutações já foram encontradas na etiopatogenia da PPG, incluindo os genes CARD14, AP1S3, SERPINA1, SERPINA 3, BTN3A3 e MPO. As variantes AP1S3, CARD14 e IL36RN são responsáveis por cerca de 30% dos casos de PPG. As mutações do IL36RN são as mais frequentes dentre todas, e ocorrem em aproximadamente 20% dos pacientes com PPG (Ly et al., 2019; Rivera-Díaz et al., 2023).

6 SINTOMATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

A PPG é uma doença que apresenta uma clínica heterogênea, com diferentes sintomas cutâneos e extra cutâneos, além de possuir semelhança com a sintomatologia de diversas outras

condições de pele, dificultando assim, o seu diagnóstico e tratamento precoce. A doença é caracterizada pela erupção generalizada de pústulas macroscópicas estéreis superficiais que podem estar associadas à presença de sintomas sistêmicos como elevação da proteína c reativa, febre, neutrofilia, calafrios, anorexia, artralgias e icterícia . As pústulas podem se expandir e desenvolver pus em seus interior e após 2 dias iniciar uma regressão, restando apenas eritema e descamação na pele. Diversos fatores desencadeantes já foram descritos, dentre eles a história de psoríase em placas anteriores, artrite e fadiga (Fujita; Gooderham; Romiti, 2022; Rivera-Díaz et al., 2023).

Outrossim, a maioria dos casos têm origem idiopática, mas, medicamentos, infecções e a presença da gravidez foram associados como gatilhos da PPG. Os pacientes podem desenvolver complicações graves como a insuficiência renal aguda, sepse, síndrome de desconforto respiratório agudo, insuficiência cardíaca e morte. Não há cura para a PGG, os sintomas podem durar semanas ou meses e ter recorrência idiopática ou devido a fatores desencadeantes (Ly et al., 2019; Krueger; Puig; Thaçi, 2022).

Ademais, o diagnóstico da PPG deve ser realizado por meio da correlação clínica e histopatologia do paciente. A história médica, a pesquisa de fatores ambientais, sintomas cutâneos, exames laboratoriais e a evolução da doença devem ser abordados de maneira cuidadosa a fim de se evitar o diagnóstico tardio. Atualmente não existem diretrizes globais padronizadas para o diagnóstico, porém, o crescente número de estudos e do avanço da genética proporcionaram novas maneiras de efetuar o diagnóstico e consequentemente o tratamento precoce (Fujita; Gooderham; Romiti, 2022; Rivera-Díaz et al., 2023).

De acordo com o consenso da european Rare and severe Psoriasis expert network (ERASPEN), a doença é definida por pústulas estéreis primárias visíveis na pele não acral, com dor, queimação ou prurido, e ser subclassificada, ainda, na presença ou não de sintomas sistêmicos, como febre, artralgia, e edema. Já as diretrizes japonesas, realizam o diagnóstico baseadas na erupção de múltiplas vesículas estéreis que se fundem e formam “lagos de pus” associados a febre, fadiga, rubor ou outros sintomas extra cutâneos. Os testes laboratoriais são utilizados para avaliar o nível de inflamação corporal do paciente, a gravidade e as possíveis complicações da PPG. Os pacientes podem evoluir com leucocitose, elevação da PCR, da fosfatase alcalina e das transaminases, bem como apresentarem hipocalcemia e hipoalbuminemia (Ly et al., 2019; Krueger; Puig; Thaçi, 2022).

Outrossim, a biópsia da lesão é essencial para confirmar o diagnóstico. Ela é caracterizada pela presença de pústulas espongiiformes de Kogoj além de achados comuns da psoríase como a hiperqueratose, acantose e infiltrações de células mononucleares perivasculares

superficiais. Atualmente, as variantes genéticas envolvidas na doença não são utilizadas de rotina para o diagnóstico, mas a crescente evolução da ciência pode oferecer novas oportunidades para a identificação, triagem e tratamento precoce no futuro (Fujita; Gooderham; Romiti, 2022; Rivera-Díaz et al., 2023).

7 TRATAMENTO

O tratamento da PPG representa um desafio clínico devido à sua gravidade e à resposta inadequada aos tratamentos convencionais para a psoríase vulgar. Diversas opções terapêuticas têm sido exploradas no tratamento da PPG, incluindo agentes tópicos, sistêmicos e biológicos. No entanto, não há um consenso claro sobre a melhor abordagem terapêutica devido à escassez de evidências de ensaios clínicos controlados (Krueger; Puig; Thaçi, 2022).

Entre os agentes tópicos, os corticosteróides tópicos são frequentemente usados como tratamento de primeira linha para lesões localizadas de PPG. Eles demonstraram eficácia na redução da inflamação e na melhora dos sintomas cutâneos. Além disso, o uso de emolientes e hidratantes pode ajudar a manter a integridade da pele e aliviar o desconforto associado à PPG. No entanto, em casos mais graves ou refratários, o tratamento sistêmico pode ser necessário. Entre as opções sistêmicas, os retinoides, como a acitretina, têm sido amplamente utilizados no tratamento da PPG devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. A posologia recomendada para acitretina é de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia, administrada em doses divididas. No entanto, seu uso pode estar associado a efeitos colaterais significativos, como hepatotoxicidade e teratogenicidade, exigindo monitoramento cuidadoso (Watanabe et al., 2021; Yang et al., 2023).

Além disso, os imunossuppressores sistêmicos, como metotrexato e ciclosporina, podem ser considerados em casos de PPG refratária. Embora possam proporcionar alívio dos sintomas cutâneos, seu uso requer monitoramento regular devido ao risco de toxicidade sistêmica e supressão imunológica. Nos últimos anos, os agentes biológicos emergiram como uma promissora opção terapêutica para a PPG. Os inibidores de citocinas, como os inibidores do TNF-alfa e os inibidores de IL-17 e IL-23, têm demonstrado eficácia na redução da gravidade e extensão das lesões cutâneas na PPG, proporcionando alívio dos sintomas e melhora na qualidade de vida dos pacientes (Rivera-Díaz et al., 2023).

No entanto, é importante ressaltar que o tratamento da PPG deve ser individualizado de acordo com a gravidade da doença, a extensão das lesões cutâneas, a presença de comorbidades e a tolerabilidade do paciente aos diferentes agentes terapêuticos. Além disso, são necessários

mais estudos para avaliar a eficácia e segurança das opções terapêuticas disponíveis, a fim de orientar a prática clínica e melhorar os resultados dos pacientes com PPG (Rivera-Díaz et al., 2023).

8 CONCLUSÃO

A PPG é uma condição rara e grave caracterizada por erupções dolorosas de pústulas estéreis, acompanhadas por sintomas sistêmicos potencialmente fatais. Apesar dos avanços recentes na compreensão de sua etiologia, diagnóstico e tratamento, ainda há desafios significativos devido à sua heterogeneidade clínica e falta de diretrizes padronizadas. Esta revisão destaca a importância da compreensão dos mecanismos imunológicos subjacentes, incluindo o papel crucial das citocinas, para o desenvolvimento de terapias eficazes. A individualização do tratamento, considerando a gravidade da doença e as características do paciente, é essencial para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com PPG. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar a eficácia e segurança das opções terapêuticas disponíveis e fornecer orientações claras para a prática clínica.

REFERÊNCIAS

- BURDEN, A. D. et al. **Clinical Disease Measures in Generalized Pustular Psoriasis.** American Journal of Clinical Dermatology, v. 23, n. S1, p. 39–50, jan. 2022.
- CHOON, S. E.; NAVARINI, A. A.; PINTER, A. **Clinical Course and Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis.** American Journal of Clinical Dermatology, v. 23, n. S1, p. 21–29, jan. 2022.
- FUJITA, H.; GOODERHAM, M.; ROMITI, R. **Diagnosis of Generalized Pustular Psoriasis.** American Journal of Clinical Dermatology, v. 23, n. Suppl 1, p. 31–38, 2022.
- KRUEGER, J.; PUIG, L.; THAÇI, D. **Treatment Options and Goals for Patients with Generalized Pustular Psoriasis.** American Journal of Clinical Dermatology, v. 23, n. S1, p. 51–64, jan. 2022.
- LY, K. et al. **Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis.** Psoriasis: Targets and Therapy, v. Volume 9, p. 37–42, jun. 2019.
- MARRAKCHI, S.; PUIG, L. **Pathophysiology of Generalized Pustular Psoriasis.** American Journal of Clinical Dermatology, v. 23, n. Suppl 1, p. 13–19, 2022.
- MIRZA, H. A.; BADRI, T.; KWAN, E. **Generalized Pustular Psoriasis.** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493189/>>.
- RIVERA-DÍAZ, R. et al. **Generalized Pustular Psoriasis: A Review on Clinical Characteristics, Diagnosis, and Treatment.** Dermatology and Therapy, v. 13, n. 3, p. 673–688, 1 mar. 2023.
- SUSSMAN, M. et al. **Pustular Psoriasis and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis.** Medicina, v. 57, n. 10, p. 1004, 23 set. 2021.
- YANG, S.-F. et al. **Genetics of Generalized Pustular Psoriasis: Current Understanding and Implications for Future Therapeutics.** Genes, v. 14, n. 6, p. 1297–1297, 20 jun. 2023.