

PSORİASİS ÇALIŞMA GRUBU İÇİN BİR PROJE ÖNERİSİ

I. PROJENİN ADI:

Jeneralize Püstüler Psoriasis Hastalarının Sosyodemografik, Klinik, Tedavi ve Prognoz Özellikleri; Çok Merkezli Çalışma

II. PROJENİN ÖZETİ

Amaç: Jeneralize püstüler psoriasis (JPP) hızla gelişen, ateşle birlikte eritemli zeminde gözle görünür, yaygın ve yüzeysel steril püstüllerle ayırt edilen, çok sayıda organı etkileyebilen, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Nadir bir hastalık olan JPP ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (2-9). Ülkemizde JPP'ye ait geniş serili bir çalışma bulunmamaktadır. Çok merkezli çalışmanın birincil amacı ülkemize ait geniş hasta serisi ile JPP'li hastaların sosyodemografik, klinik, tedavi ve prognoz özelliklerini belirlemektir. Ayrıca, Ulusal bir veri kaynağı oluşmasına katkıda bulunacak bu çalışmanın bundan sonra yapılacak yeni projelere öncülük edebileceğini düşünüyoruz.

Yöntem. Türkiye'nin değişik bölgelerinden projeye katılan merkezlerde takip edilen JPP hastalarından gönüllü olarak katılmayı kabul edenler, ardışık olarak çalışmaya alınacaktır. Hastalara ait sosyodemografik, klinik, laboratuvar, tedavi ve prognoz ile ilgili bilgiler kaydedilecektir.

III. GİRİŞ VE AMAÇ

JPP hızla gelişen, ateşle birlikte eritemli zeminde ortaya çıkan 2-3 mm çapında, yaygın, yüzeysel steril püstüllerle ayırt edilir. Klinik özelliklerine göre akut JPP (von Zumbusch), gebeliğin püstüler psoriasis (impetigo herpetiformis) ve infantil/jüvenil püstüler psoriasis olarak ayrılabilir (10).

İlk kez von Zumbusch tarafından 1910 yılında tanımlanan akut JPP hızla gelişen ve yaygın bir yerleşimle, eritemli zeminde ortaya çıkan 2-3 mm çapında steril püstüllerle seyrederek (11). Ateş başta olmak üzere sistemik bulgular eşlik eder. Psoriasis vulgarisle birliktelik gösterebilir (1). Hastalık yetişkinlerde, özellikle 30-50 yaş arasında gözlenir. Ito ve arkadaşlarının 2009-2012 yılları arasında 9290 psoriatik hasta ile yaptıkları epidemiyolojik çalışmada JPP'nin Zumbusch tipi %1.8 sıklıkta gözlenmiştir (12). Ülkemizde psoriasis çalışma grubunca yapılan 1485 hastalık çok merkezli çalışmada JPP oranı %1.2 olarak bulunmuştur (13). Ayrıca hastalık kadınlarda diğer çalışmalara benzer şekilde daha sık saptanmıştır. Hastalığın sıklığı Asyalılarda Kafkas kökenlilere göre daha sıktır (Japonyada 7.46/milyon, Fransada 1.76/milyon) (14,15). JPP çocuklarda oldukça seyrek gözlenir, Morris ve ark. 1262 psoriasisli çocukta JPP sıklığını %0.62 oranında bildirmişlerdir (16). Çocukluk döneminde ailesel olgular daha sık gözlenir.

Hastalığın sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, gelişiminden çeşitli ilaçlar (terbinafin, amoksisilin, sulfonamidler, yerel kalsipotriol ve kortikosteroid kombinasyonu, katran içeren uygulamalar, lityum, hidrosiklorokin, steroid olmayan anti inflamatuvarlar, analjezikler, aspirin, ritüksimab vb.) sorumlu tutulmuştur (17-19). Psoriasis için kullanılan sistemik/yerel güçlü kortikosteroidlerin, bazende diğer sistemik tedavilerin (siklosporin) aniden kesilmesi ya da dozunun azaltılmasına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Literatürde son yıllarda TNF inhibitörlerinin püstüler psoriasis ataklarını arttırdığına ilişkin yayınlar bildirilmiştir (20,21). Ayrıca, özellikle streptokokkal üst solunum yolu enfeksiyonu başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonların, gebelik, hipoparatiroidi, hipokalsemi, kök hücre transplantasyonu, ultraviyole ve güneş yanığının, aşılarda ve stresin de tetikleyici olduğu düşünülmektedir (17,22,23).

Klinikte eritemli yamalar üzerinde veya kenarında 2-3 mm çapında steril püstüller gözlenir ve bu püstüller zaman içinde püstül gölcüklerine dönüşerek deskuame olur. Göz tutulumu, oral mukoza ve tırnak tutulumu da eşlik edebilir. Artralji, miyalji, karın ağrısı, bulantı, interstisyel pnömoni,

kardiyovasküler yetmezlik, aseptik şok, akut böbrek yetmezliği, otit gibi diğer sistemleri de etkileyen tablolarla karşımıza çıkabilir (22,23).

Laboratuvar incelemesinde lökositoz, sedimentasyon, CRP ve ASO yüksekliği, hipoalbuminemi, hipokalsemi, ALT, AST, ALP ve bilirubin yükseklikleri ile renal fonksiyon testlerinde yükselmeler gözlenebilir (22,23).

Tanı için üzerinde tam olarak uzlaşmış kriterler bulunmaz. Japonya' da yayınlanan yakın tarihli rehberde Fujita ve ark. (24) tarafından tanı için hemen aşağıdaki 4 kriterin varlığı önerilmiştir;

1-Ateş, halsizlik gibi sistemik belirtiler

2-Yaygın eritemle birlikte çok sayıda, steril püstüller ve bunların birleşmesi ile gelişebilen püstül gölcükleri

3-Histopatolojide Kogoj'un spongioform püstülleri (nötrofilik subkorneal püstüller)

4-Bu klinik ve histopatolojik belirteçlerinin tekrarlaması

Fujita ve ark. kesin tanıya yukarıdaki 4 kriterin varlığında ulaşılabileceğini, 2 veya 3 kriterin varlığı durumunda hastaların şüpheli JPP olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (24).

Yakın tarihli diğer bir çalışma ise ağırlıklı olarak Avrupalıların JPP tanısına bakışını yansıtmaktadır. 2017 yılında Journal of European Academy of Dermatology and Venereology'de yayınlanan püstüler psoriasis tipleri uzlaşma raporuna göre, JPP için ayırt edici özellikler;

1-Steril ve gözle görülebilir püstüllerin akral alanları tutmaması

2-Psoriasis plakları üzerinde gelişmemesi

3-En az 1 kez tekrarlaması veya 3 ay devamlılık göstermesi ve

4-Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) gibi ilaç reaksiyonlarından ayırt edilmesi olarak belirlenmiştir. Ayrıca, JPP'ye psoriasis vulgaris eşlik edebileceği gibi tek başına da bulunabilir. Yine JPP sistemik inflamasyon ile birlikte veya sistemik inflamasyon olmaksızın ortaya çıkabilir (1).

Ayırtıcı tanıda en sık karıştığı hastalık AGEP'dir. Bu tabloda klinik seyir daha kısadır. AGEP genellikle 15 gün içinde düzelir. İlaç (özellikle antibiyotik) öyküsü sıktır (ilaç öyküsü hastaların en az %90'nda bulunur). JPP'de tabloya artrit eşlik edebilir. Histopatolojide psoriasise özgü akantoz ve papillamatoz gibi değişiklikler AGEP'de görülmez. Subkorneal püstüller dermatozda subakut seyir ve seviye gösteren sirsine özellikteki püstüller ayırt edicidir. Psoriasis cum pustulatione, psoriasis hastalarında sistemik tedavi (kortikosteroid vb.) kesildiğinde veya katran gibi yerel iritan tedaviler sonrasında görülen püstüler döküntüdür. Bu hastalarda tipik psoriasis plaklarının yanı sıra püstüllere rastlanır. Bu hastalar izlendiğinde püstüler psoriasis kliniğinin devam etmediği ve hastaların sabit bir şekilde plak tipi psoriasis atakları geliştirdiği gözlenir. Ayrıca püstüler miliyarya, IgA pemfigusu, pemfigus folyaseus, püstüler ilaç reaksiyonları ayırtıcı tanıda karışabileceği diğer hastalıklardır (22,25,26).

Tedavide; hastalık şiddetine göre topikal tedavi seçenekleri kullanılabilir gibi, fototerapi ya da retinoidler, metotreksat, siklosporin, sistemik kortikosteroid, TNF-alfa inhibitörleri, İL-17 inhibitörleri gibi sistemik tedavi seçenekleri kullanılabilir (27-29).

Hastalık ataklarla uzun süreli bir seyir izler. Şiddetli klinikleri hayatı tehdit edebilir. Hastalarda enfeksiyona eğilim artmıştır. Yanısıra hipoproteinemi, hipoalbuminemi ve/veya hipokalsemi, renal tübüler nekroz, karaciğer hasarı, kardiyovasküler yetmezlik ve aseptik şok hastanın yaşamını tehdit eder. Hastalığın mortalitesi %2-7 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (10,30). Nötrofil sayısı artmış olsa da bakterilere karşı etkisizdirler.

Literatürde JPP ile ilgili çalışmalar son derece sınırlıdır. Bu çalışmalar, genellikle retrospektif çalışma deseniyle yapılan ve ağırlıklı olarak tek bir kliniğe ve daha küçük bir bölümünde de birkaç kliniğe

başvuran hastaların demografik özellikleri, tetikleyici faktörleri, eşlik eden hastalıkları, klinik alt tipleri, klinik seyri, tedavi ve prognoz özelliklerinin tanımlanması şeklindedir (2-8). Planladığımız çok merkezli çalışmanın birincil amacı daha geniş hasta serisi ile JPP'ye ait sosyodemografik, klinik, histopatolojik, laboratuvar, tedavi ve prognoz özelliklerini belirlemektir. Çalışmaya infantil/jüvenil JPP olguları da dahil edileceği için, erişkinlerde görülen JPP ile jüvenil JPP yukarıdaki değişkenler açısından karşılaştırılabilecek ve tüm JPP olguları içinde jüvenil JPP'nin oranı belirlenebilecektir. Ayrıca, Ulusal bir veri kaynağı oluşmasına katkıda bulunacak bu çalışmanın bundan sonra yapılacak çok sayıda projeye öncülük edebileceğini düşünüyoruz.

IV. YÖNTEM

Çalışmaya, Türkiye' nin değişik bölgelerinden projeye katılacak merkezlerde takip edilen JPP hastalarının ardışık olarak alınması planlanmıştır. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilecek, çalışmanın amacı anlatılacak ve gönüllü olarak katılmak isteyenler çalışmaya dahil edilecektir. Çalışma için etik kurul başvurusu proje koordinatörünün çalıştığı üniversiteye (Akdeniz Üniversitesi) yapılacaktır.

Ekte sunulan formlara hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, gelir düzeyi, medeni durumu, mesleği, vücut kitle indeksi) kaydedilecektir. Hastaların kişisel ve ailesel öyküsü; yaygın püstüler psoriasis başlangıç yaşı, plak tip veya diğer psoriasis kliniği öyküsü ve başlangıç yaşı, ailede ve/veya akrabalarda psoriasis öyküsü, kişisel hastalık öyküsü ve süresi, sigara ve alkol kullanımı sorgulanacaktır. Hastalığı tetikleyici faktörler (ilaçlar, enfeksiyonlar, stress ve diğer tetikleyiciler), klinik özellikler (klinik tipi, yerleşim alanları, tutulan vücut yüzey alanı, tırnak, oral mukoza, eklem tutulumu ve oküler tutulum, alt ekstremitede ödem, eşlik eden diğer dermatolojik hastalıklar ve süresi, pre-püstüler evre ve püstüler atakların ortalama süresi, atak sayısı, vb.), sistemik semptom ve bulgular (ateş varlığı, kas-iskelet, gastrointestinal, pulmoner, kardiyovasküler, renal tutulumlar ve otit), laboratuvar bulguları (lökositoz, ESR, CRP, ASO, KCFT, ALP, bilirubin yüksekliği ve renal fonksiyon testlerindeki değişiklikler, hipalbuminemi, hipokalsemi, vb.), histopatolojik özellikler (biyopsi tarihi ve özet olarak histopatolojik bulgular), tedavi ile ilgili değişkenler (JPP için kullanılan yerel ve sistemik ilaçların kronolojisi, öyküde JPP öncesi plak tipi veya diğer bir psoriasis kliniği bulunan hastalarda kullanılan ilaçlar, hastanede yatırılarak tedavi öyküsü, hastanede yatış süresi, tedavi yanıtı, gestasyonel formda abortus öyküsü, mortalite varlığı ve nedeni, vb.) ve prognozla ilgili değişkenler (izlem süresi ve atak sayısı, yeni ataklardaki klinik özellikler, son vizitteki psoriasis durumu) kayıt altına alınacaktır (Hasta izlem formu ve algılanan stress ölçeği'na bakınız).

JPP klinik tipleri literatür bilgilerinin ışığında aşağıdaki gibi tanımlanmıştır;

1-Akut JPP (von Zumbusch tipi)

2-Hamileliğin yaygın püstüler psoriasis; JPP'nin ilk kez hamilelikte ortaya çıkması durumunda bu tanımlama kullanılacaktır.

3-İnfantil/Jüvenil JPP; hastalığı 18 yaşından önce başlayan hastalar için bu tanımlama kullanılacaktır.

4-Annüler JPP; sınırlı sayıda veya yaygın, annüler veya yilankavi lezyonların bulunması durumunda bu tanımlama kullanılacaktır. Seyir subakut veya kronik olabilmektedir. Bu klinik bazen akut tip ile bir arada bulunabilmektedir.

Araştırmaya alınma kriterleri:

Çalışmaya gönüllü katılım esastır. JPP tanısı konan veya bu tanıyla izlenen, her yaş grubundan hasta çalışmaya alınacaktır. Her hasta çalışmayla ilgili bilgilendirilecek ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerden veya yasal temsilcilerinden yazılı onam alınacaktır.

Araştırmadan çıkarılma kriterleri:

Çalışmada yer alan soruları uygun şekilde cevaplama konusunda gerekli algı ve kooperasyon düzeyine sahip olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.

Araştırmanın süresi:

6 ay

İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel yöntem olarak; ortalama, standart sapma, standart hata, ortanca, yüzde gibi tanımlayıcı istatistikler verilecektir. Kontrol grubu olmayan bu çalışmada hastaların özelliklerine göre belirlenecek olası grupların çeşitli değişkenlerini karşılaştırmak amacıyla; sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları gerçekleştiği durumlarda Student's t Testi, Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılacaktır. Bunun dışında ilişki belirleyici istatistikler için korelasyon ve regresyon analizi uygulanacaktır.

V. ÖZGÜN DEĞER

Çalışma ülkemiz için özgün olup alanında yeni bilgi üretecek özelliktedir. Literatürde JPP ile ilgili farklı ülkelerden yapılan çalışmalar bulunmasına rağmen, ülkemizde olgu sunumu düzeyinde veri bulunmaktadır (2-9). Bu durum, ülkemiz verilerini yansıtmada hastalık ile ilgili geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu çalışma sonuçları ile JPP ile ilgili hem ülkemiz hem de uluslararası literatüre epidemiyolojik katkı sağlanması düşünülmektedir.

VI. ÇALIŞMA PLANI

Projenin diğer merkezlerce değerlendirilmesi ve geri bildirimlerinin alınması: 3 hafta

Etik kurul için başvuru: 4-8 hafta

Hasta alımı: 6 ay

Verilerin girilmesi ve analiz: 3 ay

Makalenin yazılması: 3 ay

VII. İŞ BÖLÜMÜ

Çalışmanın tasarımı, koordinasyonu, verilerin analizi ve makalenin yazılması; Dr. Erkan Alpsoy, Dr. Asude Kara Polat

Çalışmaya hasta alınması:

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı; Dr. Erkan Alpsoy

S.B.U İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği; Dr. Asude Kara Polat

Diğer Merkezler:

...

VIII. İSİM SIRALAMASI İÇİN ÖNERİ

¹Koordinatörler (Dr. Erkan Alpsoy, Dr. Asude Kara Polat), ²En yüksek hasta girişini yapan merkez/araştırmacı, ³2. En yüksek hasta girişini yapan merkez/araştırmacı,...

VIII. YAZARLAR ARASINDA YER ALMAK

Çalışma bitiminde gerçekleştirilecek bilimsel yayında isim hakkı elde edebilmek için en az 5 hastanın çalışmaya dahil edilmesi gerekmektedir. Bir merkezden birden fazla katılımcı olması durumunda bu kural her katılımcı için geçerli olacaktır.

Projeyi Hazırlayanlar:	Anabilim Dalı
Prof. Dr. Erkan Alpsoy	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Veneroloji Anabilim Dalı
Uzm. Dr. Asude Kara Polat	S.B.U İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

Yazışma Adresi:**Prof. Dr. Erkan Alpsoy**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ve Veneroloji Anabilim Dalı
07059-Antalya

Tel; (242) 2496706
532 5650676

Fax: (242) 2496040

e-mail: ealpsoy@akdeniz.edu.tr

Kaynaklar

1. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, Kingo K, Smith C, Barker JN; ERASPEN Network. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1792-1799.
2. Jin H, Cho HH, Kim WJ, Mun JH, Song M, Kim HS, Ko HC, Kim MB, Kim H, Kim BS. Clinical features and course of generalized pustular psoriasis in Korea. *J Dermatol*. 2015;42(7):674-8.
3. Lau BW, Lim DZ, Capon F, Barker JN, Choon SE. 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(4):392-399.
4. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol*. 2014;53(6):676-84.
5. Tay YK, Tham SN. The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases. *Int J Dermatol*. 1997 Apr;36(4):266-71.
6. Wang Q, Liu W, Zhang L. Clinical features of von Zumbusch type of generalized pustular psoriasis in children: a retrospective study of 26 patients in southwestern China. *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):319-322.
7. Wu X, Li Y. [Clinical analysis of 82 cases of generalized pustular psoriasis]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017;42(2):173-178.
8. Owczarczyk-Saczonek A, Znajewska-Pander A, Owczarek W, Maciejewska-Radomska A, Placek W. Clinicopathologic retrospective analysis of annular pustular psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2018;27(4):215-219.
9. Augey F, Renaudier P, Nicolas JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol*. 2006;16(6):669-73.
17. Melinda J. Gooderham A, Abby S. Van Voorhees and Mark G. Lebwohl. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Review Of Clinical Immunology* 2019;15(9): 907-19.
11. von Zumbusch LR. Psoriasis and pustuloses exanthem 1910;99:335-46.
12. Ito T, Takahashi H, Kawada A, Iizuka H, Nakagawa H; Japanese Society For Psoriasis Research Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. *J Dermatol*. 2018;45(3):293-301.
13. Alpsy E, Polat M, Fettahlioglu-Karaman B, et al. Internalized stigma in psoriasis: A multicenter study. *J Dermatol*. 2017;44(8):885-891.
14. Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, et al. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. *Acta Derm Venereol*. 1996;76(1):68-71.
15. Augey F, Renaudier P, Nicolas JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol*. 2006;16(6):669-673
16. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Child hood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol* 2001.
17. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(10):1645-1651.
18. Zaouak A, Chamli A, Koubaa W, Hammami H, Fenniche S. Generalized pustular psoriasis induced by terbinafine. *Presse Med*. 2019;48(9):1009-1011
19. Shindo E, Shikano K, Kawazoe M, Yamamoto T, Kusunoki N, Hashimoto Y, Nanki T. A case of generalized pustular psoriasis caused by hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019;28(8):1017-1020.

20. Almutairi D, Sheasgreen C, Weizman A, Alavi A. Generalized Pustular Psoriasis Induced by Infliximab in a Patient With Inflammatory Bowel Disease. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(5):507-510.
21. Kucharekova M, Winnepeninckx V, Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Generalized pustulosis induced by adalimumab in a patient with rheumatoid arthritis - a therapeutic challenge. *Int J Dermatol*. 2008;47 Suppl 1:25-8.
22. Owczarczyk-Saczonek A, Znajewska-Pander A, Owczarek W, Maciejewska-Radomska A, Placek W. Clinicopathologic retrospective analysis of annular pustular psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2018;27(4):215-219.
23. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2019;9 37–42.
24. Fujita H, Terui T, Hayama K, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: the new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*. 2018;45 (11):1235-1270.
25. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73 (5):843–848.
26. Song HS, Kim SJ, Park TI, Jang YH, Lee ES. Immunohistochemical Comparison of IL-36 and the IL-23/Th17 Axis of Generalized Pustular Psoriasis and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Ann Dermatol*. 2016;28(4):451-6.
27. Chen P, Li C, Xue R, Chen H, Tian X, Zeng K, Zhang X, Liang J. Efficacy and safety of acitretin monotherapy in children with pustular psoriasis: results from 15 cases and a literature review. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(4):353-363.
28. Morita A, Yamazaki F, Matsuyama T, Takahashi K, Arai S, Asahina A, Imafuku S, Nakagawa H, Hasegawa Y, Williams D, Matsuda N, Kitamura S. Adalimumab treatment in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: Results of an open-label phase 3 study. *J Dermatol*. 2018;45(12):1371-1380.
29. Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2016;6:131-144.
30. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991;127(9):1339-1345.