



CrossMark

ORIGINAL ARTICLE

**PUSTULAR PSORIASIS – FIVE-YEAR RETROSPECTIVE STUDY
OF PATIENTS TREATED AT CLINIC OF DERMATOLOGY
CLINICAL CENTER OF SERBIA FROM 2011 TO 2015**

**PUSTULOZNA PSORIJAZA – PETOGODIŠNJA
RETROSPEKTIVNA STUDIJA KOD PACIJENATA LEČENIH
NA KLINICI ZA DERMATOVENEROLOGIJU KLINIČKOG
CENTRA SRBIJE OD 2011. DO 2015. GODINE**

Jovana Prodanovic¹, Svetlana Popadic^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Srbija

² Klinika za dermatovenerologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Correspondence: jvnprodanovic@gmail.com

Abstract

Introduction: Psoriasis is a chronic, immune-mediated inflammatory skin disease that affects about 1-3% of the world population. Clinical manifestations of psoriasis are numerous and include various forms of potential overlaps in the clinical presentation of the disease.

Material and Methods: The retrospective study analyzed 122 medical records of patients treated at the Clinic for Dermatology (KDV) KCS in the period from January 2011 to December 2015.

Results: From a total of 122 patients, 62.3% had Psoriasis pustulosa palmoplantaris 18.85% Psoriasis vulgaris disseminata cum pustulatione, 12.3% Psoriasis pustulosa generalisata, and 6.56% Psoriasis annularis pustulosa form.

The percentage of 93.3% of patients with generalized pustular psoriasis of any form, is treated with Acitretin; 69.5% of patients with disseminated Psoriasis vulgaris cum pustulatione; 87.5% of patients with an annular form, while 66% of patients with palmoplantar form were treated with antibiotics.

The average age was 52 years, with a higher incidence of female patients (77.9%). Psoriatic arthritis had 9% of the patients, while the Psoriasis vulgaris was detected in 40.2% of patients.

Conclusion: The results of our study indicate that the most commonly diagnosed form of pustular psoriasis in our patients was Psoriasis pustulosa palmoplantaris. Psoriatic arthritis was diagnosed in 9% of patients, and Psoriasis vulgaris in 40% of patients. The most commonly used drug was Acitretin.

Keywords:

pustular psoriasis,
treatment,
arthritis



Sažetak

Uvod: Psorijaza je hronično, imunološki posredovano, inflamatorno oboljenje kože od koje boluje oko 1-3% svetske populacije. Kliničke manifestacije psorijaze su brojne i obuhvataju različite forme sa mogućim preklapanjima u kliničkoj manifestaciji bolesti.

Materijal i metode: Retrospektivnom studijom analizirana je medicinska dokumentacija 122 pacijenta lečena na Klinici za dermatovenerologiju (KDV) Kliničkog Centra Srbije (KCS) u periodu od januara 2011. do decembra 2015. godine.

Rezultati: Od ukupno 122 pacijenta, 62,3% ih je imalo *Psoriasis pustulosa palmoplantaris*, 18,85% *Psoriasis vulgaris cum pustulatione*, 12,3% *Psoriasis pustulosa generalisata*, a 6,56% *Psoriasis pustulosa annularis* formu.

Od ukupnog broja pacijenata sa generalizovanom formom pustulozne psorijaze, 93,3% je lečeno acitretinom, kao i 69,5% pacijenata sa diseminovanom *Psoriasis vulgaris cum pustulatione* i 87,5% pacijenata sa anularnom formom, dok je 66% pacijenata sa palmo-plantarnim oblikom lečeno antibiotskom terapijom.

Prosečna starost bila je 52 godine, sa većom učestalošću javljanja kod pacijenata ženskog pola (77,9%). Psorijazni artritis imalo je 9% pacijenata, dok je *Psoriasis vulgaris* bila dijagnostikovana kod 40,2% pacijenata.

Zaključak: Rezultati našeg istraživanja ukazuju da je najčešće dijagnostikovana forma pustulozne psorijaze kod naših pacijenata bila *Psoriasis pustulosa palmoplantaris*. Psorijazni artritis dijagnostikovao je kod 9% pacijenata, a *Psoriasis vulgaris* kod 40% pacijenata. Najčešće upotrebljavan lek bio je acitretin.

Ključne reči:

pustulozna psorijaza, terapija, artritis

Uvod

Psorijaza je hronična zapaljenjska eritemo-skvamozna dermatoza od koje boluje 1-2% osoba u svetskoj populaciji, a karakterisana je periodima remisije i egzacerbacije, čiji su trajanje i nastanak nepredvidivi (1). Iako se najčešće javlja krajem treće decenije života, pojava bolesti je moguća kako u neonatalnom periodu, tako i u dubokoj starosti. Rani početak bolesti često podrazumeva težu kliničku sliku i sporiji terapijski odgovor. Značajno je i da primarna klinička manifestacija bolesti ne mora da se održava čitavog života. Bolest, na primer, inicijalno može da se javi kao blaga i stabilna *Psoriasis vulgaris*, a zatim da pređe u teži oblik *Psoriasis vulgaris* ili pustuloznu psorijazu ili obrnuto (2).

Klasifikacija psorijaze

I Nepustulozni oblici

1. *Psoriasis vulgaris* je najčešći klinički oblik psorijaze i karakterisan je pojavom jasno ograničenih eritematoznih plakova koji su prekriveni neadherentnom beličastom skvamom (2). Promene mogu da budu lokalizovane i diseminovane (*Psoriasis vulgaris disseminata*). Postoje i inverzne forme psorijaze (*Psoriasis inversa*) kod kojih su promene lokalizovane u pregibima u vidu jasno ograničenih minimalno infiltriranih glatkih i sjajnih eritematoznih plakova, bez skvame. Kod *Psoriasis palmaris et plantaris* promene su lokalizovane na dlanovima i tabanima.
2. *Psoriasis eruptiva (guttata)* karakteriše se prisustvom eritematoznih papula (lat. *gutta* - kap) na trupu i gornjim ekstremitetima. Obično se javlja kod mlađih ljudi, i često joj prethodi streptokokna infekcija guše. Do erupcije tipa gutata, pored bakterijske infekcije mogu

da dovedu i agresivna lokalna terapija i povlačenje sistemske glikokortikoida iz terapije.

3. *Erythrodermia psoriatica* (EP) predstavlja formu oboljenja kod koje su eritemom zahvaćeni svi delovi tela uključujući i lice, ruke, stopala, nokte, trup i ekstremitete, tj. više od 90% površine kože, sa različitim stepenom deskvamacije. Ova forma bolesti može da ima različite stepene aktivnosti, sa akutnom pojavom generalizovanog eritema ili postepenom evolucijom - od hroničnih plakova do generalizovane ekfolijativne faze. U kasnijim fazama bolesti mogu da postoje predeli kože koji su pošteđeni. Kod približno 25% pacijenata može da dođe i do pojave alopecije, kao posledice ekstenzivnih promena na kapilicijumu. Pored kožnih manifestacija, u EP dolazi i do povišene telesne temperature, limfadenopatije, hepatomegalije, anemije, hipoalbuminemije i edema (2).

II Pustulozni oblici psorijaze

Pustule mogu da se jave na postojećim plakovima (*Psoriasis cum pustulatione*), na anularnim pločama (*Psoriasis pustulosa annularis*) ili na eritematoznoj osnovi (*Psoriasis pustulosa generalisata*). Kod svih oblika psorijaze, zapravo, tokom egzacerbacije na aktivnim promenama može da dođe do pojave sterilnih pustula prečnika 1-2mm, oko kojih se nalazi eritematozni halo (1,2).

1. *Psoriasis pustulosa generalisata (von Zumbusch)* karakterisana je naglim početkom i eritemom koji zahvata veliku površinu kože, a na eritematoznoj osnovi se javljaju nefolikularne žućkaste pustule koje mogu da konfluiraju. Akutna generalizovana erupcija sterilnih pustula prečnika 2-3 mm praćena je febrilnim stanjem. Pustule su diseminovane po trupu i ekstremitetima, uključujući i nokatni krevetac, dlanove i tabane. Lice je obično pošteđeno.

- Psoriasis pustulosa annularis* je retka varijanta pustulozne psorijaze. Lezije imaju tendenciju da se šire i formiraju izdužene prstenove. Glavnu odliku čine pustule na kružnoj (u obliku prstena) eritematoznoj osnovi sa centralnom regresijom promena.
- Lokalizovana *Psoriasis pustulosa* se javlja u dva oblika, koja najčešće nisu praćena sistemskim promenama. To su: *Pustulosis palmaris et plantaris* (PPP), s. *Psoriasis pustulosa Barber* i *Acrodermatitis continua* (AC), s. *Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau*. Predilekciona mesta za pojavu pustula prečnika 2-4 mm, su hiperkeratoza na dlanovima i tabanima kod PPP i matriks nokta kod AC.
- Psoriasis vulgaris cum pustulatione* nastaje tako što se na postojećim promenama karakterističnim za *Psoriasis Vulagris*, pojavljuju sterilne, nefolikularne pustule (1,2).

Terapija pustulozne psorijaze

Terapija psorijaze može da se podeli na lokalnu i sistemsku.

Lokalna terapija se primenjuje kod lakših oblika bolesti i kada postoje kontraindikacije za primenu sistemske terapije.

Kod težih formi psorijaze, pored lokalne, primenjuje se i sistemska terapija, uz redovne kontrole laboratorijskih parametara koji bi mogli da ukažu na eventualno ispoljavanje neželjenih efekata lekova.

Lokalna terapija podrazumeva upotrebu emolijentnih indiferentnih kremova, keratolitika, preparata katrana, kortikosteroida, retinoida, derivata vitamina D3, selektivne fotohemoterapije (PUVA), balneofototerapije i selektivne terapije ultrazvučnom lampom (UVB).

Sistemska terapija psorijaze podrazumeva upotrebu retinoida, metotreksata, fotohemoterapije (PUVA), ciklosporina, estara fumarinske kiseline, antagonista faktora nekroze tumora (anti-TNF); solubilnog TNF vezujućeg proteina; anti-CD4 antitela; antitela interleukina 12p40 (IL-12p40), IL-18 vezujućeg proteina, antitela interferona gama (anti-IFN- γ) (41) i antibiotika zbog antiinflamatornih efekata (1-3).

Cilj rada je utvrđivanje kliničkih formi pustulozne psorijaze i primenjivanih terapijskih modaliteta kod paci-

jenata hospitalizovanih na Klinici za dermatovenerologiju (KDV) Kliničkog Centra Srbije (KCS) od 2011. do 2015. godine.

Materijal i metode

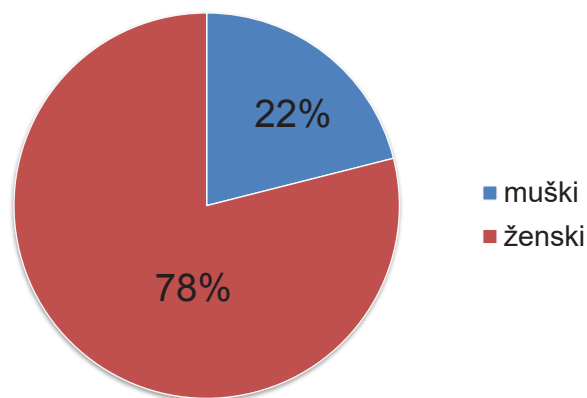
Urađena je retrospektivna obrada medicinske dokumentacije pacijenata lečenih od pustuloznih formi psorijaze na KDV KCS u periodu od januara 2011. do decembra 2015. godine kojom su obuhvaćena 122 pacijenta.

Statistička obrada podataka izvršena je u programu *Microsoft Excel 2010*. Korišćene su metode deskriptivne statistike (aritmetička sredina, opseg, standardna devijacija), a rezultati su izraženi apsolutnim i relativnim brojevima.

Rezultati

Od ukupno 122 pacijenta obuhvaćena studijom, 22,1% čine pacijenti muškog pola (27 pacijenata), dok 77,9% čine pacijentkinje (95 pacijenata ženskog pola) (**grafikon 1**).

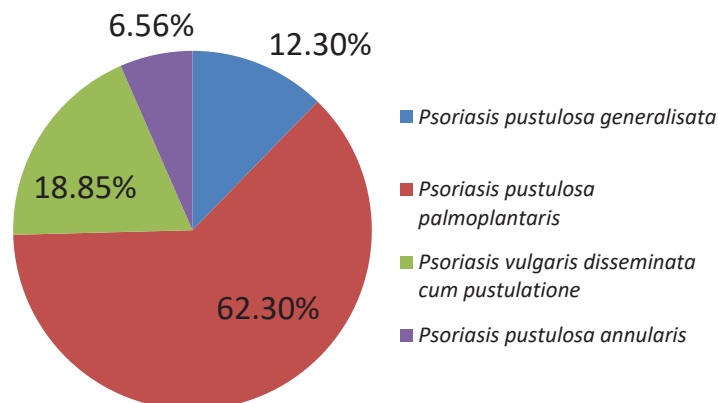
Distribucija po polu



Grafikon 1. Pustulozna psorijaza - zastupljenost polova u procentima

Od ukupno 122 pacijenta, 62,3% njih je imalo *Psoriasis pustulosa palmoplantaris*; 18,85% *Psoriasis vulgaris disseminata cum pustulatione*; 12,3% *Psoriasis pustulosa generalisata*; 6,55% *Psoriasis pustulosa annularis* (**grafikon 2**).

Dijagnoza

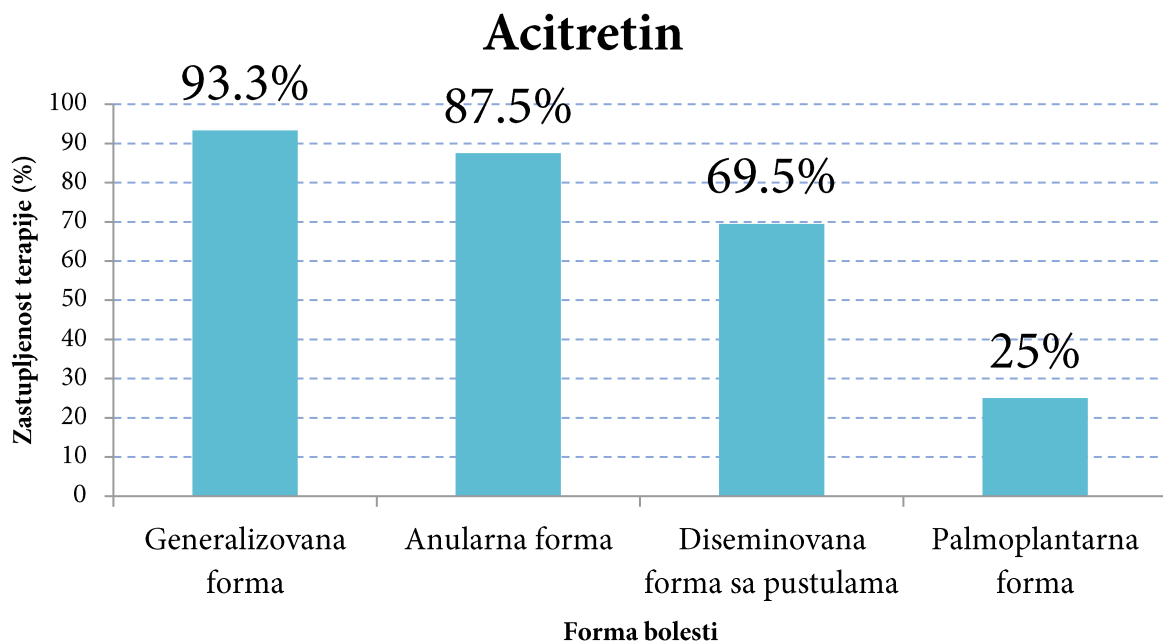


Grafikon 2. Pustulozna psorijaza - procentualna zastupljenost različitih formi bolesti

Acitretin je bio lek izbora kod 93,3% pacijenata sa generalizovanom formom pustulozne psorijaze, kao i kod 87,5% pacijenata sa *Psoriasis pustulosa annularis*. Pored toga, acitretin je ordiniran i kod 69,5% pacijenata sa diseminovanom *Psoriasis vulgaris cum pustulatione*, kao i kod 25% pacijenata sa palmoplantarnom formom pustulozne psorijaze (**grafikon 3**). Metotreksat je primenjivan kod 2,46% pacijenata. Antibiotiska terapija je podrazumevala primenu antibiotika zbog antiinflamatornog dejstva (doksiciklin, azitromicin i ostali antibiotici prema antibiogramu kod manjeg broja pacijenata zbog potvrđene infekcije). Najčešće upotrebljavan antibiotik bio je doksiciklin (ordiniran kod 40 pacijenata - 32,8%). Primena doksiciklina bila je ili u vidu monoterapije ili je prethodila primeni acitretina, što znači da nisu primenjivani istovremeno kako bi se izbegli neželjeni efekti. Kod 27% pacijenata doksiciklin je primenjivan kao monoterapija. Antibiotiski lekovi primenjivani su kod 66% pacijenata sa palmoplantarnom

pustuloznom psorijazom, kao i kod 60% pacijenata sa generalizovanom formom bolesti. Kod 56,5% pacijenata sa diseminovanom *Psoriasis vulgaris cum pustulatione* antibiotiska terapija prethodila je primeni acitretina, kortikosteroida i metotreksata, a kod 12,5% pacijenata sa anularnom formom u kombinaciji sa acitretinom zbog pozitivnih nalaza brisa guše, kože ili urinokulture. Takođe, preko 50% pacijenata sa palmoplantarnim oblikom psorijaze bilo je na lokalnoj PUVA terapiji u kombinaciji sa ostalim vidovima terapije. Opšta kortikosteroidna terapija primenjivana je kratkotrajno kod ukupno 18 (14,75%) ispitivanih pacijenata.

Psorijazni artritis udružen sa pustuloznom psorijazom imalo je 11 pacijenata (9%), dok je *Psoriasis vulgaris* dijagnostikovana u nekom trenutku kod 49 pacijenata (40,2%), od kojih je kod njih 28 (23%) ustanovljen prosečan period javljanja bolesti od 17,6 godina pre momenta postavljanja dijagnoze pustulozne psorijaze.



Grafikon 3. Pustulozna psorijaza - procentualna zastupljenost terapije acitretinom kod različitim formi bolesti

Diskusija

U ovoj studiji smo analizirali istorije bolesti pacijenata sa dijagnostikovanom pustuloznom psorijazom, lečenih na Klinici za dermatovenerologiju Kliničkog centra Srbije u periodu od januara 2011. do decembra 2015. godine.

Prosečna starost naših pacijenata bila je 52 godine, što se poklapa sa evropskim studijama, gde je prosečna starost između 50,6 i 54,7 godina. Nešto je viša u odnosu na studiju iz Koreje, gde je raspon godina 35,2 do 44,8 (3, 4). Prethodno je ustanovljeno da se pustulozna psorijaza javljala kod 1,2% naših pedijatrijskih pacijenata (2). Ovom petogodišnjom studijom ustanovljeno je da je od ukupnog broja obolelih od pustulozne psorijaze 4,1% pacijenata bilo uzrasta mlađeg od 18 godina. Pustulozna psorijaza

se prema rezultatima naše studije češće javljala kod osoba ženskog pola (77,9%), što se takođe poklapa sa evropskim studijama, gde je taj procenat oko 78% (3). *Psoriasis vulgaris* je bio prisutan kod 40,2% naših pacijenata, što je nešto više nego u evropskim studijama (16-19%) (3). Psorijazni artritis u našoj studiji zabeležen je kod 9% pacijenata, što je manje nego u evropskim studijama (24-29%), ali je u opsegu koji se navodi u literaturi (3, 5). Većina naših pacijenata bila je na terapiji acitretinom koji se i smatra lekom izbora u terapiji pustulozne psorijaze, što pokazuju i rezultati stranih studija, kao i da najbolje rezultate daju retinoidi u kombinaciji sa UV zračenjem ili topikalnim kortikosteroidima (5, 6). Ograničenja u primeni acitretina, tj. razlozi zbog kojih lek nije bio ordiniran bili su teška dislipidemija i poremećaj funkcije jetre, kao i pojava bolesti kod žena u

generativnom periodu zbog teratogenih efekata ovog leka. Zbog dugačkog poluvremena eliminacije neophodna je kontracepcija pre započinjanja terapije, tokom terapije i tri godine po prekidu terapije acitretinom (2). Zbog svega toga se smatra da već od trinaeste godine pacijentkinjama ženskog pola acitretin treba ordinirati samo u slučaju životne ugroženosti, uz pismenu saglasnost i kompletno informisanje pacijenta i roditelja u slučaju maloletnih osoba. Pored navedenog, kod pedijatrijskih pacijenata jedan od neželjenih efekata acitretina može da bude i rano zatvaranje epifiza, koje može da dovede do zastoja u rastu. Iz tog razloga se kod pedijatrijskih pacijenata savetuje redovno praćenje od strane ortopeda i pedijatra (2). Opštu kortikosteroidnu terapiju treba primenjivati sa oprezom zbog mogućeg pogoršanja promena na koži. Podaci iz literature ukazuju da su pogoršanja uz primenu opšte

kortikosteroidne terapije češća kod pacijenata koji su pre pustulozne psorijaze imali dijagnostikovanu *Psoriasis vulgaris* (7). To objašnjava podatak da je opšta kortikosteroidna terapija primenjivana kod 14,75% naših pacijenata.

Zaključak

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da je najčešća forma pustulozne psorijaze kod naših pacijenata *Psoriasis palmoplantaris*, kao i da je za tu formu bolesti najčešće ordiniran doksiciklin. Kod ostalih formi psorijaze lek izbora je bio acitretin. U našoj studiji psorijadni artritis je dijagnostikovao kod 9% pacijenata, dok je *Psoriasis vulgaris*, pored neke forme pustulozne psorijaze, ustanovljen kod 40,2% pacijenata.

Literatura

1. Moura AC, Assis HL, Goes P. et al. A Case of Acute Generalized Pustular Psoriasis of von Zumbusch Triggered by Hypocalcemia. Case Rep Dermatol 2015; 7:345–351.
2. Popadic S, Nikolic M. Pustular Psoriasis in Childhood and Adolescence: A 20-Year Single-Center Experience. Pediatric Dermatology 2014; Vol.31 No.5 575-579.
3. Mössner R, et al. Palmoplantar Pustular Psoriasis Is Associated with Missense Variants in CARD14, but Not with Loss-of-Function Mutations in IL36RN in European Patients. Journal of Investigative Dermatology 2015; 135, 2538–2541.
4. Song SH, Kim JS, Park IT, Jang HY, Lee SE. Immunohistochemical Comparison of IL-36 and the IL-23/Th17 Axis of Generalized Pustular Psoriasis and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. Ann Dermatol 2016; Vol. 28, No. 4.
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H. H, Burgdorf W. H. C. Erythematous-Papulo-Squamous Diseases. In: Dermatology, 2nd ed. Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag; 2000; p 571-647.
6. Westphal CD, Souza PP, Chirano AC. et al. Generalized pustular psoriasis induced by systemic steroid dose reduction. An Bras Dermatol. 2016; 91(5):664-6.
7. De Oliveira ST, Maragno L, Arnone M et al. Generalized pustular psoriasis in childhood. Pediatr Dermatol 2010; 27:349–354.