



A PSORÍASE COM ERUPÇÕES PUSTULOSAS

Mariana Silva Araújo¹, Gabriella Corteze Vieira¹, Camilla Silva Araújo¹, Mariana Silva Cardoso¹, Leila Rodrigues Danziger¹, Rosanea Meneses de Souza¹.

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

A psoríase é uma doença crônica da pele que causa erupções cutâneas escamosas e avermelhadas que podem coçar e doer, existindo vários tipos, incluindo um tipo raro chamada psoríase pustulosa. Este estudo tem por objetivo avaliar o processo psoríase pustulosas generalizadas, desde o processo de formação, desenvolvimento, bem como a forma de tratamento. Foi realizado uma abordagem geral em relação ao tema em revisões de literatura em artigos científicos e livros com referência no assunto. A psoríase pustulosa é caracterizada por lesões de pele com pústulas (bolhas cheias de pus) em uma base de pele vermelha e inflamada. Essas pústulas podem aparecer em pequenas áreas da pele ou podem se espalhar pelo corpo todo. A psoríase pustulosa pode ser dolorosa e pode ser acompanhada de febre, calafrios, coceira intensa. Os membros da família IL-1 e IL-36 desempenham um papel fundamental na regulação da atividade inflamatória na pele. A via IL-36 emergiu recentemente como um eixo central que conduz os mecanismos inflamatórios patogênicos, a secreção de IL-36 por queratinócitos ou células inflamatórias e a subsequente estimulação das vias autócrinas e parácrinas resulta em uma resposta autoinflamatória e autoimune intensificada mediada por várias citocinas importantes. Neste sentido, os avanços recentes relacionados com a descoberta da IL-36 como um nódulo central, estão impulsionando o desenvolvimento de tratamentos inovadores para a GPP e outras doenças autoinflamatórias da pele.

Palavras-chave: Psoríase pustulosa, erupções pustulosas, patogenia psoríase.

PSORIASIS WITH PUSTULOUS ERUPTIONS

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic skin disease that causes scaly, red rashes that can be itchy and painful. There are several types, including a rare type called pustular psoriasis. This study aims to evaluate the process of generalized pustular psoriasis, from the process of formation, development, as well as the form of treatment. A general approach to the topic was carried out in literature reviews of scientific articles and reference books on the subject. Pustular psoriasis is characterized by skin lesions with pustules (pus-filled blisters) on a base of red, inflamed skin. These pustules can appear on small areas of the skin or can spread throughout the body. Pustular psoriasis can be painful and may be accompanied by fever, chills, severe itching. IL-1 and IL-36 family members play a key role in regulating inflammatory activity in the skin. The IL-36 pathway has recently emerged as a central axis driving pathogenic inflammatory mechanisms, secretion of IL-36 by keratinocytes or inflammatory cells and subsequent stimulation of autocrine and paracrine pathways results in an enhanced autoinflammatory and autoimmune response mediated by several cytokines important. In this sense, recent advances related to the discovery of IL-36 as a central node are driving the development of innovative treatments for GPP and other autoinflammatory skin diseases.

Keywords: Pustular psoriasis, pustular eruptions, psoriasis pathogenesis.

Instituição afiliada – Universidade de Rio Verde, Faculdade Morgana Potrich, Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Dados da publicação: Artigo recebido em 23 de Maio e publicado em 13 de Julho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p1276-1288>

Autor correspondente: Mariana Silva Araújo mariaraujo730@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A psoríase de uma maneira geral é uma doença inflamatória crônica autoimune em que existe uma hiperativação de linfócitos T. Sua etiologia é multifatorial, obtendo forte base genética, além dos fatores ambientais (Kumar, 2018).

É clinicamente heterogênea quanto à idade de início, precipitantes, gravidade e história natural. Muitas entidades clínicas sobrepostas são reconhecidas. Existe uma relação entre estas entidades e a psoríase em placas, uma vez que alguns indivíduos podem ter episódios de psoríase em placas precedendo ou seguindo a psoríase pustulosa generalizada, mas outros a psoríase pustulosa generalizada ocorre como o único fenótipo sem psoríase em placas em qualquer momento (Zhou, et al, 2021).

A psoríase pustulosa é uma forma incomum de psoríase que frequentemente apresenta desafios clínicos para os dermatologistas. A condição se apresenta com pústulas em fundo eritematoso e tem dois subtipos distintos: doença localizada nas palmas das mãos e plantas dos pés, chamada pustulose palmoplantar (PPP) e psoríase pustulosa generalizada (GPP) (Menter, et al, 2021).

A psoríase pustulosa generalizada (PPG) é uma doença neutrófila grave da pele caracterizada pela erupção súbita e generalizada de pústulas estéreis superficiais com ou sem inflamação sistêmica e é considerada uma doença distinta da psoríase em placas (Sugiura, 2022).

Os mecanismos patogênicos da PPG não são claros. Estudos recentes identificaram várias mutações ligadas a PPG, incluindo interleucinas 36 (IL-36) e interleucinas 1 (IL-1), que induz a expressão de quimiocinas de neutrófilos, infiltração e formação de pústulas (Sugiura, 2022).

As diretrizes japonesas de 2018 estabeleceram os seguintes parâmetros para o diagnóstico: a) sintomas sistêmicos como febre e fadiga; b) rubor extenso ou sistêmico acompanhado de múltiplas pústulas estéreis que podem coalescer em lagos de pus; c) histopatologia revelando pústulas neutrofílicas subcórneas, caracterizadas como pústulas espongiiformes de Kogoj; d) recorrências repetidas de achados clínicos e histopatológicos anteriores. A presença de quatro dos critérios acima estabelece o diagnóstico definitivo de PPG, e a presença de dois ou três critérios indica suspeita

diagnóstica (Wang, et al, 2018).

A raridade da doença e sua evolução característica (surto com períodos de remissão) limita a realização de protocolos de pesquisa de melhor qualidade para avaliação terapêutica (Díaz, et al, 2023).

Este estudo objetiva-se avaliar o processo psoríase pustulosas generalizadas, desde a formação, desenvolvimento, bem como a forma de tratamento, com intuito de que mais pessoas possam se atualizar sobre o tema, devido sua raridade, fazer diagnósticos e tratamentos de uma forma mais precisa.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa, na pesquisa sobre a formação fisiopatológica da psoríase pustulosa generalizada. Objetiva-se expor produções científicas e reconstruir ideias de sobre o pensamento de diferentes autores, avaliando os conceitos empregados, a articulação para detecção e manejo terapêutico da patologia, na tentativa de trilhar caminhos alternativos para o bem estar do paciente, visto que trata-se de uma doença com curso clínico altamente variável.

Foi realizada uma busca de artigos na base de dados PubMed usando palavras-chave de texto livre relacionadas a “erupções pustulosas” e “psoríase”, sendo esta busca realizada em palavras na língua inglesa. Como critério de exclusão, foram considerados os trabalhos publicados no período de 2018-2022 e que apresentaram pelo menos um dos termos utilizados na busca. Após a triagem do título e resumo, foram selecionados quatro artigos para inclusão da presente revisão narrativa.

A seleção dos estudos partiu do autor principal, e caso houvesse divergência, um segundo autor era selecionado para julgar as informações, e a decisão final, da escolha dos estudos, foi debatida e tomada por todos os membros.

RESULTADOS

A psoríase pustulosa generalizada é considerada uma doença distinta da psoríase em placas. Normalmente, a psoríase é classificada em vários subtipos: psoríase em placa, inversa, gutata, eritrodérmica e pustulosa, sendo a GPP uma forma de psoríase pustulosa (Sugiura, 2022).

A PPG é definida como pústulas estéreis primárias macroscopicamente visíveis que ocorrem na pele não acral e não restritas às placas de psoríase. As pústulas estéreis

são consideradas lesões primárias. As pústulas que secam podem formar montes de escamas ou crostas acastanhadas que se desfazem lentamente (Díaz, et al, 2023).

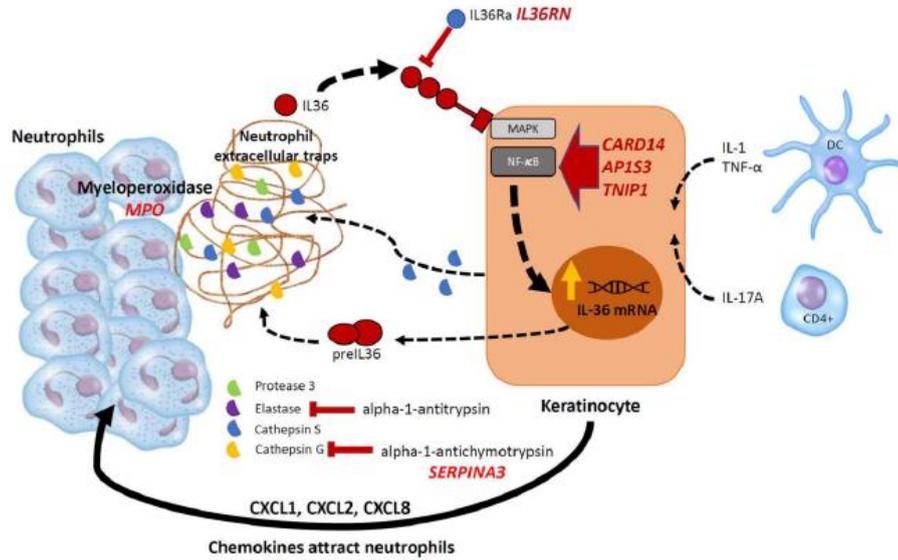
Classificar a PPG é um desafio, uma vez que os critérios clínicos para descrição e diagnóstico não são consistentes entre centros especializados. Portanto, muitos define-se a viabilidade diagnóstica dos casos revisados avaliando quatro critérios: história clínica compatível, características dermatológicas típicas e/ou histopatologia diagnóstica, quadros clínicos consistentes e status DITRA. A patogênese da GPP é mediada por vias que se sobrepõem parcialmente à psoríase do tipo placa, com atividade mais pronunciada do sistema imunológico inato. Tanto a IL-1 como a IL-36, mas também a IL-17, desempenham um papel importante na formação da doença (Boehner, et al, 2018).

Os membros da família IL-1 e IL 36 desempenham um papel central na regulação atividade inflamatória da pele. A secreção de IL 36 por queratinócitos ou células inflamatórias e a subsequente estimulação das vias autócrinas e parácrinas leva a uma resposta autoinflamatória e autoimune amplificada mediada por várias citocinas chave. Essas citocinas ativam ainda mais as células T. Além disso, a quimiotaxia de neutrófilos ativados estabelece GPP como uma doença de pele neutrofílica, pois estes amplificam ainda mais o mecanismo inflamatório através da clivagem mediada por neutrófilos e ativação de citocinas próinflamatórias (Sugiura, 2022).

Avanços recentes na compreensão da base genética e molecular da patogênese da PPG, incluindo a descoberta da IL-36 como um nóculo central, estão impulsionando o desenvolvimento de tratamentos inovadores para a PPG e outras doenças autoinflamatórias (Sugiura, 2022).

Na figura 1 é possível avaliar de forma esquemática a patogênese da PPG que está relacionada a mutações em múltiplos genes, como o gene IL-1Ra humano (IL1RN), IL-36Ra (IL36RN), relacionada a mutações em múltiplos genes, como o gene IL-1Ra humano (IL1RN), IL-36Ra (IL36RN) (Romiti, 2021).

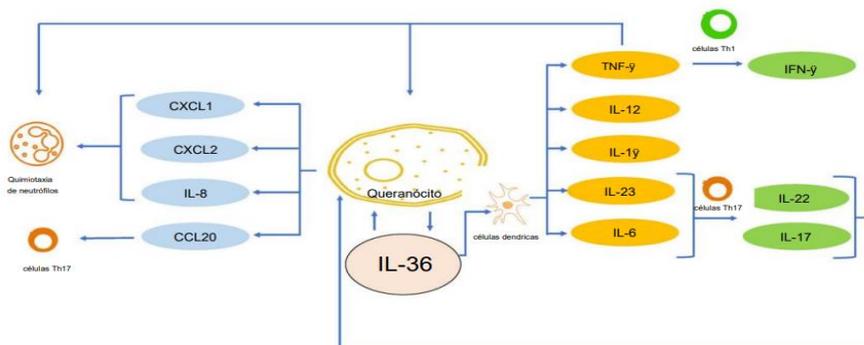
Figura 1. Patogenese da psoríase postulosa generalizada.



Fonte: WANG, et al, 2018.

Coletivamente, os avanços na compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à patogênese da GPP e a validação clínica de novos alvos farmacológicos estabelecem a IL-36 como um nóculo central que impulsiona o desenvolvimento e a progressão da GPP (Fig. 2). A secreção de IL 36 por queratinócitos ou células inflamatórias e a subsequente estimulação das vias autócrinas e parácrinas leva a uma resposta autoinflamatória e autoimune amplificada mediada por várias citocinas chave (Sugiura, 2022).

Figura 2. IL-36 é um nóculo central na patogênese da GPP. A IL-36 atua como uma citocina central na patogênese da GPP



Fonte: SUGIURA, 2022.

A GPP tem um curso variável e imprevisível e a maioria dos pacientes tem doença recorrente. O intervalo de tempo entre as crises é variável, podendo ou não haver

regressão completa das lesões entre elas. A gravidade das crises também pode variar no mesmo paciente (Hoegler, et al, 2018)

O início dos sintomas tende a ser abrupto e volátil, inicialmente com a presença de eritema e edema de extensão e grau variáveis, acometendo frequentemente áreas de grandes folhos cutâneos. A pele fica sensível e dolorida. Em poucas horas, aparecem dezenas a centenas de pústulas não foliculares estéreis, que se espalham e podem convergir para formar lagos de pus. A erupção tende a ser generalizada, mas há predileção pelo tronco e membros proximais, conforme pode-se visualizar na figura 1(Wang, et al, 2018).

As pústulas mudam de acordo com a fase em que se encontra, conforme pode ser visualizado na figura 3 abaixo:

Figura 3. Quadro de evolução das lesões de GGP.



Fonte: WANG, et al, 2018.

Manifestações sistêmicas são frequentes e muitas vezes graves. A erupção pode ser acompanhada por sintomas sistêmicos como fadiga, mal-estar, anorexia, náusea, tremores e febre. A condição pode evoluir para complicações potencialmente graves, como superinfecção bacteriana, distúrbios metabólicos, insuficiência renal, hepática e cardíaca, insuficiência respiratória aguda, choque hipovolêmico e morte. Essas consequências se devem à quebra da barreira cutânea, vasodilatação e hipoalbuminemia (Wang, et al, 2018), (Shan, et al, 2023).

Classicamente, manifesta-se como um quadro sistêmico potencialmente grave e exige diagnóstico e intervenção imediatos. A duração de cada crise e os intervalos entre os episódios pustulosos são extremamente variáveis. Recentemente, anormalidades genéticas foram identificadas principalmente nas variantes familiares e iniciais desta doença (Romiti, et al, 2021).

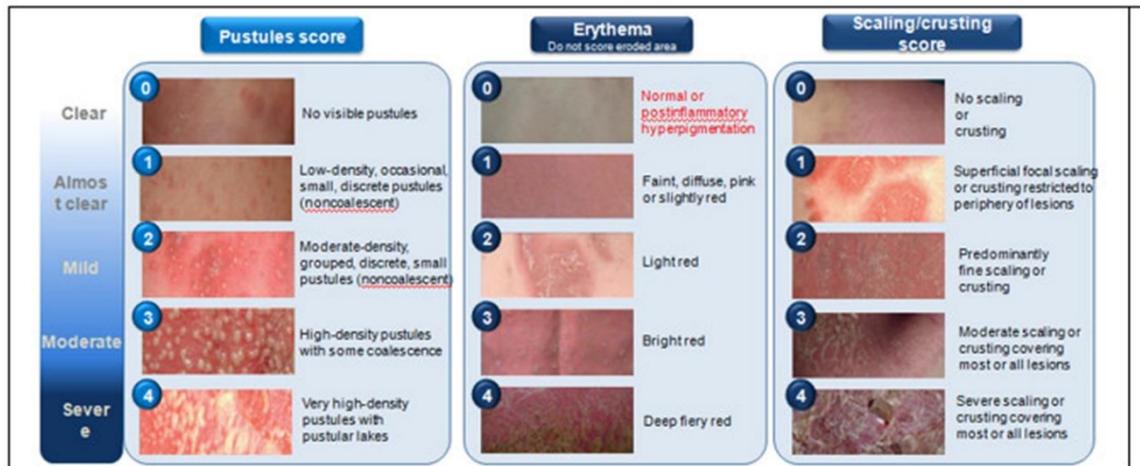
A GPP pode afetar múltiplos sistemas orgânicos, aumentando o risco de sepse, e pode levar a doenças renais e hepáticas, como colangite neutrofílica, e anormalidades respiratórias, como pneumonite neutrofílica e síndrome do desconforto respiratório agudo. Lesões cutâneas pustulosas extensas podem causar infecções bacterianas ou fúngicas secundárias, complicando o curso da doença e resultando em perda significativa de líquidos e aumento do risco de desidratação e desequilíbrios eletrolíticos (Fujita, et al, 2022).

Além de rara, a PPG tem como característica a evolução em surtos com possível remissão espontânea, fatores que dificultam a realização de ensaios clínicos randomizados e dificultam o desenvolvimento de regimes de tratamento padronizados e algoritmos de tratamento. Requer intervenção imediata, hospitalização e, não raramente, suporte de unidade de terapia intensiva (Kodali, et al, 2023).

Também é raro em crianças, na infância manifesta-se em qualquer idade, embora seja notavelmente mais frequente no primeiro ano de vida. Apesar da sua raridade, a intervenção precoce é crucial, uma vez que as complicações podem ser fatais, incluindo infecções bacterianas sobrepostas e sepse (Adi, et al, 2024).

A raridade da PPG e seus sintomas cutâneos e extracutâneos heterogêneos representam um desafio para a adoção de medidas abrangentes e precisas da doença para a avaliação clínica de rotina e acompanhamento dos pacientes. Os escores da doença da psoríase em placas são medidas comumente usadas para avaliar pacientes com GPP(fig. 4) (Choon, et al, 2021).

Figura 4. Componentes e metodologia do escore GPPGA para avaliação e acompanhamento de pacientes com GPP.



Fonte: Adaptado de Choon et al., AAD-VMX, 2021.

Alguns agentes biológicos que têm como alvo as principais citocinas envolvidas na ativação de vias inflamatórias têm sido usados como tratamentos para GPP. Recentemente, o espesolimabe, um antagonista de IL-36R, foi aprovado nos EUA e no Japão para o tratamento de surtos de GPP em adultos, mas atualmente não há tratamentos aprovados para GPP na Europa. A inibição direcionada do receptor de IL-36 (IL-36R) é uma estratégia terapêutica atraente no tratamento da PPG, incluindo prevenção de crises e controle sustentado da doença (Díaz, et al, 2023), (Hawkes, et al, 2023).

Ainda sobre o espesolimabe em um outro estudo mostrou modulação rápida de vias moleculares comumente desreguladas na PPG, o que pode estar associado a melhores resultados clínicos (Baum, et al, 2021).

Em outro estudo o tratamento com espesolimabe resultou numa rápida eliminação pustulosa e cutânea, com um perfil de segurança aceitável, apoiando a sua utilização no tratamento de crises generalizadas de psoríase pustulosa (Morita, 2023).

O acúmulo de evidências sugere que os agentes biológicos, especialmente o infliximabe, podem ser considerados como tratamento de primeira linha da PPG, especialmente em casos agudos graves, devido ao seu início de ação abrupto e perfis de efeitos colaterais favoráveis em comparação com agentes sistêmicos orais (Reynolds, et al, 2022).

Um avanço recente notável é a descoberta de mutações no IL36RN e o papel central dos ligantes do receptor de IL-36 na patogênese da PPG, que definiu alvos terapêuticos chave para a doença. Os agentes biológicos que têm como alvo a via da IL-



36 demonstraram eficácia promissora em pacientes com PPG, marcando o início de uma nova era de terapia direcionada para PPG (Kruenger, 2022).

Em geral, para a psoríase, o tratamento é tópico, fototerápico, sistêmico não biológico ou sistêmico biológico. Tratamentos tópicos não são recomendados para surtos de GPP. Em certos casos, tratamentos tópicos como esteroides, calcipotrieno (calcipotriol) e tacrolimus devem ser considerados como terapia de manutenção ou adjuvante (Hoegler, et al, 2018), (Genovese, et al, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É extremamente complexo avaliar os parâmetros de tratamento da GPP, visto que se trata de uma patologia rara com muitas mutações, tornando-se uma doença desafiadora com poucas opções de tratamento bem validadas.

Avanços recentes relacionados com a descoberta da IL-36 como um nódulo central, estão impulsionando o desenvolvimento de tratamentos inovadores para a GPP e outras doenças autoinflamatórias da pele. O papel da via IL-36 como um eixo inflamatório chave no mecanismo patogênico da GPP está impulsionando o desenvolvimento de novos tratamentos para esta condição e possivelmente outras doenças cutâneas inflamatórias raras que tradicionalmente têm sido consideradas como representando necessidades médicas não atendidas.

As respostas terapêuticas à inibição do receptor de IL-1 na GPP tendem a ser incompletas, o que sugere que a IL-1 não desempenha um papel central na GPP, mas atua em um loop de feedback positivo induzindo e sendo induzido pela IL-36. Importante ressaltar a utilização do esposolimabe que vem apresentando bons resultados na redução da psoríase pustulosa, especialmente durante em episódios de crises, devido o seu poder de rápida modulação de antagonização de IL-36.

REFERÊNCIAS

Adi, G., Shaath, M. R., Adi, K., Obaid, Z., Aldosari, E., & Al Kateb, F. A. (2024). Psoríase pustulosa generalizada em criança com mutação IL36RN: relato de caso. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1337799. doi:10.3389/fimmu.2024.1337799

Baum, P., Visvanathan, S., Garcia, S., Roy, J., Schmid, R., Bossert, S., Lang, B., Bachelez, H., Bissonnette, R., Thomas, C., & Krueger, J. G. (2021). Psoríase pustulosa: vias moleculares e efeitos do esposolimabe na psoríase pustulosa generalizada. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, PMID: 34678325; DOI: 10.1016/j.jaci.2021.09.035



Boehner, A., Navarini, A. A., & Eyerich, K. (2022). Psoríase pustulosa generalizada – uma doença modelo para imunoterapia direcionada específica, revisão sistemática. *Experimental Dermatology*.doi:10.1111/exd.13699

Choon, S. E., et al. (2021). AAD VMX; 23 a 25 de abril de 2021; Encontro Virtual. Disponível em: https://www.psoriasis council.org/docs/2021_esdr_congress_report.pdf/ Acesso em: 26 mar. 2024.

Díaz, R. R., Daudén, E., Carrascosa, J. M., Cueva, P. de la, & Puig, L. (2023). Generalized Pustular Psoriasis: A Review on Clinical Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *Dermatol Ther (Heibel)*, 13, 673-688.

Fujita, H., Gooderham, M., & Romiti, R. (2022). Diagnóstico de psoríase pustulosa generalizada. *Southern Journal of Clinical Dermatology*, 23(1), 31. doi:10.1007/s40257-021-00652-1

Genovese, G., Moltrasio, C., Cassano, N., Maronese, C. A., Vena, G. A., & Marzano, A. V. (2023). Pustular Psoriasis: From Pathophysiology to Treatment. *Biomedicines*, 9 (12),1746. doi:10.3390/biomedicines9121746

Hawkes, J. E., Visvanathan, S., & Krueger, J. G. (2023). O papel do eixo interleucina-36 na psoríase pustulosa generalizada: uma revisão do mecanismo de ação do espesolimab. *Frontiers in Immunology*.PMID: 38077370; IDPM: PMC10703363; DOI: 10.3389/fimmu.2023.1292941

Hoegler, K. M., John, A. M., Handler, M. Z., & Schwartz, R. A. (2018). Generalized pustular psoriasis: Review and update on treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32.

Kodali, N., Blanchard, I., Kunamneni, S., & Lebowitz, M. G. (2023). Current management of generalized pustular psoriasis. *Experimental Dermatology*.doi:10.1111/exd.14765

Krueger, J., Puig, L., & Thaçi, D. (2021). Treatment options and goals for patients with generalized pustular psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*.doi:10.1007/s40257-021-00658-9

Kumar, V. (2018). Robbins Patologia Básica. Grupo GEN. ISBN 9788595151895. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151895/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

Menter, A., Van Voorhees, A. S., & Hsu, S. (2021). Psoríase pustulosa: Uma revisão narrativa dos desenvolvimentos recentes na fisiopatologia e opções terapêuticas. *Dermatology and Therapy*.PMID: 34626330; IDPM: PMC8611132; DOI: 10.1007/s13555-021-00612-x

Morita, A., Tsai, T.-F., Yap Wen Yee, E., Okubo, Y., Imafuku, S., Zheng, M., Li, L., Quaresma, M., Thomas, C., & Choon, S. E. (2023). Eficácia e segurança do espesolimabe em pacientes asiáticos com exacerbação generalizada de psoríase pustulosa: resultados do estudo Effisayil™ 1 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Journal of Dermatology*, 50 (5), e138-e139. doi:10.1111/1346-8138.16609

Reynolds, K. E., Pithadia, D. J., Lee, É. B., Clarey, D., Lião, W., & Wu, J. J. (2023). Psoríase pustulosa generalizada: Uma revisão da fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. *Cutis*, 113(5),579. PMID: 36219603; DOI: 10.12788/cutis.0579



Romiti, R. A., Hirayma, A. L. S., Arnome, M. A., & Magalhães, R. F. (2021). Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch). *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 97,63-74.

Sugiura, K. (2022). Role of Interleukin 36 in Generalised Pustular Psoriasis and Beyond. *Dermatol Ther (Heibel)*, 12, 315-328.

Shah, M., Al Aboud, D. M., Crane, J. S., & Kumar, S. (2024, January). Pustular Psoriasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725687/>. Acesso em: 09 mar. 2024.

Wang, P.-H., Huang, B.-S., Horng, H.-C., Yeh, C.-C., & Chen, Y.-J. (2018). Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81, 94-101.

Zhou, J., Luo, Q., Cheng, Y., Wen, X., & Liu, J. (2021). Uma atualização sobre a base genética da psoríase pustulosa generalizada (revisão). *International Journal of Molecular Medicine*, (Issue), doi:10.3892/ijmm.2021.4951