

# PATIENT JOURNEY PER PSORIASI PUSTOLOSA GENERALIZZATA (GPP)

AUG 2024

**AUTHORS:**

*Marzia Caproni*  
*Francesco Cusano*  
*Luca Fania*  
*Cesare Massone*

**EDITING:**

Pierluigi Di Giulio



ASSOCIAZIONE DERMATOLOGI-VENEREOLOGI  
OSPEDALIERI ITALIANI e della SANITÀ PUBBLICA

## **Autori**

*Marzia Caproni*

*Francesco Cusano*

*Luca Fania*

*Cesare Massone*

## **Editing**

*Pierluigi Di Giulio*

Progetto realizzato da



ASSOCIAZIONE DERMATOLOGI-VENEREOLOGI  
OSPEDALIERI ITALIANI e della SANITÀ PUBBLICA

Progetto coordinato da



Documento prodotto nel mese di Agosto 2024

Con il contributo non condizionante di



# INDICE DEI CONTENUTI

## 1. GPP

1.1 OVERVIEW DELLA MALATTIA

1.2 PREVALENZA

## 2. METHODOLOGY

2.1 METODOLOGIA

## 3. STAGES OF THE PATIENT JOURNEY

3.1 DECORSO E PROGNOSI

3.1.1 DEFINIZIONE DI "FLARE"

3.1.2 TRIGGERS E FATTORI PREDISPONENTI

## 4. DIAGNOSI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

4.1.1 DIAGNOSI DELLA GPP

4.1.2 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

## 5. PATIENT NEEDS

5.1.1 PERCORSO DEL PAZIENTE 1

5.1.2 PERCORSO DEL PAZIENTE 2

5.1.3 PERCORSO DEL PAZIENTE 3



# 1. GPP

## 1.1. OVERVIEW DELLA MALATTIA

### Orphanet:

La Psoriasi Pustolosa Generalizzata (GPP) è una malattia cutanea Infiammatoria potenzialmente severa, caratterizzata da episodi ricorrenti di febbre, astenia ed episodiche eruzioni cutanee con formazione di pustole sterili distribuite in varie parti del corpo ed associate a leucocitosi neutrofila.

### Expert Panel:

Per definire questa malattia rara, sono state esaminate le Linee Guida Eraspén del 2017<sup>1</sup> e le Linee Guida Giapponesi della JDA del 2018<sup>2</sup>.

Sono state esaminate le definizioni della malattia nella Consensus Italiana del 2024<sup>4</sup>, nella Consensus Global del 2023<sup>5</sup> e nella Consensus Internazionale del 2024<sup>3</sup>.

Si è giunti alla seguente condivisione sulla definizione della malattia:

*La Psoriasi Pustolosa Generalizzata (GPP) è una malattia rara, auto-infiammatoria cronica caratterizzata da una eruzione diffusa di pustole sterili su cute eritematosa localizzata in distretti corporei non-acrali<sup>1,2,3</sup>.*

*Può manifestarsi associata o non a sintomi sistemici (febbre, artrite e artralgie, astenia, colangite neutrofila) e ad alterazioni dei parametri di laboratorio (ipoalbuminemia, iposidemia, alterazioni elettrolitiche, ipocalcemia, leucocitosi con o senza eosinofilia, trombocitosi, anemia)<sup>2,4,5</sup>.*

*La sintomatologia può presentarsi in forma acuta, subacuta o cronica<sup>4</sup>.*

*Malgrado storicamente sia stata considerata una variante della Psoriasi Volgare, viene attualmente considerata un'entità separata dal punto di vista fenotipico, genetico, immunologico, anche se può essere comunque associata a PV<sup>5</sup>.*

## 1.2. PREVALENZA

Ad oggi, la GPP non è inserita nel registro nosologico italiano delle Malattie Rare, non esistono quindi dati epidemiologici ufficialmente riconosciuti su questa condizione.

La mancanza di questi dati rappresenta un problema per la comunità scientifica, poiché limita la comprensione della prevalenza e dell'impatto di questa malattia nel nostro Paese<sup>4</sup>.

La Global Delphi consensus pubblicata nel 2023<sup>5</sup> ha evidenziato una notevole variabilità epi-

demografica a livello internazionale, probabilmente a causa della frequente misdiagnosi. Secondo quanto riportato, la prevalenza di GPP varia in maniera sostanziale fra i diversi paesi: 0,02 per 10.000 persone in Francia, 0,07-0,09 per 10.000 persone in Brasile, 0,15 per 10.000 persone in Svezia, 0,2 per 10.000 persone in Giappone, 0,9 per 10.000 persone negli USA, 1,1 per 10.000 persone in Corea del Sud e 1,4 per 10.000 persone in Germania.

Nella Consensus Italiana<sup>4</sup> pubblicata nel 2024, invece, vengono riportate le seguenti stime epidemiologiche:

**Prevalenza GPP stimata: 1-3 casi per milione di abitanti**

**Incidenza GPP stimata: 0,5-1 caso/1.000.000/anno**

## 2. METODOLOGIA

### 2.1 METODOLOGIA

Il gruppo di esperti si è riunito in due tempi, il 5 giugno 2024 e il 9 luglio 2024, via webmeeting. Durante i meetings sono stati esaminati i dati bibliografici presenti in letteratura e le esperienze cliniche e si è giunti a enunciati condivisi.

## 3. STAGES OF THE PATIENT JOURNEY

### 3.1 DECORSO E PROGNOSI

Sono stati esaminati i risultati della Consensus Globale del 2023<sup>5</sup> e sono state evidenziate le caratteristiche di eterogeneità<sup>3</sup> e la natura cronica della malattia<sup>10,11</sup>.

Pertanto, gli esperti sono giunti alle seguenti considerazioni sul decorso e la prognosi della malattia:

Il decorso della GPP è estremamente eterogeneo, sia tra individui che nello stesso individuo, ed è caratterizzato da persistenza cronica della sintomatologia per oltre 3 mesi o da un'al-

ternanza di remissione e recrudescenza<sup>6</sup>.

La prognosi è peggiore negli anziani a causa dell'incidenza di complicanze sistemiche (insufficienza cardiorespiratoria, infezioni, sepsi)<sup>5</sup>.

La prognosi può essere infausta per complicanze multiple durante i flares<sup>5</sup>.

Le principali complicanze della GPP sono<sup>5</sup>:

- Shock settico
- Scompenso cardiaco
- Setticemia e sepsi
- Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)
- Insufficienza epatica e renale acuta
- Sindrome sistemica da aumentata permeabilità capillare

La GPP in gravidanza è associata ad outcomes negativi, di grado severo, inclusa l'insufficienza placentare che può aumentare il rischio di morte fetale, morte neonatale e malformazioni del feto<sup>5</sup>.

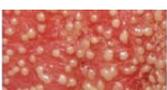
### 3.1.1 DEFINIZIONE DI "FLARE"

Sono stati esaminati in ordine: il documento della Global Delphi Consensus 2023<sup>5</sup>, gli enunciati approvati dal 100% dei partecipanti e, analogamente, il documento della Delphi Consensus italiana del 2024 oltre al Corrona Registry americano sulle statistiche dei flares (numero di flares per paziente all'anno, media della durata e tempo medio della loro risoluzione)<sup>12</sup>.

Il gruppo di esperti ha valutato l'efficacia e l'affidabilità del GPP Global Assessment Score, tenendo in considerazione la definizione proposta dallo studio Effisayil-1<sup>13</sup>.

Il panel di esperti ha ritenuto valido lo strumento GPPGAScore, ritenendolo di alta efficacia e di semplice uso, riassumendone le modalità di utilizzo pubblicate<sup>8</sup>:

Si è dunque giunti alla seguente definizione di "Flare":

SCORE	ERYTHEMA	PUSTULES	SCALING
0 (clear)	Normal or post-inflammatory hyperpigmentation 	No visible pustules 	No scaling or crusting 
1 (almost clear)	Faint, diffuse pink, or slight red 	Low-density occasional small discrete pustules (noncoalescent) 	Superficial focal scaling or crusting restricted to periphery of lesions 
2 (mild)	Light red 	Moderate-density grouped discrete small pustules (noncoalescent) 	Predominantly fine scaling or crusting 
3 (moderate)	Bright red 	High-density pustules with some coalescence 	Moderate scaling or crusting covering most or all lesions 
4 (severe)	Deep fiery red 	Very-high-density pustules with pustular lakes 	Sever scaling or crusting covering most or all lesions 

*Il flares nella GPP è un eritema diffuso a rapida insorgenza, ricoperto da pustole sterili, croste e squame, associate a sintomi sistemici quali febbre, artralgia e astenia<sup>5</sup>.*

I flares possono essere ricorrenti (più di un episodio) o persistenti (durata oltre 3 mesi) e la loro frequenza nella maggioranza dei casi non è prevedibile, ma è mediamente stimata in 0,4 flares/anno per paziente. La loro durata media stimata è di 2-8 settimane<sup>4,5</sup>.

La gravità dei flares varia notevolmente da paziente a paziente e nello stesso paziente durante il singolo episodio<sup>5</sup>.

Durante i flares, le pustole possono confluire tra di loro e formare grandi «laghi» di pustole che durano giorni o addirittura settimane<sup>5</sup>.

Più di metà dei pazienti durante il flare necessita di ricovero ospedaliero<sup>4</sup>.

Gli Esperti hanno concordato che la gravità dei flares dovrebbe essere valutata mediante il GPPGA total score.

Il GPPGA si basa sulla valutazione clinica dello stato della cute del paziente. Si tratta di una versione modificata del Physician Global Assessment delle lesioni psoriasiche, adattato alla valutazione del paziente con GPP.

Ogni componente del punteggio (pustole, eritema e desquamazione) viene valutata separatamente su una scala da 0 a 4 e viene calcolata la media. I punteggi più bassi indicano una gravità inferiore, con 0 indice di una pelle «clear»<sup>8</sup>.

### **3.1.2 TRIGGERS E FATTORI PREDISPONENTI**

Il gruppo di esperti ha consultato il documento della Global Delphi Consensus 2023<sup>5</sup> e il registro USA Corrona<sup>12</sup> concordando il seguente enunciato:

La GPP è una malattia autoinfiammatoria che può essere favorita da trigger sia interni che esterni<sup>5</sup>.

I flares di GPP possono essere scatenati da<sup>5</sup>:

Trattamento o sospensione dei corticosteroidi sistemici o di farmaci anti-psoriasici (es. anti-TNFa, ciclosporina, secukinumab e ustekinumab)

Infezioni virali e batteriche

Gravidanza (insorgenza tipica nell'ultimo trimestre)

Stress

Ipopalcemia severa da ipoparatiroidismo

La GPP si manifesta in individui predisposti a malattia infiammatoria<sup>5</sup>.

Fattori genetici predisponenti possono essere<sup>5</sup>:

Storia familiare di psoriasi a placche e/o GPP e/o altre forme di psoriasi pustolosa

Mutazione genetica in IL-36NR, deficit dell'antagonista del recettore di IL36

Mutazione genetica CARD14, APIS3, SERPINA3.

# 4. DIAGNOSI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

## 4.1.1 DIAGNOSI DELLA GPP

Le prime pubblicazioni relative all'inquadramento nosologico risalgono al 2017 (Eraspen)<sup>12</sup> e al 2018 (JDA)<sup>2</sup>. Successivamente i criteri sono stati integrati con quanto riportato dal Global Delphi Consensus<sup>5</sup> e dall'International Consensus 2024<sup>6</sup>. L'enunciato sulla Diagnosi concordato dal panel di esperti è il seguente:

La diagnosi di GPP è prevalentemente CLINICA<sup>5,6</sup>:

### Criterio clinico principale:

Presenza di pustole sterili macroscopicamente visibili su base eritematosa, non ristrette ad aree acrali o all'interno di placche psoriasiche.

### Criteri clinici secondari:

- Confluenza di pustole (laghi di pus)
- Pustole su cute eritematosa
- Dolore cutaneo
- Febbre
- Astenia
- Storia di flares ricorrenti
- Anamnesi personale o familiare di psoriasi

### Criteri a supporto:

- Indagini di laboratorio
  - Parametri biochimici di infiammazione (PCR e VES)
  - Leucocitosi
  - Neutrofilia
  - Anomalie di test di laboratorio (ipocalcemia, ipoproteinemia, ipoalbuminemia, alterazione test funzionalità epatica o renale)
- Esame istopatologico di biopsia cutanea
  - Pustole neutrofiliche subcornee (pustole spongiformi di Kogoj)
  - Intenso infiltrato neutrofilico dermico ed epidermico
  - Paracheratosi, acantosi, ipercheratosi, riduzione dello strato granuloso e dilatazione dei vasi dermici papillari
- Consulenza genetica
  - Screening per le mutazioni IL36NR > consigliato (se disponibile)
  - Screening per le mutazioni AP1S3, SERPINA, CARD14 > consigliato (se disponibile)

## 4.1.2 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Psoriasi Volgare

Acute Generalized Exanthematous Pustolosis (AGEP)

Subcorneal Pustular Dermatosi (SPD)

Pemfigo a IgA

Psoriasi Eritrodermica

PSORIASI VOLGARE (PV)	PSORIASI PUSTOLOSA GENERALIZZATA (GPP)
<b>CARATTERISTICHE CLINICHE</b>	
Placche eritematose ricoperte da sottili squame bianco-argentee Limiti netti delle lesioni Raro prurito	Pustole non follicolari diffuse primarie sterili spesso confluenti Prurito Assenza di placche psoriasiche (eccetto se co-presenza PV)
<b>EVOLUZIONE E COMORBIDITÀ</b>	
Andamento cronico Minore impatto sistemico Trattamento ambulatoriale Basso rischio di complicazioni o morte Artrite psoriasica  Comorbidità: Obesità, Ipertensione, Diabete, Iperlipidemia Malattia infiammatoria intestinale	Andamento cronico (>3 mesi) o flares ripetuti Infiammazione sistemica Frequente ospedalizzazione Complicanze severe/fatali possibili  Comorbidità: Obesità, Ipertensione, Diabete, Iperlipidemia
<b>INDICI DI LABORATORIO</b>	
Indici di laboratorio non dirimenti: Fattore Reumatoide negativo Possibile aumento PCR e VES	PCR e VES alte. Leucocitosi con neutrofilia <sup>1</sup> Ipoproteinemia, Ipergammaglobulinemia, Ipocalcemia <sup>2</sup>

ACUTE GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTOLOSIS (AGEP)	PSORIASI PUSTOLOSA GENERALIZZATA (GPP)
<b>CARATTERISTICHE CLINICHE</b>	
<p>Pustole puntiformi sterili non follicolari, inizialmente interessanti le aree delle pieghe, poi tronco e gambe. Le manifestazioni cutanee iniziano in genere 24-72 h dopo esposizione ad un antibiotico (aminopenicilline, chinolonici, sulfonamidi) e fino a dopo 10 per altri farmaci, e tendono a scomparire spontaneamente dopo circa 15 giorni dalla sospensione del farmaco responsabile.</p>	<p>Pustole non follicolari diffuse primarie sterili spesso confluenti Prurito Assenza di placche psoriasiche (eccetto se co-presenza PV)</p>
<b>EVOLUZIONE E COMORBIDITÀ</b>	
<p>Comparsa rapida (24-48 h dopo esposizione al farmaco) Sintomi sistemici in circa il 20% dei pazienti: febbre, neutrofilia, lieve eosinofilia (30%), incremento transaminasi (17%) e creatinina <b>Complicanze severe/fatali possibili:</b> Sepsis, Insufficienza multiorgano</p>	<p>Andamento cronico (&gt;3 mesi) o flares ripetuti Infiammazione sistemica Frequente ospedalizzazione Complicanze severe/fatali possibili <b>Comorbidity:</b> Obesità, Iperensione, Diabete, Iperlipidemia</p>
<b>INDICI DI LABORATORIO</b>	
<p>Emocromo (eosinofilia e neutrofilia) Elettroliti, VES, PCR Test funzionalità epatica e renale (per escludere coinvolgimento sistemico)<sup>3</sup></p>	<p>PCR e VES alte. Leucocitosi con neutrofilia<sup>1</sup> Ipoproteinemia, Iperimmunoglobulinemia, Ipcalcemia<sup>2</sup></p>

SUBCORNEAL PUSTULAR DERMATITIS (SPD)	PSORIASI PUSTOLOSA GENERALIZZATA (GPP)
<b>CARATTERISTICHE CLINICHE</b>	
<p>Pustole flaccide, parecchi mm di diametro su cute normale o moderatamente eritematosa. La metà inferiore delle pustole contiene materiale purulento, mentre la metà superiore contiene liquido chiaro (Ipopion). Pustole isolate o confluenti tendenti a formare figure anulari, circolari o serpiginose, associate a croste superficiali. Le manifestazioni cliniche colpiscono le ascelle, l'inguine, la regione sottomammaria, ma raramente il volto, il palmo delle mani e la pianta dei piedi.</p>	<p>Pustole non follicolari diffuse primarie sterili spesso confluenti Prurito Assenza di placche psoriasiche (eccetto se co-presenza PV)</p>
<b>EVOLUZIONE E COMORBIDITÀ</b>	
<p>Rara presenza di manifestazioni cliniche sistemiche</p>	<p>Andamento cronico (&gt;3 mesi) o flares ripetuti Infiammazione sistemica Frequente ospedalizzazione Complicanze severe/fatali possibili <b>Comorbidity:</b> Obesità, Iperensione, Diabete, Iperlipidemia</p>
<b>INDICI DI LABORATORIO</b>	
<p>Esami di routine per escludere patologie associate sottostanti<sup>3</sup></p>	<p>PCR e VES alte. Leucocitosi con neutrofilia<sup>1</sup> Ipoproteinemia, Ipergammaglobulinemia, Ipcalcemia<sup>2</sup></p>

PEMFIGO a IgA	PSORIASI PUSTOLOSA GENERALIZZATA (GPP)
<b>CARATTERISTICHE CLINICHE</b>	
<p>Clinicamente eterogeneo, interessa spesso esclusivamente la cute in corrispondenza delle aree prossimali degli arti, le pieghe e il tronco. Si può presentare con lesioni vescicolose, pustolose o placche eritemato-bollose/pustolose figurate spesso pruriginose</p> <p>Inizialmente: bolle tese, traslucide e piene di liquido chiaro. Successivamente: pustole tendenti alla confluenza.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Variante a tipo pemfigo foliaceo,</li> <li>2. Variante a tipo dermatite pustolosa subcornea</li> <li>3. La variante vescicolo-pustolosa</li> </ol>	<p>Pustole non follicolari diffuse primarie sterili spesso confluenti</p> <p>Prurito</p> <p>Assenza di placche psoriasiche (eccetto se co-presenza PV)</p>
<b>EVOLUZIONE E COMORBIDITÀ</b>	
<p>Gammopatia monoclonale ad IgA</p> <p>Altre malattie linfoproliferative</p> <p>Frequente intenso prurito</p> <p>Non lascia esiti</p>	<p>Andamento cronico (&gt;3 mesi) o flares ripetuti</p> <p>Infiammazione sistemica</p> <p>Frequente ospedalizzazione</p> <p>Complicanze severe/fatali possibili</p> <p><b>Comorbidity:</b> Obesità, Iperensione, Diabete, Iperlipidemia</p>
<b>INDICI DI LABORATORIO</b>	
<p>Ricerca di autoanticorpi nel sangue mediante immunofluorescenza indiretta e su cute tramite immunofluorescenza diretta<sup>3</sup></p>	<p>PCR e VES alte. Leucocitosi con neutrofilia<sup>1</sup></p> <p>Ipoproteinemia, Iperimmunoglobulinemia, Ipocalcemia<sup>2</sup></p>

PSORIASI ERITRODERMICA	PSORIASI PUSTOLOSA GENERALIZZATA (GPP)
<b>CARATTERISTICHE CLINICHE</b>	
<p>Eritema generalizzato (&gt;80% della superficie cutanea)</p> <p>Esfoliazione cutanea</p> <p>Prurito</p> <p>Dolore</p> <p>Gonfiore</p> <p>Fissurazioni</p>	<p>Pustole non follicolari diffuse primarie sterili spesso confluenti</p> <p>Prurito</p> <p>Assenza di placche psoriasiche (eccetto se co-presenza PV)</p>
<b>EVOLUZIONE E COMORBIDITÀ</b>	
<p>Malessere generale</p> <p>Stanchezza</p> <p>Febbre</p> <p>Perdita peso corporeo</p> <p>Dolori muscolari</p> <p>Aumento della frequenza cardiaca</p>	<p>Andamento cronico (&gt;3 mesi) o flares ripetuti</p> <p>Infiammazione sistemica</p> <p>Frequente ospedalizzazione</p> <p>Complicanze severe/fatali possibili</p> <p><b>Comorbidity:</b> Obesità, Iperensione, Diabete, Iperlipidemia</p>
<b>INDICI DI LABORATORIO</b>	
<p>Aumento nel sangue di VES, PCR, IL4, IL6, MCP-1, PDGFb, VEGF</p>	<p>PCR e VES alte. Leucocitosi con neutrofilia<sup>1</sup></p> <p>Ipoproteinemia, Iperimmunoglobulinemia, Ipocalcemia<sup>2</sup></p>

PATOLOGIE IMMUNO-DERMATOLOGICHE	FATTORE DIFFERENZIANTE PRINCIPALE
GPP vs. PV	GPP: presenza PUSTOLE
GPP vs. AGEP	AGEP: anamnesi (farmaco-induzione)
GPP vs. SPD	SPD: hypopyon, raccolta pustole
GPP vs. Pemfigo ad IgA	Immunofluorescenza diretta POSITIVA NEL PEMFIGO
GPP vs. Psoriasi Eritrodermica (PE)	PE: Estensione del coinvolgimento cutaneo (almeno 3/4) ed esame istologico

## 5. PATIENT NEEDS

**Lo specialista dermatologo è la figura di riferimento per una precoce e corretta diagnosi,** e l'intervento del dermatologo deve essere il più rapido possibile<sup>3-4</sup>

La diagnosi deve essere il più precoce possibile per poter attuare un'adeguata gestione terapeutica che eviti le complicanze fatali correlate ai flares<sup>1</sup>

La diagnosi è spesso ritardata per la scarsa conoscenza della malattia<sup>2</sup>

Il paziente necessita di essere accolto riguardo al suo dolore fisico ed emozionale<sup>1</sup>

### 5.1.1 PERCORSO DEL PAZIENTE - 1

Inizio sintomatologia > visita del MMG o Pronto Soccorso

In presenza di:

Eritema e Pustole

Peggioramento rapido e progressivo delle lesioni

Malessere generale e sintomi sistemici (febbre, astenia)

Inviare immediatamente il paziente all'osservazione del DERMATOLOGO con richiesta di visita urgente

Richiedere urgente consulto dermatologico in caso il paziente sia ricoverato in PS

### 5.1.2 PERCORSO DEL PAZIENTE - 2

In caso di accesso diretto al Pronto Soccorso:

Richiedere consulenza dermatologica urgente

Non iniziare terapia immunosoppressiva, cortisonici e antiinfiammatori sistemici prima di

aver eseguito BIOPSIA/IFD cutanea, quindi attendere l'arrivo del dermatologo  
 Terapia antibiotica profilattica NON raccomandata, ma consigliata in attesa della emocoltura  
 Raccogliere anamnesi (farmaci assunti nelle ultime due settimane, anche occasionalmente)  
 Monitorare attività cardiaca e segni vitali  
 Monitorare la diuresi  
 Terapia idrica  
 Fotografare lesioni cutanee (osservazione modifiche nel tempo)  
 Terapia locale: eseguire quotidianamente detersione locale delle pustole IN MODO ASETTICO per prevenire le infezioni

Rivera-Diaz R. et al.; Postgrad Med 2023;135 (8): 766-774.

### 5.1.3 PERCORSO DEL PAZIENTE – 3

Paziente giunto all'osservazione del dermatologo:

Diffusione delle tabelle semplificate per la diagnosi differenziale condivise ed approvate da questo gruppo di esperti (cartacee, su piattaforma della società, app, ecc.), con opzioni terapeutiche disponibili.

PSORIASI VOLGARE (PV)	PSORIASI PUSTOLOSA GENERALIZZATA (GPP)
<b>CARATTERISTICHE CLINICHE</b>	
Placche eritematose ricoperte da sottili squame bianco-argentee Limiti netti delle lesioni Raro prurito	Pustole non follicolari diffuse primarie sterili spesso confluenti Prurito Assenza di placche psoriasiche (eccetto se co-presenza PV)
<b>EVOLUZIONE E COMORBIDITÀ</b>	
Andamento cronico Minore impatto sistemico Trattamento ambulatoriale Basso rischio di complicazioni o morte Artrite psoriasica  Comorbidità: Obesità, Ipertensione, Diabete, Iperlipidemia Malattia infiammatoria intestinale	Andamento cronico (>3 mesi) o flares ripetuti Infiammazione sistemica Frequente ospedalizzazione Complicanze severe/fatali possibili  Comorbidità: Obesità, Ipertensione, Diabete, Iperlipidemia
<b>INDICI DI LABORATORIO</b>	
Indici di laboratorio non dirimenti: Fattore Reumatoide negativo Possibile aumento PCR e VES	PCR e VES alte. Leucocitosi con neutrofilia! Ipoproteinemia, Ipergammaglobulinemia, Ipocalcemia <sup>2</sup>

ACUTE GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTOLOSIS (AGEP)	PSORIASI PUSTOLOSA GENERALIZZATA (GPP)
<b>CARATTERISTICHE CLINICHE</b>	
<p>Pustole puntiformi sterili non follicolari, inizialmente interessanti le aree delle pieghe, poi tronco e gambe. Le manifestazioni cutanee iniziano in genere 24-72 h dopo esposizione ad un antibiotico (aminopenicilline, chinolonici, sulfonamidi) e fino a dopo 10 per altri farmaci, e tendono a scomparire spontaneamente dopo circa 15 giorni dalla sospensione del farmaco responsabile.</p>	<p>Pustole non follicolari diffuse primarie sterili spesso confluenti Prurito Assenza di placche psoriasiche (eccetto se co-presenza PV)</p>
<b>EVOLUZIONE E COMORBIDITÀ</b>	
<p>Comparsa rapida (24-48 h dopo esposizione al farmaco) Sintomi sistemici in circa il 20% dei pazienti: febbre, neutrofilia, lieve eosinofilia (30%), incremento transaminasi (17%) e creatinina <b>Complicanze severe/fatali possibili:</b> Sepsis, Insufficienza multiorgano</p>	<p>Andamento cronico (&gt;3 mesi) o flares ripetuti Infiammazione sistemica Frequente ospedalizzazione Complicanze severe/fatali possibili <b>Comorbidity:</b> Obesità, Iperensione, Diabete, Iperlipidemia</p>
<b>INDICI DI LABORATORIO</b>	
<p>Emocromo (eosinofilia e neutrofilia) Elettroliti, VES, PCR Test funzionalità epatica e renale (per escludere coinvolgimento sistemico)<sup>3</sup></p>	<p>PCR e VES alte. Leucocitosi con neutrofilia<sup>1</sup> Ipoproteinemia, Iperimmunoglobulinemia, Ipocalcemia<sup>2</sup></p>

SUBCORNEAL PUSTULAR DERMATITIS (SPD)	PSORIASI PUSTOLOSA GENERALIZZATA (GPP)
<b>CARATTERISTICHE CLINICHE</b>	
<p>Pustole flaccide, parecchi mm di diametro su cute normale o moderatamente eritematosa. La metà inferiore delle pustole contiene materiale purulento, mentre la metà superiore contiene liquido chiaro (Ipopion). Pustole isolate o confluenti tendenti a formare figure anulari, circolari o serpiginose, associate a croste superficiali. Le manifestazioni cliniche colpiscono le ascelle, l'inguine, la regione sottomammaria, ma raramente il volto, il palmo delle mani e la pianta dei piedi.</p>	<p>Pustole non follicolari diffuse primarie sterili spesso confluenti Prurito Assenza di placche psoriasiche (eccetto se co-presenza PV)</p>
<b>EVOLUZIONE E COMORBIDITÀ</b>	
<p>Rara presenza di manifestazioni cliniche sistemiche</p>	<p>Andamento cronico (&gt;3 mesi) o flares ripetuti Infiammazione sistemica Frequente ospedalizzazione Complicanze severe/fatali possibili <b>Comorbidity:</b> Obesità, Iperensione, Diabete, Iperlipidemia</p>
<b>INDICI DI LABORATORIO</b>	
<p>Esami di routine per escludere patologie associate sottostanti<sup>3</sup></p>	<p>PCR e VES alte. Leucocitosi con neutrofilia<sup>1</sup> Ipoproteinemia, Ipergammaglobulinemia, Ipocalcemia<sup>2</sup></p>

PEMFIGO a IgA	PSORIASI PUSTOLOSA GENERALIZZATA (GPP)
<b>CARATTERISTICHE CLINICHE</b>	
<p>Clinicamente eterogeneo, interessa spesso esclusivamente la cute in corrispondenza delle aree prossimali degli arti, le pieghe e il tronco. Si può presentare con lesioni vescicolose, pustolose o placche eritemato-bollose/pustolose figurate spesso pruriginose</p> <p>Inizialmente: bolle tese, traslucide e piene di liquido chiaro. Successivamente: pustole tendenti alla confluenza.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Variante a tipo pemfigo foliaceo,</li> <li>2. Variante a tipo dermatite pustolosa subcornea</li> <li>3. La variante vescicolo-pustolosa</li> </ol>	<p>Pustole non follicolari diffuse primarie sterili spesso confluenti</p> <p>Prurito</p> <p>Assenza di placche psoriasiche (eccetto se co-presenza PV)</p>
<b>EVOLUZIONE E COMORBIDITÀ</b>	
<p>Gammopatia monoclonale ad IgA</p> <p>Altre malattie linfoproliferative</p> <p>Frequente intenso prurito</p> <p>Non lascia esiti</p>	<p>Andamento cronico (&gt;3 mesi) o flares ripetuti</p> <p>Infiammazione sistemica</p> <p>Frequente ospedalizzazione</p> <p>Complicanze severe/fatali possibili</p> <p><b>Comorbidity:</b> Obesità, Iperensione, Diabete, Iperlipidemia</p>
<b>INDICI DI LABORATORIO</b>	
<p>Ricerca di autoanticorpi nel sangue mediante immunofluorescenza indiretta e su cute tramite immunofluorescenza diretta<sup>3</sup></p>	<p>PCR e VES alte. Leucocitosi con neutrofilia<sup>1</sup></p> <p>Ipoproteinemia, Iperimmunoglobulinemia, Ipocalcemia<sup>2</sup></p>

PSORIASI ERITRODERMICA	PSORIASI PUSTOLOSA GENERALIZZATA (GPP)
<b>CARATTERISTICHE CLINICHE</b>	
<p>Eritema generalizzato (&gt;80% della superficie cutanea)</p> <p>Esfoliazione cutanea</p> <p>Prurito</p> <p>Dolore</p> <p>Gonfiore</p> <p>Fissurazioni</p>	<p>Pustole non follicolari diffuse primarie sterili spesso confluenti</p> <p>Prurito</p> <p>Assenza di placche psoriasiche (eccetto se co-presenza PV)</p>
<b>EVOLUZIONE E COMORBIDITÀ</b>	
<p>Malessere generale</p> <p>Stanchezza</p> <p>Febbre</p> <p>Perdita peso corporeo</p> <p>Dolori muscolari</p> <p>Aumento della frequenza cardiaca</p>	<p>Andamento cronico (&gt;3 mesi) o flares ripetuti</p> <p>Infiammazione sistemica</p> <p>Frequente ospedalizzazione</p> <p>Complicanze severe/fatali possibili</p> <p><b>Comorbidity:</b> Obesità, Iperensione, Diabete, Iperlipidemia</p>
<b>INDICI DI LABORATORIO</b>	
<p>Aumento nel sangue di VES, PCR, IL4, IL6, MCP-1, PDGFb, VEGF</p>	<p>PCR e VES alte. Leucocitosi con neutrofilia<sup>1</sup></p> <p>Ipoproteinemia, Iperimmunoglobulinemia, Ipocalcemia<sup>2</sup></p>

## BIBLIOGRAFIA

- Navarini A.A. et al.;** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (11): 1792-1799
- Fujita h. et al.;** *J Dermatol* 2018; 45 (11): 1235-1270
- Choon S.E. et al.;** *JAMA Dermatol* 2024. doi:/jamadermatol.2024.0915
- Prignano F. et al.;** *Dermatology* 2024. doi: 10.1159/000538072
- Puig L. et al.;** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023; 37 (4): 737-752
- Choon S.E. et al.;** *Exp Dermatol* 2023; 32 (8): 1284-1295
- Strober B. et al.;** *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11 (2): 529-541
- Burden A.D. et al.;** *Br J Dermatol* 2023; 189 (1): 138-140
- Rivera-Diaz R. et al.;** *Postgrad Med* 2023;135 (8): 766-774
- Morita A. et al.;** *Lancet* 2023; 402 (10412): 1541-1551
- Hawkes J.E. et al.;** *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2023; 16: 3333-3339
- Strober B. et al.;** *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11 (2): 529-541
- Bachelez H. et al.;** *N Engl J Med* 2021; 385 (26): 2431-2440

Con il contributo non condizionante di

