



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Interleukin-6 sebagai faktor risiko terjadinya reaksi lepra dini

Evaluasi berbagai terapi psoriasis pustulosa generalisata menggunakan *Pustular Symptom Score* di RSUP dr. Sardjito

Hubungan antara pekerjaan sebagai tenaga kesehatan dengan kejadian dermatitis kontak akibat kerja

Peranan edukasi, terapi okupasi dan fisioterapi pada morbus hansen tipe multibasiler dengan kecacatan derajat dua

Pruritus akuagenik pada penderita polisitemia vera

Langerhans cell histiocytosis: penegakan diagnosis

Dermoskopi pada penyakit inflamasi kulit

MDVI	Vol. 48	No. 1	Hal. 1 - 48	Jakarta Januari 2021	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	-------------	-------------------------	----------------

DAFTAR ISI

ARTIKEL ASLI

- Interleukin-6 Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Reaksi Lepra Dini 1 - 7
Agnes Sri Siswati, Lintang Unggul Rini, Hanggoro Tri Rinonce
- Evaluasi Berbagai Terapi Psoriasis Pustulosa Generalisata Menggunakan *Pustular Symptom Score* di RSUP Dr. Sardjito 8 - 13
Novian Febiyanto, He Yeon Asva Nafaisa, Sunardi Radiono, Sri Awalia Febriana, Niken Indrastuti, Arief Budiyanto, Fajar Waskito

ARTIKEL KHUSUS

- Hubungan Antara Pekerjaan Sebagai Tenaga Kesehatan dengan Kejadian Dermatitis Kontak Akibat Kerja 14 - 22
Irwan Saputra Batubara, Andira Hardjodipuro, Sandra Widaty

LAPORAN KASUS

- Peranan Edukasi, Terapi Okupasi dan Fisioterapi pada Morbus Hansen Tipe Multibasiler dengan Kecacatan Derajat Dua 23 - 28
Dhelya Widasmara, Faradiani Rasyidi, Muhammad Barlian Nugroho
- Pruritus Akuagenik pada Penderita Polisitemia Vera 29 - 33
Yefta, Agnes Sri Siswati, Dwi Retno Adi Winarni
- Langerhans Cell Histiocytosis*: Penegakan Diagnosis 34 - 38
Elliana Wahyuanggradewi, Kharisma Yuliasis Widiasri, Jeffrey Giantoro, Niken Indrastuti, Niken Trisnowati*

TINJAUAN PUSTAKA

- Dermoskopi pada Penyakit Inflamasi Kulit 39 - 48
Melody Febriana Andardewi, Roro Inge Ade Krisanti, Windy Keumala Budianti, Evita Halim Effendi

EVALUASI BERBAGAI TERAPI PSORIASIS PUSTULOSA GENERALISATA MENGGUNAKAN *PUSTULAR SYMPTOM SCORE* DI RSUP DR. SARDJITO

*Novian Febiyanto**, He Yeon Asva Nafaisa, Sunardi Radiono, Sri Awalia Febriana, Niken Indrastuti, Arief Budiyanto, Fajar Waskito

*Departemen Dermatologi dan Venereologi,
Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada/RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta*

ABSTRAK

Psoriasis pustulosa generalisata (PPG) adalah penyakit multisistem yang cukup sulit diterapi. Sejauh ini masih sedikit penilaian keberhasilan terapi PPG menggunakan alat uji yang objektif. Penelitian ini menilai evaluasi terapi PPG menggunakan pustular symptom score (PSS). Rancangan penelitian ini adalah deskriptif retrospektif. Subjek penelitian yaitu semua penderita PPG derajat berat yang berobat di poliklinik dermatologi dan venereologi RSUP dr. Sardjito tahun 2017-2019. Pustular symptom score dievaluasi selama 4 bulan berupa penurunan skor ke derajat ringan, remisi, PSS 50, PSS 75, dan PSS 100. Terdapat 37 subjek PPG derajat berat selama 2017-2019. Perbaikan derajat keparahan menjadi ringan pada subjek yang mendapat metotreksat, metilprednisolon (MP), kombinasi metotreksat dan MP, dan kombinasi narrow-band ultraviolet B (NBUVB) dan MP adalah sebesar 100%; sedangkan perbaikan pada kombinasi siklosporin dan MP sebesar 90%. Metotreksat dan kombinasi metotreksat dan MP memberikan remisi dan pencapaian PSS 75 tertinggi di antara terapi lainnya. Rerata skor PSS terendah di akhir pengamatan juga didapatkan pada kedua kelompok tersebut. Pemberian metotreksat, MP, kombinasi metotreksat dan MP, kombinasi siklosporin dan MP, serta kombinasi NBUVB dan MP mampu memperbaiki derajat keparahan menjadi ringan. Metotreksat, baik tunggal maupun dikombinasi dengan MP, memberikan hasil lebih baik pada penurunan skor PSS dibandingkan modalitas terapi lain.

Kata kunci : *Psoriasis, PPG, PSS, metotreksat, siklosporin*

EVALUATION OF TREATMENTS OF GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS USING PUSTULAR SYMPTOM SCORE AT SARDJITO HOSPITAL

ABSTRACT

Generalized pustular psoriasis (GPP) is a difficult-to-treat multisystem disease. There are still few studies on treatment evaluation using objective scoring systems. This study evaluated GPP treatment using pustular symptom scores (PSS). The study design was retrospective descriptive. Subjects were acute/severe GPP patients visiting dermatology and venereology clinic in Sardjito Hospital during 2017-2019. Pustular symptom scores were analyzed during 4-month treatment using the proportion of subjects improved to mild grade, remission, PSS 50, 75, and 100. There were 37 severe PPG subjects. Improvement to mild grade in methotrexate, methylprednisolone (MP), the combination of methotrexate and MP, and the combination of NBUVB (narrow-band ultraviolet B) and MP subjects were 100%, while in the combination of cyclosporine and MP was 90%. Methotrexate alone or combined with MP had the highest remission and PSS 75 among other groups. Both treatments also had the lowest scores of PSS at the end of observation. Methotrexate, MP, the combination of methotrexate and MP, the combination of cyclosporine and MP, and the combination of NBUVB and MP improved severity grades in this study. Methotrexate, as well as the combination of methotrexate and MP, were seemingly more superior in reducing PSS compared to other treatments.

Korespondensi:

Gedung Radiopoetro Lantai 3, Jalan Farmako
Sekip Yogyakarta, 55281
Tel: 0274-560700, 08111100198
E-mail: novian.f@mail.ugm.ac.id

Keywords: *Psoriasis, GPP, PSS, methotrexate, cyclosporin*

PENDAHULUAN

Psoriasis pustulosa generalisata (PPG) merupakan penyakit multisistem yang ditandai dengan erupsi kulit berupa pustul steril multipel disertai dengan peradangan sistemik dan keterlibatan mukosa.^{1,2} Epidemiologi PPG berbeda-beda sesuai dengan lokasinya. Jepang memiliki 7,46 kasus PPG per-satu juta penduduk, sementara berdasarkan penelitian Gayatri (dikutip dalam Yuniati dan Putri, 2018), insidensi PPG sebesar 0,29% dari seluruh pasien di instalasi rawat inap kulit dan kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2001 - 2011.^{1,3}

Penyakit PPG yang tidak segera ditangani akan menimbulkan sepsis dan hipoalbuminemia berat sehingga diperlukan terapi yang optimal.¹ Terapi untuk PPG saat ini berupa steroid topikal, agen immunosupresan konvensional seperti metotreksat dan siklosporin, hingga agen biologik seperti inhibitor TNF- α .⁴ Hingga saat ini, belum ada konsensus mengenai penggunaan alat ukur objektif untuk evaluasi terapi PPG. Reaksi PPG akut menimbulkan lesi kulit dan gangguan sistemik, terjadi beberapa kali dalam setahun, serta kemunculannya tidak dapat diprediksi.¹ Berdasarkan hal tersebut, diperlukan sistem skor komprehensif yang mencakup semua parameter penting. *Pustular symptom score* (PSS) merupakan sistem skor yang menilai lesi kulit, gangguan sistemik, serta hasil pemeriksaan laboratorium penderita PPG.⁵ Sejauh ini, belum ada penelitian yang menilai keberhasilan terapi PPG akut menggunakan sistem skor yang objektif di Indonesia. Penelitian ini menilai keberhasilan terapi PPG akut menggunakan parameter berupa PSS.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif menggunakan catatan medis. Subjek penelitian adalah semua penderita PPG yang berkunjung ke poliklinik dermatologi dan venereologi (DV) RSUP dr. Sardjito selama tahun 2017-2019. Subjek merupakan penderita PPG baru dengan derajat berat atau penderita PPG lama yang dalam satu bulan terakhir mengalami perubahan dari derajat ringan ke berat/mengalami eksaserbasi akut (definisi derajat PSS tercantum di bawah ini) yang mendapatkan terapi sistemik dan fototerapi. Semua subjek mendapatkan terapi topikal berupa emolien dan steroid, sehingga terapi topikal tidak disertakan dalam penelitian. Terapi dievaluasi selama 4 bulan menggunakan *pustular symptom score* (PSS) (tabel 1). Kadar *C-reactive protein* (CRP) tidak disertakan dalam perhitungan karena data CRP tidak tersedia. Kriteria inklusi adalah subjek mengalami PPG derajat berat (skor PSS ≥ 11) dan memiliki data catatan medis lengkap. Subjek dieksklusi apabila terjadi pergantian terapi selama pengamatan. Keberhasilan terapi dinilai dari jumlah subjek yang mengalami: 1) perubahan derajat keparahan menjadi ringan (skor PSS = 0 - 6); 2) remisi PPG (skor PSS = 0 - 1); 3) penurunan 50% skor PSS pascaterapi (PSS 50); 4) penurunan 75% skor PSS pascaterapi (PSS 75); dan 5) penurunan 100% skor PSS pascaterapi (PSS 100).

HASIL

Selama tahun 2017-2019, terdapat 37 subjek PPG

Tabel 1. Sistem penilaian derajat keparahan psoriasis pustulosa generalisata menggunakan *pustular symptom score* (PSS) dari *Japanese Research Team on Intractable Skin Diseases*⁵

A. Skor lesi kulit (rentang skor 0-9)				
Skor	3	2	1	0
Area eritema (LPB %)	≥ 75	$\geq 25, < 75$	< 25	0
Area eritema dengan pustul (LPB %)	≥ 50	$\geq 10, < 50$	< 10	0
Area edema (LPB %)	≥ 50	$\geq 10, < 50$	< 10	0
B. Skor gejala sistemik dan hasil laboratorium (rentang skor 0-8)				
Skor	2	1	0	
Demam (0C)	$\geq 38,5$	$\geq 37, < 38,5$	< 37	
Kadar leukosit darah (/mL)	≥ 15.000	$\geq 15.000, < 10.000$	< 10.000	
CRP (mg/dL)	≥ 7	$\geq 3,5, < 7$	$< 3,5$	
Albumin serum (g/dL)	< 3	$\geq 3, < 3,8$	$\geq 3,8$	

Keterangan: LPB: luas permukaan tubuh. CRP: *C-reactive protein*. Skor PSS adalah skor A+B, untuk menilai derajat keparahan: ringan (skor PSS = 0 - 6), sedang (skor PSS = 7 - 10), dan berat (skor PSS ≥ 11).

dengan proporsi perempuan lebih banyak dibandingkan dengan laki-laki (tabel 2). Hipertensi, diabetes, dan tuberkulosis merupakan penyakit komorbid terbanyak pada subjek. Jenis terapi yang diberikan pada subjek yaitu metotreksat [13 subjek], metilprednisolon (MP) [4 subjek], kombinasi metotreksat dan MP [6 subjek], kombinasi siklosporin dan MP [10 subjek], serta kombinasi *narrow-band ultraviolet B* (NBUVB) dan MP [4 subjek]. Dosis terapi subjek yaitu metotreksat [15-25 mg/minggu (oral), 25-50 mg/minggu (parenteral)], siklosporin [100 mg/hari (oral)], metilprednisolon [8-32 mg/hari (oral), 125 mg/minggu (parenteral)], dan NBUVB [mulai dari 500 mj/cm²]. Pada tabel 3, tidak didapatkan perbedaan skor PSS awal pada semua kelompok terapi ($p>0,05$).

Pada evaluasi perbaikan nilai PSS (tabel 3), seluruh subjek di semua kelompok mengalami perbaikan derajat keparahan menjadi ringan pada bulan keempat, kecuali kelompok kombinasi siklosporin dan MP yang perbaikannya terjadi pada 90% subjek. Metotreksat serta kombinasi metotreksat dan MP merupakan terapi yang memberikan remisi PPG tertinggi pada akhir pengamatan, masing-masing 84,6% dan 66,7%. Seluruh subjek (100%) dengan terapi metotreksat, kombinasi metotreksat dan MP, serta kombinasi NBUVB dan MP mencapai PSS 50 pada akhir bulan ke-4. Pada pencapaian PSS 75, jumlah terbanyak terdapat pada kelompok metotreksat serta kombinasi metotreksat dan MP, masing-masing 84,6% dan 100%. Semua kelompok terapi memiliki PSS 100 atau *total clearance* di bawah 50%.

Semua kelompok subjek mengalami penurunan skor PSS selama 4 bulan pemberian terapi (gambar 1). Metotreksat serta kombinasi metotreksat dan MP memiliki rerata skor PSS terendah pada akhir pengamatan. Skor PSS pada metotreksat menurun tajam pada bulan ke-1, sementara pada kombinasi metotreksat dan MP, penurunan drastis terjadi hingga bulan ke-2. Penurunan skor PSS pada kombinasi NBUVB dan MP terjadi lebih lambat. Pada kelompok MP, penurunan cepat diikuti dengan sedikit kenaikan skor pada bulan ke-4.

DISKUSI

Jumlah kasus PPG yang jarang menyebabkan minimnya data epidemiologi PPG.¹ Di RSUP dr. Sardjito, tercatat terdapat 1,4% kasus PPG dari semua kasus psoriasis [data tidak dipublikasikan]. Kasus PPG di Jepang juga hanya 1% di antara psoriasis lainnya.⁶ Pada penelitian ini, median usia subjek yaitu 37 tahun dengan

Tabel 2. Karakteristik subjek

Variabel	n	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	15	40,5
Perempuan	22	59,5
Usia (tahun)		
Median	37	
Minimal - maksimal	3 - 74	
Lokasi lesi awal		
Kepala-leher	4	10,8
Badan	10	27
Ekstremitas atas	20	54,1
Ekstremitas bawah	3	8,1
Riwayat psoriasis plak		
Ya	4	10,8
Tidak	33	89,2
Penyakit komorbid		
Tuberkulosis	3	8,1
Diabetes melitus	3	8,1
Hipertensi	4	10,8
Morbus Hansen	1	2,7
Gizi kurang	1	2,7
Kehamilan	1	2,7
Depresi	1	2,7
Sindrom nefrotik	1	2,7
Sindrom Down	1	2,7
Tidak ada	22	59,5
Riwayat PPG		
Awitan baru	27	73
Eksaserbasi akut	10	27

Keterangan: PPG: psoriasis pustulosa generalisata.

Tabel 3. Skor *pustular symptom score* (PSS) awal berdasarkan terapi yang diberikan

Jenis terapi	Rerata	SD
Metotreksat	11,46	0,78
Metilprednisolon	11,25	0,5
Kombinasi metotreksat dan metilprednisolon	11,17	0,41
Kombinasi siklosporin dan metilprednisolon	11,3	0,48
Kombinasi NBUVB dan metilprednisolon	11,75	0,96

Keterangan: NBUVB: *narrow-band ultraviolet B*. SD: standar deviasi/ simpang baku

subjek perempuan lebih banyak daripada laki-laki. Hal ini tidak jauh berbeda dengan rentang usia penderita PPG pada penelitian sebelumnya, yaitu antara 30-39 tahun dengan predominasi perempuan.^{3,6}

Penyakit PPG dapat berasal dari psoriasis plak akibat pertukaran sitokin IL-17/IL-23 dengan IL-36.¹ Pada penelitian ini, sebanyak 10,8% subjek memiliki riwayat psoriasis plak sebelumnya. Terkait faktor komorbid, penyakit penyerta terbanyak yang dialami subjek adalah hipertensi, diabetes, dan tuberkulosis. Kemoterapi pada PPG akan menekan sistem imun dan mempengaruhi fungsi hati dan ginjal, sehingga pilihan terapi pada penderita dengan komorbid menjadi lebih terbatas.^{4,7}

Perbaikan derajat keparahan penderita menjadi evaluasi objektif untuk menilai efikasi terapi.^{1,6} *Pustular symptom score*, *generalized pustular psoriasis area severity index* (GPPASI), dan *generalized pustular*

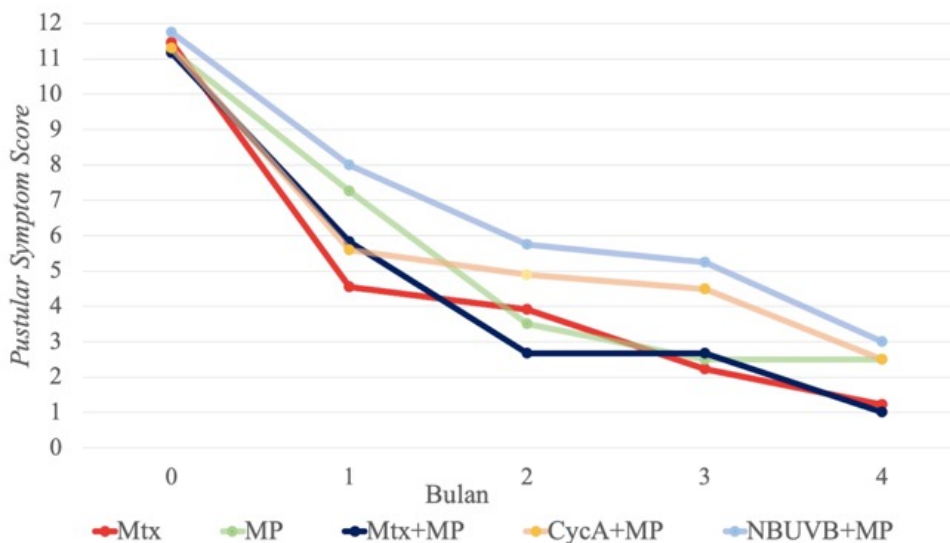
psoriasis physician global assessment (GPPGA) merupakan beberapa sistem skor yang menilai derajat keparahan PPG.^{1,5} Penghitungan GPPASI dan GPPGA tidak melibatkan kelainan sistemik pada PPG.⁸ *Pustular symptom score* merupakan parameter komprehensif yang menilai lesi kulit, gejala sistemik, dan hasil laboratorium sebagai evaluasi keberhasilan terapi.⁵

Pemberian modalitas terapi yang berbeda-beda untuk penderita PPG di RSUP Dr. Sardjito karena disesuaikan dengan kondisi individual penderita serta ada tidaknya faktor komorbid, semisal adanya gangguan fungsi ginjal, hati, atau kehamilan. Pada penelitian ini, pemberian semua jenis terapi pada PPG derajat berat mampu memperbaiki derajat keparahan dari berat menjadi ringan pada bulan keempat terapi. Perbaikan ini sudah tampak sejak bulan kedua, terutama pada kelompok terapi metotreksat, MP, serta kombinasi metotreksat

Tabel 4. Perbaikan nilai *pustular symptom score* (PSS) pada bulan kedua dan keempat terapi

Terapi	Perbaikan nilai PSS									
	Ringan, n (%)		Remisi, n (%)		PSS 50, n (%)		PSS 75, n (%)		PSS 100, n (%)	
	Bulan 2	Bulan 4	Bulan 2	Bulan 4	Bulan 2	Bulan 4	Bulan 2	Bulan 4	Bulan 2	Bulan 4
Mtx	11 (84,6)	13 (100)	1 (7,70)	11 (84,6)	9 (69,2)	13 (100)	4 (30,8)	11 (84,6)	1 (7,70)	3 (23,1)
MP	4 (100)	4 (100)	1 (25)	2 (50)	4 (100)	3 (75)	1 (25)	2 (50)	0	1 (25)
Mtx + MP	6 (100)	6 (100)	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100)	6 (100)	2 (33,3)	6 (100)	0	2 (33,3)
CycA + MP	7 (70)	9 (90)	0	5 (50)	6 (60)	8 (80)	1 (10)	6 (60)	0	2 (20)
NBUVB + MP	2 (50)	4 (100)	0	2 (50)	2 (50)	4 (100)	1 (25)	2 (50)	0	0

Keterangan: Mtx: metotreksat; MP: metilprednisolon; CycA: siklosporin; NBUVB: *narrow-band ultraviolet B*; Ringan: skor PSS = 0 - 6; Remisi: skor PSS = 0 - 1.



Keterangan: Mtx: metotreksat; MP: metilprednisolon; CycA: siklosporin; NBUVB: *narrow-band ultraviolet B*

Gambar 1. Perubahan rerata skor PSS pada subjek selama pemberian terapi

dan MP. Metotreksat mampu menghambat mediator inflamasi dan menekan pembelahan sel basal epidermis yang terlalu cepat pada psoriasis.⁹ Efikasi metotreksat sedikit lebih baik dibandingkan dengan siklosporin.¹⁰ Hal ini ditunjukkan pada penelitian ini, yaitu remisi penyakit, PSS 50, dan PSS 75 terbanyak didapatkan pada subjek yang mendapatkan metotreksat serta kombinasi metotreksat dan MP. Metilprednisolon memiliki efek immunosupresif dan antiinflamasi yang cepat, sehingga diberikan pada kondisi PPG akut.^{11,12} Kombinasi MP dengan metotreksat akan meningkatkan efikasi terapi dengan risiko kekambuhan akut yang rendah.¹¹ Semua terapi pada penelitian ini memberikan nilai perbaikan PSS 100 atau *total clearance* yang rendah. Penyakit PPG merupakan penyakit autoimun kronis yang sangat dipengaruhi oleh faktor ekstrinsik, sehingga cukup sulit untuk mencapai *total clearance*. Reaksi akut (*flare*) bisa timbul beberapa kali dalam setahun.¹

Nilai skor PSS terendah di akhir pengamatan didapatkan pada kelompok terapi metotreksat, baik tunggal maupun kombinasi dengan MP. Subjek dengan terapi metotreksat juga mengalami penurunan skor PSS lebih drastis daripada siklosporin. Metotreksat sebenarnya memiliki awitan terapi lebih lama dibandingkan dengan siklosporin.^{12,13} Pada penelitian ini, sebagian besar metotreksat diberikan secara parenteral dan dosis tinggi (≥ 15 mg/minggu), sedangkan siklosporin diberikan secara oral dan dosis rendah (100 mg/hari), sehingga penurunan skor PSS metotreksat lebih baik dibandingkan dengan siklosporin.

Metilprednisolon juga memberikan penurunan skor PSS yang cukup drastis di beberapa bulan awal terapi, namun skor PSS-nya kemudian meningkat sedikit di akhir pengamatan. Hal ini karena MP memiliki efek antiinflamasi yang cepat, namun pada penggunaan jangka

panjang, MP dapat memicu kemunculan lesi kembali.^{7,11} Sementara itu, penurunan skor PSS paling sedikit terdapat pada kelompok kombinasi NBUVB dan MP. Penurunan yang sedikit ini dikarenakan NBUVB memiliki awitan aksi yang lambat serta MP diberikan pada dosis rendah dengan alasan adanya penyakit penyerta pada subjek di kelompok ini.

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu dosis obat dan kadar CRP tidak disertakan pada evaluasi terapi. Parameter CRP berfungsi untuk menilai reaksi inflamasi pada penderita PPG derajat berat. Pada penelitian ini, angka leukosit, kadar albumin, dan gejala demam dianggap cukup mewakili adanya reaksi inflamasi pada subjek. Kelemahan lain yaitu subjek dengan eksaserbasi akut tetap disertakan tanpa adanya periode *wash-out* akibat sedikitnya jumlah kasus PPG selama periode pengamatan. Walau begitu, riwayat PPG (awitan baru atau eksaserbasi akut) tidak mempengaruhi skor PSS di semua bulan pengamatan pada penelitian ini. Pada penelitian ini, tidak adanya subjek yang mendapatkan asitretin sebagai lini pertama PPG karena asitretin belum beredar secara resmi di Indonesia.

KESIMPULAN

Pustular symptom score berguna untuk menilai perbaikan PPG derajat berat selama terapi. Pemberian metotreksat, MP, kombinasi metotreksat dan MP, kombinasi siklosporin dan MP, serta kombinasi NBUVB dan MP mampu memperbaiki derajat keparahan menjadi ringan. Metotreksat, baik tunggal maupun dikombinasi dengan MP, memberikan hasil lebih baik terhadap penurunan skor PSS pada pasien PPG derajat berat dibandingkan dengan terapi yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(9):907–19.
2. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis Targets Ther*. 2019;9:37–42.
3. Yuniati R, Putri IN. Terapi siklosporin pada psoriasis pustulosa generalisata gengan liver injury karena penggunaan acitretin jangka panjang. *Medica Hosp J Clin Med*. 2018;5(2):117–25.
4. Takeichi T, Akiyama M. Generalized pustular psoriasis: clinical management and update on autoinflammatory aspects. *Am J Clin Dermatol*. 2019;21(2):227–36.
5. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):741–51.
6. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, 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):1235–70.
7. Benjegerdes K, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis Targets Ther* [Internet]. 2016;6:131–44.
8. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, David Burden A, Tsai TF, Morita A, et al. Inhibition of the interleukin-36 pathway for the treatment of generalized pustular psoriasis. *N Engl J*

- Med.* 2019;380(10):981–3.
9. Elango T, Thirupathi A, Subramanian S, Ethiraj P, Dayalan H, Gnanaraj P. Methotrexate treatment provokes apoptosis of proliferating keratinocyte in psoriasis patients. *Clin Exp Med.* 2017;17(3):371–81.
 10. Bachelez H. Pustular psoriasis: The dawn of a new era. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(3):adv00034.
 11. Gregoire ARF, Deruyter BK, Stratman EJ. Psoriasis flares following systemic glucocorticoid exposure in patients with a history of psoriasis. *JAMA Dermatology.* 2021;157(2):198–201.
 12. Zhang XJ, Zhang XB. Guidelines for the diagnosis and treatment of psoriasis in China: 2019 concise edition#. *Int J Dermatology Venereol.* 2021;3(1):14–26.
 13. Armstrong AW, Aldredge L, Yamauchi PS. Managing patients with psoriasis in the busy clinic: Practical tips for health care practitioners. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(3):196–206.