

# Pityriasis rubra pilaris – eine seltene entzündliche Dermatose mit vielen Facetten

## Pityriasis rubra pilaris – A Rare Multifaceted Inflammatory Skin Disease

### Autoren

K. Kahlert, H. Hamm, M. Goebeler, A. Kerstan

### Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0806-9034> |

Akt Dermatol 2019; 45: 32–39

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Katrin Kahlert, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg  
kahlert\_k@ukw.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Pityriasis rubra pilaris (PRP) ist eine seltene entzündliche, papulosquamöse Dermatose, die in 6 verschiedenen Manifestationsformen (Subtypen) sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit großer Variabilität auftreten kann. Bei allen Subtypen sind in den Anfangsstadien folliculär gebundene, keratotische Papeln zu beobachten, die nach variabler Latenz zu unterschiedlich großen, gut begrenzten Plaques mit krankheitstypischem, orange-rottem Farbton konfluieren. Dabei finden sich bei den ausgedehnten

Verlaufsformen charakteristischerweise innerhalb der Plaques Inseln gesunder Haut (nappes claires). Nicht selten entsteht eine palmare und plantare, wechselnd stark ausgeprägte Hyperkeratose. Die PRP bietet ein breites klinisches Spektrum, das von einem lokalisierten Befall der Extremitäten bis hin zu erythrodermatischen Formen reicht, die mitunter bereits im Säuglingsalter beginnen können. Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über den aktuellen Kenntnisstand dieser bislang wenig verstandenen Dermatose.

### ABSTRACT

Pityriasis rubra pilaris (PRP) is a rare inflammatory skin disease. There are 6 distinct subtypes with striking clinical variation in both children and adults. Basic elements noted across all subtypes include follicular keratotic papules that evolve to distinct, well-demarcated, scaling plaques of various sizes with typical reddish-orange hue. More generalized subtypes tend to show intervening areas of unaffected skin, known as “islands of sparing” (nappes claires), which represent a characteristic feature. PRP shows a broad spectrum of presentations ranging from mild manifestations confined to extremities to severe disease developing into erythroderma.

The present review provides an overview of the current state of knowledge of this hitherto poorly understood dermatosis.

## Einleitung

Auf den ersten Blick ähnelt die klassische Pityriasis rubra pilaris mit ihrem klinisch entzündlichen Aspekt der sehr viel häufigeren Psoriasis vulgaris. Diese Beobachtung führte bei der Erstbeschreibung 1835 zu der Annahme, es handele sich um eine Variante der Psoriasis [1]. 1856 wurde die Erkrankung erstmalig als Pityriasis rubra von der Psoriasis abgegrenzt [2], 1889 wurde der Begriff Pityriasis rubra pilaris (PRP) geprägt [3].

Der individuelle Verlauf, die weitgehend unklare Pathogenese und die Seltenheit der Dermatose stellt den Kliniker häufig vor diagnostische und therapeutische Herausforderungen. Die geringe Prävalenz um 1/400 000 ist ursächlich für die limitierte Datenlage zu Pathogenese, Klinik, Therapie und ins-

besondere zum longitudinalen Verlauf [4]. Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung des aktuellen Kenntnisstandes zur PRP mit besonderem Fokus auf eine 2016 veröffentlichte, multinationale Studie, die anhand der Untersuchung von 100 Patienten mit der Diagnose PRP die besten aktuell verfügbaren Daten zur Beschreibung der Erkrankung liefert [5].

## Pathogenese

Die Pathogenese der PRP ist weitgehend unklar. Einzig die genetische Ursache von Typ V gilt als gesichert.

Die frühere Annahme, ein erniedrigter Vitamin-A-Spiegel spiele eine pathogenetische Rolle, ist umstritten [6–8]. Dies

► **Tab. 1** Subtypen der Pityriasis rubra pilaris.

Typ	Manifestationsalter	Klinik
I klassisch adult	Erwachsene	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ generalisiert</li> <li>▪ follikulär gebundene, orange-rote, keratotische, feinlamellär schuppende Papeln und Plaques, palmoplantares Keratoderm</li> </ul>
II atypisch adult	Erwachsene	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ generalisiert</li> <li>▪ Ichthyosis-artige Hautveränderungen, grobschuppige palmoplantare Hyperkeratose, spärliches Kopfhhaar</li> </ul>
III klassisch juvenil	in den ersten Lebensjahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wie Typ I</li> </ul>
IV atypisch juvenil	meist vor der Pubertät	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fokal</li> <li>▪ follikulär gebundene, orange-rote Papeln und Plaques, vorwiegend an Ellenbogen und Knien</li> </ul>
V umschrieben juvenil	in den ersten Lebensjahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ generalisiert</li> <li>▪ follikulär gebundene, blass-erythematöse bis leicht braune, keratotische, feinlamellär schuppige Papeln und Plaques</li> <li>▪ gelegentlich an Sklerodermie erinnernde Veränderungen an Händen und Füßen</li> <li>▪ tritt familiär gehäuft auf (Mutationen in CARD14)</li> </ul>
VI HIV-assoziiert	Erwachsene	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Überlappung mit Typ I</li> <li>▪ orange-rote, follikulär betonte Papeln, flächig verteilt</li> <li>▪ oft assoziiert mit Acne conglobata und Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)</li> </ul>

spiegelt sich u. a. im begrenzten Ansprechen der Erkrankung auf Retinoide wider. Diskutiert wird die Rolle einer überschießenden Aktivierung entzündlicher Signalwege und konsekutiv erhöhter Konzentrationen entzündlicher Zytokine, insbesondere TNF (Tumor-Nekrose-Faktor)- $\alpha$  und IL (Interleukin)-23. Neben der Überexpression dieser Zytokine in läsionaler Haut wird ihre mögliche Bedeutung durch Fallberichte über die erfolgreiche Therapie mit Biologika, z. B. Adalimumab [9] und Ustekinumab [10], gestärkt.

Einzelfallberichte über das Auftreten einer PRP nach Streptokokken- [11] und viralen Infekten [12–13] sowie die Manifestation im Rahmen einer HIV-Infektion [14] stützen die Annahme einer Assoziation zu Infektionskrankheiten. Ferner wurden Fälle beobachtet, die im Rahmen von Tumorerkrankungen wie hepatozellulärem und Bronchialkarzinom auftraten [15–17]. Des Weiteren existieren Fallberichte über das Auftreten einer PRP nach Gabe verschiedener Medikamente, z. B. Insulin [18]. Ein kausaler Zusammenhang zu den beschriebenen Koinzidenzen konnte bisher jedoch nicht bestätigt werden.

## Klinik

Verlauf und Klinik der PRP sind sehr individuell. Spontanremissionen innerhalb kurzer Zeit sowie protrahierte Verläufe über Jahre sind möglich. Das Alter bei Erstmanifestation zeigt eine bimodale Verteilung mit einem Gipfel in der 1. Lebensdekade (ca. 12% aller Fälle) und einem Gipfel im 6. bis 7. Lebensjahrzehnt (ca. 60% aller Fälle) [5].

Griffith unterteilte die Erkrankung 1980 nach Klinik, Alter und Prognose (Abheilung) in 5 Subtypen [4], seit 1995 wird ein weiterer Typ in Assoziation zur HIV-Infektion abgegrenzt [14] (► **Tab. 1**). Insbesondere in Frühstadien ist die Erkrankung

sehr variabel. Im Vergleich zur Psoriasis ist das Gesicht häufiger betroffen. Nach unterschiedlich langer Persistenz mündet die PRP nicht selten in eine Erythrodermie [5].

Unabhängig vom Subtyp treten bei 90% der Patienten im Verlauf der Erkrankung flächige, erythematöse Plaques auf, in einem Fünftel der Fälle mit Betonung von Ellenbogen und Knien. In 28% der Fälle sind diese Plaques hyperkeratotisch und durch eine Hautinduration oder Spannungsgefühl gekennzeichnet. Fast immer (90%) kommt es zur Schuppung der Haut. Regelmäßig werden eine palmoplantare Keratodermie (78%) und eine diffuse Alopezie (76%) beobachtet. Der Großteil der Patienten (72%) weist eine Nagelbeteiligung in Form von Pachyonychie, Dyschromasie oder Onycholyse auf. 80% der Patienten beklagen Juckreiz, etwa die Hälfte leidet unter einem Brennen der Haut. Knapp die Hälfte der Patienten fühlt sich durch die Erkrankung psychisch stark beeinträchtigt [5].

Die korrekte Diagnose wird meist erst nach Jahren (im Mittel nach 29 Monaten) gestellt. In der 2016 veröffentlichten Studie von Ross et al. wurde die Sicherheit der korrekten Diagnose, beruhend auf klinischen und histopathologischen Kriterien, in 4 Wahrscheinlichkeitsgrade (Level 1–4) unterteilt. In nur 50% der Fälle wurde die Diagnose als sehr wahrscheinlich angesehen (Level 1), was die Komplexität der Erkrankung verdeutlicht. Nur ein Viertel der Patienten mit hoher diagnostischer Sicherheit (Level-1-Fälle) wurde primär richtig diagnostiziert. Die wichtigste Differenzial- und Fehldiagnose war die Psoriasis (24% der Level-1-Fälle), daneben wurde die PRP mit einem Kontaktekzem (10%), mit Ekzemen unklarer Genese (8%) und dem seborrhoischen Ekzem (6%) verwechselt. Seltener in Betracht gezogene Differenzialdiagnosen waren Arzneimittelreaktionen (4%), atopisches Ekzem (4%), Pityriasis rosea (4%), psoriasiforme Dermatitis (2%), Mycosis fungoides (2%), Parapsoriasis

(2%), kutaner Lupus erythematoses (2%), andere Dermatitis (2%) und Tinea (2%) [5]. Interessanterweise fanden die Autoren eine Hypothyreose bei Patienten mit PRP deutlich häufiger (20% der Level-1-Fälle) als in der Normalbevölkerung (um 5%) [5]. In Einzelfällen wurde eine Besserung der PRP unter erfolgreicher Therapie der Hypothyreose beschrieben [19–20]. Komorbiditäten wie Dyslipidämie (18% der Level-1-Fälle), Diabetes (8% der Level-1-Fälle) und maligne Erkrankungen (10% der Level-1-Fälle) scheinen sich nicht signifikant von der Normalbevölkerung zu unterscheiden [5].

Aufgrund der beschriebenen Komorbiditäten und der Seltenheit der Erkrankung sollten bei klinischem Verdacht auf eine PRP immer eine Histologie gewonnen, eine HIV-Infektion ausgeschlossen und das Differenzialblutbild untersucht werden.

## Subtypen

### Typ I – klassischer adulter Typ

Der Typ I stellt mit etwa 50% [4–5] die häufigste PRP-Form mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter dar. Die Hautveränderungen beginnen i. d. R. im Gesicht und breiten sich innerhalb von Wochen bis Monaten in kraniokaudaler Richtung aus. Typisch sind zu Beginn follikulär gebundene, hyperkeratotische Papeln, die relativ rasch zu orange-roten, fein schuppenden, großflächigen Plaques konfluieren, typischerweise unter Aussparung von Inseln unbetreffener Haut (*nappes claires*) (► **Abb. 1**). Meistens entwickelt sich eine Erythrodermie. Palmoplantare Hyperkeratosen sind häufig, an den Nägeln können Pachyonychien, subunguale Hyperkeratosen und Splitterblutungen auftreten [21]. Früher nahm man an, dass es in etwa 80% der Fälle innerhalb von 3 Jahren zu einer Spontanremission kommt.

### Typ II – atypische adulte Form

Der Typ II hat einen Anteil von etwa 5% [4–5] unter den PRP-Fällen. Ichthyosis-ähnliche Hautveränderungen, v. a. an den unteren Extremitäten, und palmoplantare Hyperkeratosen sind charakteristisch. Der überwiegend sehr chronische Verlauf über mindestens 20 Jahre führte zu der Bezeichnung atypische adulte Form. Nur bei etwa 20% der Patienten trat innerhalb von 3 Jahren eine Remission ein [4].

### Typ III – klassische juvenile Form

Dieser mit etwa 10% [4–5] der Fälle ebenfalls seltene Subtyp entspricht klinisch der adulten Variante Typ I. Zur Erstmanifestation kommt es meist schon im 1. bis 2. Lebensjahr [4]. Eine Spontanremission innerhalb eines Jahres ist möglich. Es wurden aber auch protrahierte Verläufe über Jahre beschrieben [22].

### Typ IV – umschriebene juvenile Form

Der meist chronisch-rezidivierende Subtyp IV ist mit etwa 25% der häufigste im Kindes- und Jugendalter. Er beginnt zumeist vor der Pubertät. Klinisch zeigen sich scharf begrenzte, follikulär gebundene, orange-rote, unterschiedlich große Plaques v. a. an Ellenbogen und Knien. Eine palmoplantare Hyperkeratose kann vorkommen (► **Abb. 2**). Etwa 30% der Fälle heilen innerhalb von 3 Jahren ab [4].

### Typ V – atypische juvenile Form

In 5% der Fälle einer PRP findet sich eine chronisch verlaufende, familiär gehäufte Variante. Diese erstmals 1910 beschriebene [23] Form wird autosomal-dominant vererbt, wobei die klinische Penetranz variabel ist. Überwiegend kommt es bereits im Säuglingsalter zur Erstmanifestation [24–27]. Follikulär gebundene Hyperkeratosen gehen in ein großflächiges Erythem mit Ichthyosis-artiger Schuppung über [4] (► **Abb. 3**).

Die Genanalyse von 4 an der autosomal-dominant vererbten Form der PRP erkrankten Familien zeigte, dass heterozygote *gain-of-function*-Mutationen im *CARD14* (*caspase recruitment domain family member 14*)-Gen pathogenetisch bedeutsam sind. *CARD14* kodiert für ein Protein, das letztendlich zur Aktivierung des *nuclear factor κ-light-chain-enhancer in activated B cells* (NFκB)-Signalwegs führt, der eine wichtige Rolle für die keratinozytäre Differenzierung und für Entzündungsvorgänge in der Haut spielt. Quantitative Analysen zeigten, dass *CARD14* bei diesen Patienten in der Haut 5-mal höher als in anderen Geweben (z. B. Herz, Lunge, Lymphozyten) exprimiert wird. In läsionaler Haut wird *CARD14* bis in das Stratum granulosum der Epidermis hinauf exprimiert, während es sich in gesunder Haut v. a. in tieferen Epidermisschichten (Stratum basale) findet [27]. Interessanterweise zeigte eine Studie mit 61 Patienten mit sporadischer PRP ohne familiäre Häufung, dass auch bei diesen Patienten *CARD14* in läsionaler Haut bis in höhere Schichten exprimiert wird. Relevante *CARD14*-Mutationen ließen sich hier jedoch nicht finden [28].

Eine weitere Genomuntersuchung von 8 Patienten mit sporadischen Varianten der PRP (nicht Typ V) ergab verschiedenste Einzelnukleotid-Polymorphismen im *CARD14*-Gen, allerdings ohne pathogenetische Relevanz [29]. Demnach scheinen *CARD14*-Mutationen nicht die alleinige Ursache der PRP zu sein. Weitere z. B. genetische Prädispositionen oder Umwelteinflüsse führen möglicherweise zur Manifestation einer PRP.

Interessanterweise liegt auch der bekannte *Psoriasis-Suszeptibilitäts-Locus 2* (*PSORS2*) auf Chromosom 17q25 und demselben Genabschnitt wie das *CARD14*-Gen. In Analogie zur PRP können auch Psoriatiker *CARD14*-Mutationen aufweisen, die zu einer gesteigerten Aktivierung des NFκB-Signalwegs führen [30–32].

### Typ VI – HIV-assoziierte Form

Die PRP kann die Erstmanifestation einer HIV-Infektion darstellen. Auch hier finden sich großflächig die typischen orange-roten, entzündlichen, follikulär betonten Papeln und Plaques, Nagel- und palmoplantare Veränderungen sind variabel. Ein erythrodermatischer Verlauf soll gehäuft vorkommen [14, 33–34].

## Histologie

Die Histologie ist neben der Klinik von zentraler Bedeutung für die Diagnosestellung einer PRP. Jedoch reicht die einmalige Entnahme einer Probebiopsie oft nicht aus, um die Diagnose zu sichern.



► **Abb. 1** Pityriasis rubra pilaris, Typ I (klassischer adulter Typ).

Histopathologische Merkmale der PRP sind eine Orthohyperkeratose im Wechsel mit einer Parakeratose in vertikaler und horizontaler Richtung (Schachbrettmuster). Weiterhin finden sich um folliculäre Ostien eine Akanthose der Epidermis mit erhaltenem, intaktem Stratum granulosum. Hinzu tritt ein oft nur spärliches, oberflächliches, perivaskuläres, lymphozytäres Entzündungsinfiltrat (► **Abb. 4**). Seltener ist eine geringe epidermale Spongiose anzutreffen. Munro'sche Mikroabszesse

werden – in Abgrenzung zur Psoriasis – nicht angetroffen [35–36].

In der Arbeit von Ross et al. führten histopathologische Befunde nur in 44% der Fälle zur Einordnung als PRP. Die Psoriasis (23%), das kutane T-Zell-Lymphom (13%), Ekzeme (8%) und Arzneimittelreaktionen (6%) waren histologische Differenzialdiagnosen [5].



► **Abb. 2** Pityriasis rubra pilaris, Typ IV (umschriebene juvenile Form).

## Therapie

Leitlinien, kontrollierte Studien und zugelassene Medikamente existieren für die PRP nicht. Das therapeutische Regime beruht auf individuellen Erfahrungen und Empfehlungen. Zu einer Komplettremission der sicher als PRP diagnostizierten Fälle kommt es gemäß der Beobachtungen von Ross et al. nur in 28 % der Fälle, und wenn, dann im Mittel erst nach 7 Jahren [5].

Topisch werden rückfettende Externa, Glukokortikosteroide, harnstoffhaltige oder salizylhaltige Detergenzien sowie Calcineurininhibitoren eingesetzt. In Einzelfällen bewirkten Taza-

roten [37] und Calcipotriol [38] eine Befundverbesserung. Topische Steroide zeigen oft nur eine limitierte Wirksamkeit. Für Patienten mit lokalisierten oder leichten Formen ist die Lokalthherapie oft ausreichend, um Juckreiz und andere Beschwerden zu reduzieren [5].

Orale Retinoide, insbesondere Acitretin, werden als Systemtherapie der ersten Wahl bei Erwachsenen und bei Kindern angesehen [5, 39–42]. Die empfohlene Dosierung von Acitretin liegt bei 0,5–0,75 mg/kg Körpergewicht täglich. Auch Isotretinoin wird in höheren Dosen um 1 mg/kg Körpergewicht eingesetzt [41]. Ein Ansprechen ist im Mittel erst nach 3–6-mona-



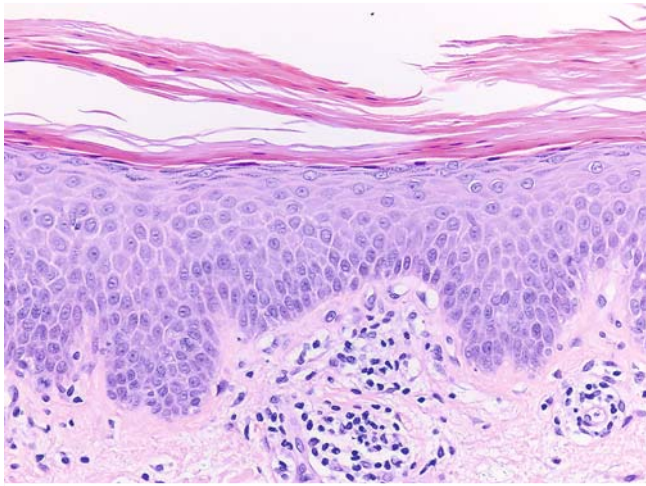
► **Abb. 3** Pityriasis rubra pilaris, Typ V (atypische juvenile Form).

tiger Therapie zu erwarten [43]. Die für einen Therapieeffekt erforderlichen Dosen der Retinoide resultieren nicht selten in mukokutanen Nebenwirkungen oder Haarverlust, die zum frühzeitigen Abbruch der Therapie führen können. Einzelfallberichte verweisen auf eine mögliche Wirksamkeit auch des seit 2008 für die Behandlung des chronischen Handekzems zugelassenen Retinoids Alitretinoin [44].

Methotrexat stellt eine Alternative für Patienten dar, wenn Retinoide kontraindiziert sind, nicht ausreichend wirken oder nicht vertragen werden [5, 22, 45]. Eine kürzlich veröffentlichte systematische Analyse der Literatur der letzten 50 Jahre konnte ein relativ gutes Ansprechen auf Methotrexat bei überwiegend

guter Verträglichkeit belegen [46]. Es werden Dosen zwischen 5 bis 25 mg wöchentlich (mit Folsäuresupplementation am Folgetag) eingesetzt [43].

Ciclosporin, der Phosphodiesterasehemmer Apremilast und Biologika wie anti-TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Ustekinumab und Secukinumab werden als Mittel dritter Wahl angesehen. Insbesondere Biologika werden zunehmend bei therapierefraktären Verläufen eingesetzt. Eine systematische Literaturanalyse der letzten 20 Jahre zeigte ein überwiegend gutes Ansprechen u. a. auf anti-TNF- $\alpha$ -, anti-IL12-/23- und anti-IL17-Antikörper [47]. Die meisten Fallberichte existieren zum Off-Label-Use von Adalimumab [48–49], Ustekinumab [50] und Secukinumab [51–53].



► **Abb. 4** Histologie bei Pityriasis rubra pilaris. Man erkennt eine Akanthose mit erhaltenem Stratum granulosum und einer alternierenden Ortho- und Parahyperkeratose in horizontaler und vertikaler Richtung. Daneben imponiert ein geringes oberflächliches lymphozytäres Infiltrat.

Eine Lichttherapie (UVA1 oder Schmalspektrum-UVB) in Kombination mit Acitretin, hochdosierte intravenöse Immunglobuline (Ivlg), die extrakorporale Photopherese (ECP) und Fumarsäureester sind weitere Therapeutika, die bei der PRP eingesetzt wurden. Eine positive Wirkung der Lichttherapie ist auf weniger als 10% der Fälle begrenzt, in Einzelfällen wurde auch eine Verschlechterung der PRP berichtet [5, 54–58]. Insbesondere über die Therapie der HIV-assoziierten Form der PRP (Typ VI) ist wenig bekannt. Eine Befundbesserung nach isolierter antiretroviraler Therapie oder in Kombination mit Retinoiden wurde berichtet [33–34, 53].

Festzuhalten ist, dass es bislang weder topische noch systemische Therapieansätze gibt, die regelhaft zu einer Verbesserung des Erkrankungsbildes führen.

## Fazit

Die PRP ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung weitgehend unverstandener Ätiopathogenese, die von der Psoriasis abzugrenzen ist. Leitlinien zur Therapie existieren nicht, alle im klinischen Alltag verwendeten Medikamente werden off-label eingesetzt. Länderübergreifende Register und Studien sind wünschenswert, um Pathophysiologie, Verlauf und die Therapie der weiterhin rätselhaften PRP besser zu verstehen und zu optimieren.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Rayer PFO. Traite theorique et pratique des maladies de la peau. Librairie de l'Académie de médecine, Paris 1835; 2: 158–159
- [2] Devergie MAG. Pityriasis pilaris, maladie de la peau non decrite par les dermatologistes. Gazette Hebdomadaire de Medecine et de Chirurgie, Paris 1856; 3: 197–201
- [3] Besnier E. Observations pour servir a l'histoire clinique du Pityriasis rubra pilaire. Annales de dermatologie et de syphiligraphie 1889; 10: 253–287
- [4] Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris. Clin Exp Dermatol 1980; 5: 105–112
- [5] Ross NA, Chung HJ, Li Q et al. Epidemiologic, Clinicopathologic, Diagnostic, and Management Challenges of Pityriasis Rubra Pilaris: A Case Series of 100 Patients. JAMA Dermatol 2016; 152: 670–675
- [6] Finzi AF, Altomare G, Bergamaschini L et al. Pityriasis rubra pilaris and retinol-binding protein. Br J Dermatol 1981; 104: 253–256
- [7] van Voorst Vader PC, van Oostveen F, Houthoff HJ et al. Pityriasis rubra pilaris, vitamin A and retinol-binding protein: a case study. Acta Derm Venereol 1984; 64: 430–432
- [8] Stoll DM, King LE Jr, Chytil F. Serum levels of retinol binding protein in patients with pityriasis rubra pilaris. Br J Dermatol 1983; 108: 375
- [9] Zhang YH, Zhou Y, Ball N et al. Type I pityriasis rubra pilaris: upregulation of tumor necrosis factor alpha and response to adalimumab therapy. J Cutan Med Surg 2010; 14: 185–188
- [10] Feldmeyer L, Mylonas A, Demaria O et al. Interleukin 23-Helper T Cell 17 Axis as a Treatment Target for Pityriasis Rubra Pilaris. JAMA Dermatol 2017; 153: 304–308
- [11] Martin KL, Holland KE, Lyon V et al. An unusual cluster of circumscribed juvenile pityriasis rubra pilaris cases. Pediatr Dermatol 2014; 31: 138–145
- [12] Wang T, Liu J, Liu Y et al. Pityriasis rubra pilaris (PRP) with preceding Epstein-Barr virus infection: a new type PRP with non-HIV virus infection? Chin Med J (Engl) 2014; 127: 2391
- [13] Kawara S, Miyake M, Oiso N et al. Pityriasis rubra pilaris with preceding cytomegalovirus infection. Dermatology 2009; 219: 350–352
- [14] Miralles ES, Nunez M, De Las Heras ME et al. Pityriasis rubra pilaris and human immunodeficiency virus infection. Br J Dermatol 1995; 133: 990–993
- [15] Remedios IM, Jensen JD, Beckum K et al. Paraneoplastic pityriasis rubra pilaris as the presenting manifestation of metastatic squamous cell carcinoma. J Drugs Dermatol 2014; 13: 610–612
- [16] Kurzydlo AM, Gillespie R. Paraneoplastic pityriasis rubra pilaris in association with bronchogenic carcinoma. Australas J Dermatol 2004; 45: 130–132
- [17] Sharma S, Weiss GR, Paulger B. Pityriasis rubra pilaris as an initial presentation of hepatocellular carcinoma. Dermatology 1997; 194: 166–167
- [18] Badri T, Zaouak A, Lakhous G et al. Pityriasis rubra pilaris-like eruption following insulin therapy initiation. Dermatol Pract Concept 2016; 6: 19–21
- [19] Franzotti AM, Avelar JC, Cardoso TA et al. Pityriasis Rubra Pilar and hypothyroidism. An Bras Dermatol 2014; 89: 497–500
- [20] Orlandini V, Cogrel O, Doutre MS et al. Pityriasis rubra pilaris and hypothyroidism. Efficacy of thyroid hormone replacement therapy in skin recovery. Br J Dermatol 2007; 156: 606–607
- [21] Sonnex TS, Dawber RP, Zachary CB et al. The nails in adult type 1 pityriasis rubra pilaris. A comparison with Sézary syndrome and psoriasis. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 956–960
- [22] MacGillivray ME, Fiorillo L. Recurrent Pityriasis Rubra Pilaris: A Case Report. J Cutan Med Surg 2018; 22: 624–626

- [23] De Beurmann B, Heyer. Pityriasis rubra pilaire familial. *Nn Dermatol Syphiligr*; Paris: 1910; I: 609–619
- [24] Vanderhooft SL, Francis JS, Holbrook KA et al. Familial pityriasis rubra pilaris. *Arch Dermatol* 1995; 131: 448–453
- [25] Mercer JM, Pushpanthan C, Anandakrishnan C et al. Familial pityriasis rubra pilaris: case report and review. *J Cutaneous Med Surg* 2013; 17: 226–232
- [26] Thomson MA, Moss C. Pityriasis rubra pilaris in a mother and two daughters. *Br J Dermatol* 2007; 157: 202–204
- [27] Fuchs-Telem D, Sarig O, van Steensel MA et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 163–170
- [28] Eytan O, Qiaoli L, Nousbeck J et al. Increased epidermal expression and absence of mutations in CARD14 in a series of patients with sporadic pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1196–1198
- [29] Hong JB, Chen PL, Chen YT et al. Genetic analysis of CARD14 in non-familial pityriasis rubra pilaris: a case series. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 587–588
- [30] Sugiura K, Muto M, Akiyama M. CARD14 c.526G>C (p.Asp176His) is a significant risk factor for generalized pustular psoriasis with psoriasis vulgaris in the Japanese cohort. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1755–1757
- [31] Berki DM, Liu L, Choon SE et al. Activating CARD14 Mutations Are Associated with Generalized Pustular Psoriasis but Rarely Account for Familial Recurrence in Psoriasis Vulgaris. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2964–2970
- [32] Jordan CT, Cao L, Roberson ED et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Gen* 2012; 90: 784–795
- [33] Blasdale C, Turner RJ, Leonard N et al. Spontaneous clinical improvement in HIV-associated follicular syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 480–482
- [34] Gonzalez-Lopez A, Velasco E, Pozo T et al. HIV-associated pityriasis rubra pilaris responsive to triple antiretroviral therapy. *Br J Dermatol* 1999; 140: 931–934
- [35] Soeprono FF. Histologic criteria for the diagnosis of pityriasis rubra pilaris. *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 277–283
- [36] Magro CM, Crowson AN. The clinical and histomorphological features of pityriasis rubra pilaris. A comparative analysis with psoriasis. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 416–424
- [37] Karimian-Teherani D, Parissa M, Tanew A. Response of juvenile circumscribed pityriasis rubra pilaris to topical tazarotene treatment. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 125–126
- [38] Van de Kerkhof PC, Steijlen PM. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol* 1994; 130: 675–678
- [39] Mota F, Carvalho S, Sanches M et al. Late onset pityriasis rubra pilaris type IV treated with low-dose acitretin. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2016; 25: 15–17
- [40] Dicken CH. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 997–999
- [41] Goldsmith LA, Weinrich AE, Shupack J. Pityriasis rubra pilaris response to 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 710–715
- [42] Allison DS, El-Azhary RA, Calobrisi SD et al. Pityriasis rubra pilaris in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 386–389
- [43] Moretta G, De Luca EV, Di Stefani A. Management of refractory pityriasis rubra pilaris: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017; 10: 451–457
- [44] Amann PM, Susic M, Gluder F et al. Alitretinoin (9-cis retinoic acid) is effective against pityriasis rubra pilaris: a retrospective clinical study. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 329–331
- [45] Boyd AH, Polcari IC. Methotrexate treatment in a case of juvenile pityriasis rubra pilaris. *Pediatr Dermatol* 2018; 35: e62–e63
- [46] Koch L, Schoffl C, Aberer W et al. Methotrexate Treatment for Pityriasis Rubra Pilaris: A Case Series and Literature Review. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 501–505
- [47] Napolitano M, Abeni D, Didona B. Biologics for pityriasis rubra pilaris treatment: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 353–359.e11
- [48] Bravo EA, Carrion L, Paucar SM et al. Successful treatment of pityriasis rubra pilaris with adalimumab – case report. *Dermatol Online J* 2014; 20: 22374
- [49] Wassef C, Lombardi A, Rao BK. Adalimumab for the treatment of pityriasis rubra pilaris: a case report. *Cutis* 2012; 90: 244–247
- [50] Aragon-Miguel R, Prieto-Barríos M, Calleja-Algarra A et al. Therapie-refraktäre Pityriasis rubra pilaris mit gutem Ansprechen auf Ustekinumab. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 1022–1025
- [51] Bonomo L, Levitt JO. Secukinumab emerges as a rapidly effective therapy for pityriasis rubra pilaris. *Cutis* 2018; 101: 367–369
- [52] Gauci ML, Jachiet M, Gottlieb J et al. Successful treatment of type II pityriasis rubra pilaris with secukinumab. *JAAD Case Rep* 2016; 2: 462–464
- [53] Schuster D, Pfister-Wartha A, Bruckner-Tuderman L et al. Successful Treatment of Refractory Pityriasis Rubra Pilaris With Secukinumab. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 1278–1280
- [54] Schram ME, Borgonjen RJ, Bik CM et al. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. *Arch Dermatol* 2011; 147: 474–488
- [55] Usuki K, Sekiyama M, Shimada T et al. Three cases of pityriasis rubra pilaris successfully treated with cyclosporin A. *Dermatology* 2000; 200: 324–327
- [56] Albert MR, Mackool BT. Pityriasis rubra pilaris. *Int J Dermatol* 1999; 38: 1–11
- [57] Herbst RA, Vogelbruch M, Ehnis A et al. Combined ultraviolet A1 radiation and acitretin therapy as a treatment option for pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 574–575
- [58] Massa AF, Vasconcelos P, Soares de Almeida L et al. Pityriasis rubra pilaris mixed type III/IV successfully treated with narrow band-ultraviolet B. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015; 81: 435