

PSORIAZIS PUSTULOS GENERALIZAT

Broșură

1. Definiție + descriere
2. Simptome
3. Clasificări
4. Cauze
5. Teste/analize
6. Tratament
7. Sfaturi utile/îngrijire

1. Definiție

Psoriazisul pustulos generalizat, descris pentru prima dată de von Zumbusch în 1910, se caracterizează prin apariția unor zone roșii răspândite pe tot corpul și edem, bășici sterile superficiale ce se pot uni și forma zone extinse de puroi. Erupțiile la nivelul pielii (dermice) sunt de obicei însoțite de febră și leucocitoză (număr foarte mare de leucocite în sânge).

Psoriazisul pustulos generalizat este un subtip recunoscut de psoriazis pustulos (PP), alături de pustuloza palmoplantară (PPP) și acrodermatita continuă Hallopeau (ACH). Psoriazisul pustulos descrie un grup de afecțiuni inflamatorii ale pielii caracterizate prin infiltrare de granulocite neutrofile în epidermă care duc la dezvoltarea de pustule sterile vizibile la nivelul pielii. Psoriazisul pustulos a fost considerat în mod tradițional un subgrup de psoriazis alături de altele fenotipuri, inclusiv psoriazisul vulgar (cunoscut și ca psoriazis în plăci), psoriazis în plăci mici, psoriazis gutat, psoriazis inversat, psoriazis genital și psoriazis eritrodermic.

Psoriazisul pustulos generalizat (PPG) este o formă rară și severă de psoriazis, caracterizată prin apariția pustulelor sterile pe o mare parte a suprafeței corpului. Aceasta poate fi o afecțiune gravă, care necesită uneori spitalizare.

2. Caracteristici clinice ale psoriazisului pustulos generalizat:

- a) **Pustule sterile:** Leziuni la nivelul pielii (cutanate) pline cu puroi (pustule) care nu sunt infectate bacterian. Acestea apar pe un fond eritematos (roșeață cutanată) și pot acoperi arii extinse ale corpului.
- b) **Debut brusc:** Boala poate avea un debut acut, cu apariția rapidă a pustulelor în doar câteva ore sau zile.
- c) **Eritem și descumare:** Zonele de piele afectate pot prezenta roșeață intensă și descumare masivă, ce urmează de obicei pustulelor.
- d) **Simptome sistemice:**
 - Febră
 - Frisoane
 - Astenie (slăbiciune generală)
 - Leucocitoză (creșterea numărului de globule albe din sânge)
 - Creșterea proteinelor inflamatorii în sânge (ex. VSH crescut, CRP crescut)
- e) **Distribuție extinsă:** Pustulele pot să apară pe aproape orice zonă a corpului, inclusiv pe față, trunchi, extremități și pliurile din spatele genunchilor sau brațe.

- f) **Durere și disconfort:** Pielea poate fi dureroasă, sensibilă la atingere și poate provoca un disconfort semnificativ.
- g) **Complicații:** În cazurile severe, psoriazisul pustulos generalizat poate conduce la deshidratare, infecții secundare, hipocalcemie sau insuficiență renală și poate fi chiar fatal fără tratament adecvat.

3. Forme clinice de psoriazis pustulos generalizat:

Principalele forme de psoriazis pustulos generalizat includ:

a) Psoriazisul pustulos Von Zumbusch (psoriazis pustulos generalizat clasic)

- **Descriere:** Este forma **acută și severă** a psoriazisului pustulos generalizat, caracterizată printr-un debut brusc al pustulelor sterile, febră, stare generală alterată și inflamație extinsă a pielii.
- **Simptome:** Pacienții prezintă febră, dureri musculare, stare generală de rău, eritem difuz și pustule care apar rapid pe suprafețe mari ale corpului. Pustulele se usucă și formează cruste, urmate de descuamare intensă.
- **Factori declanșatori:** De obicei, asociat cu întreruperea bruscă a corticosteroizilor sau cu utilizarea anumitor medicamente (ex. antimalarice, litiu), dar poate fi și idiopatic (fără cauză cunoscută).
- **Evoluție:** Boala poate fi recurentă și este considerată o urgență medicală datorită riscului de complicații sistemice (ex. infecții, deshidratare, insuficiență renală).

b) Psoriazisul pustulos ereditar (Sindromul Sneddon-Wilkinson)

- **Descriere:** Formă rară de psoriazis pustulos, cu o componentă **genetică** identificată, legată de mutații în gena **CARD14**. Este asociat cu un istoric familial de psoriazis pustulos.
- **Simptome:** Erupții de pustule pe fond eritematos, mai ales pe trunchi și extremități. Boala poate fi cronică, cu episoade recurente.
- **Debut:** Adesea debutează în copilărie sau adolescență.

c) Pustuloză palmoplantară (PPP)

- **Descriere:** Deși este o formă de psoriazis pustulos limitată la palme și tălpi, pustuloza palmoplantară este uneori clasificată împreună cu formele de psoriazis pustulos generalizat datorită tipului de leziuni. Pustuloza palmoplantară este cronică și limitată, afectând doar palmele și tălpile.
- **Simptome:** Apar pustule pe palme și tălpi, cu eritem și descuamare. Este adesea rezistent la tratament și poate afecta semnificativ calitatea vieții pacienților.
- **Factori declanșatori:** Fumatul, infecțiile și stresul sunt factori comuni care pot agrava, pustuloza palmoplantară.

d) Pustuloza subcorneoasă (Pustuloza Sneddon-Wilkinson)

- **Descriere:** Este o formă cronică rară de pustuloză, care poate fi considerată parte a spectrului psoriazisului pustulos. Este marcată de pustule subcorneene sterile.
- **Simptome:** Pustule multiple și mici localizate de obicei pe trunchi, axile și abdomen, pe un fond de piele eritematoasă. Nu implică frecvent suprafețele mari ale corpului ca în psoriazisul pustulos clasic.
- **Evoluție:** Afectiunea tinde să fie cronică și relativ mai puțin severă decât psoriazisul pustulos generalizat clasic.

În general, o erupție de psoriazis pustulos generalizat constă într-o erupție pustuloasă generalizată pe tot corpul. În cele mai multe cazuri, debutul erupției este acut și psoriazisul pustulos generalizat este atunci diagnosticat pe baza prezenței simptomelor sistemice cu multiple pustule sterile („psoriazis pustulos generalizat acut” sau „von Zumbusch”), deși poate fi posibil și debutul subacut și cronic. Plăci eritematoase răspândite împânzite cu pustule sterile pe tot corpul se văd de obicei, care adesea se unesc pentru a forma

lacuri de puroi steril. Simptome comune în timpul erupțiilor psoriazisului pustulos generalizat includ febră cu frisoane și frisoane cu artralgie. Într-o revizuire retrospectivă a diagramei, febra și durerea leziunilor cutanate au fost prezente la 89% dintre pacienți. Alte caracteristici clinice în crizele acute de psoriazis pustulos generalizat au inclus uveita, conjunctivită, umflarea picioarelor, limba geografică sau fisurată.

În rare ocazii, stadiul acut poate fi urmat de scurgeri capilare pulmonare, emfizem pulmonar, icter sau insuficiență renală. În timpul fazei cronice post-erupție, pacienții au avut o experiență cu o varietate de leziuni ale pielii, inclusiv acropustuloza, placă inelară de psoriazis, psoriazis invers, eritrodermie și psoriazis pustulos. Dintre acestea, leziunile de psoriazis în plăci au fost cea mai frecventă manifestare (50%), urmată de leziuni pustuloase (22%).

Psoriazisul pustulos generalizat poate fi descris în linii mari ca având trei faze:

- o faza inițială prepustuloasă
- urmată de o erupție
- apoi o perioadă cronică/de repaus post-erupție, care persistă până la următoarea erupție.

De obicei boala se manifestă în mod repetat cu erupții și perioade post erupție, pe toată durata vieții.

4. Ce cauzează psoriazisul pustulos generalizat?

Psoriazisul pustulos generalizat este o afecțiune complexă, iar cauzele sale nu sunt pe deplin înțelese. Totuși, se consideră că este rezultatul unei combinații de factori genetici, imunologici și de mediu. Principalele cauze și factori declanșatori ai psoriazisului pustulos generalizat includ:

a) Factori genetici și predispoziție ereditară:

- **Mutații genetice:** Psoriazisul pustulos generalizat a fost asociat cu mutații în anumite gene, în special gena **IL36RN**. Aceasta genă codifică o proteină implicată în reglarea inflamației, iar mutațiile ei pot duce la o răspuns inflamator exagerat al pielii.
- **Istoric familial:** Persoanele cu un istoric familial de psoriazis sau de alte afecțiuni autoimune pot avea un risc mai mare de a dezvolta psoriazis pustulos generalizat.

b) Dereglări imunologice:

- **Activarea anormală a sistemului imunitar:** Psoriazisul pustulos este caracterizat de o activare excesivă a anumitor componente ale sistemului imunitar, în special a celulelor T și a citokinelor inflamatorii (cum ar fi **IL-1**, **IL-17** și **IL-36**). Aceasta duce la inflamație cutanată severă și formarea pustulelor.
- **Inflamație cronică:** psoriazisul pustulos generalizat face parte din spectrul bolilor autoimune, în care sistemul imunitar atacă greșit celulele sănătoase ale pielii.

Factori declanșatori

Psoriazisul pustulos generalizat este, în esență, rezultatul unei **perturbări a sistemului imunitar**, pe un fond **genetic** predispozant, dar este frecvent **declanșat de factori externi** precum medicamente, infecții sau stres. Tratamentul implică eliminarea sau gestionarea acestor factori declanșatori, precum și reducerea inflamației și stabilizarea funcționării sistemului imunitar.

Astfel orice schimbare în evoluția bolii, a stilului de viață sau a terapiei trebuie comunicată medicului curant.

5. Cum este diagnosticat psoriazisul pustulos generalizat?

Diagnosticul **psoriazisului pustulos generalizat** este bazat pe o combinație de **evaluare clinică, teste de laborator** și, în anumite cazuri, **investigații suplimentare**, cum ar fi biopsia cutanată. Procesul de diagnosticare include următorii pași:

a) Examinare clinică:

- **Istoric medical:** Medicul va întreba pacientul despre simptome, antecedente personale sau familiale de psoriazis și factorii declanșatori (cum ar fi întreruperea corticosteroizilor, utilizarea anumitor medicamente sau infecții recente).
- **Examinarea leziunilor cutanate:** Psoriazisul pustulos generalizat se manifestă prin pustule sterile (pustule pline de puroi, dar fără infecție bacteriană) pe un fond de piele inflamată și roșie (eritematoasă). Pustulele pot fi prezente pe suprafețe extinse ale corpului, cu erupții acute și pot fi urmate de descumare intensă.

b) Biopsie cutanată:

- **Biopsia pielii:** Dacă diagnosticul nu este clar doar din evaluarea clinică, o biopsie cutanată poate fi efectuată. Aceasta implică prelevarea unui mic fragment de piele afectată și analiza acestuia la microscop. În cazul psoriazisului pustulos generalizat, biopsia poate arăta absența infecției bacteriene în pustule și infiltrarea pielii de către celule inflamatorii (celule T, neutrofile).
- **Histopatologie:** Semnele tipice includ pustule spongiforme în stratul superior al epidermei, fără dovezi de infecție.

c) Teste de laborator:

- **Leucocitoză (creșterea numărului de globule albe):** Pacienții cu psoriazis pustulos generalizat pot prezenta o creștere a numărului de leucocite în sânge, indicând un proces inflamator sever.
- **Proteina C-reactivă (CRP) și VSH (viteza de sedimentare a hematiilor):** Acești markeri inflamatori sunt adesea creșcuți în cazurile de inflamație severă, inclusiv în psoriazisul pustulos generalizat.
- **Teste de excludere a infecțiilor:** Deoarece pustulele în psoriazisul pustulos generalizat nu sunt cauzate de bacterii, culturile din pustule sunt sterile. Medicul poate solicita astfel de teste pentru a exclude infecțiile bacteriene sau fungice.
- **Ioni serici (calciu):** Unele cazuri severe de psoriazis pustulos generalizat sunt asociate cu **hipocalcemie** (nivel scăzut de calciu în sânge), așa că medicul poate verifica nivelul de calciu.

d) Diagnostic diferențial:

- Medicul va trebui să excludă alte afecțiuni dermatologice care pot imita aspectul psoriazisului pustulos, cum ar fi:
 - **Infecții cutanate** (ex. impetigo, foliculită)
 - **Erupții medicamentoase**
 - **Sindromul Stevens-Johnson**
 - **Pustuloza exantematică acută generalizată (AGEP)**

e) Factori declanșatori și exacerbatori:

- **Evaluarea medicației:** Medicul va analiza dacă pacientul a utilizat recent medicamente care pot provoca sau agrava psoriazisul pustulos (ex. corticosteroizi sistemici, antimalarice, litiu, betablocante, etc).
- **Infecții:** O infecție recentă, cum ar fi o amigdalită streptococică, poate fi un factor declanșator important, astfel încât istoricul recent al pacientului este esențial.

f) Evaluare imagistică (în cazuri severe):

- În cazuri rare, în care psoriazisul pustulos generalizat este însoțit de complicații sistemice (ex. afectare pulmonară sau renală), pot fi necesare investigații imagistice suplimentare (ex. radiografii toracice, ecografiile renale).

Diagnosticul psoriazisului pustulos generalizat se bazează în primul rând pe **aspectul clinic** al pustulelor sterile pe fond de eritem și pe simptomele sistemice asociate, cum ar fi febra și inflamația severă. **Biopsia cutanată și testele de laborator** sunt utile pentru a confirma diagnosticul și pentru a exclude alte cauze de erupții cutanate pustuloase. Un diagnostic corect și rapid este esențial pentru inițierea tratamentului adecvat, deoarece psoriazisul pustulos generalizat poate evolua rapid și poate pune în pericol viața pacientului.

6. Tratamentul psoriazis pustulos generalizat

Tratamentul **psoriazisului pustulos generalizat** este o urgență medicală datorită severității sale și riscului de complicații sistemice, cum ar fi deshidratarea, infecțiile și insuficiența anumitor organelor. Gestionarea psoriazisului pustulos generalizat necesită tratamente sistemice și, uneori, spitalizare, pentru a controla inflamația și pentru a preveni complicațiile grave.

a) Principiile tratamentului în psoriazisul pustulos generalizat:

- **Stabilizarea rapidă a bolii** pentru a reduce inflamația și pentru a preveni deteriorarea suplimentară a pielii.
- **Îndepărtarea sau evitarea factorilor declanșatori**, cum ar fi medicamentele problematice sau infecțiile.
- **Îngrijire de susținere** pentru a preveni complicațiile (ex. deshidratare, infecții cutanate secundare).
- **Terapie imunomodulatoare** pentru a controla răspunsul imun.

b) Medicamente sistemice:

- **Retinoizi sistemici:**
 - Sunt unul dintre principalele tratamente pentru psoriazisul pustulos generalizat. Retinoizii sunt derivați de vitamina A care ajută la normalizarea creșterii normale a pielii. Se utilizează în cazurile severe de psoriazis pustulos și poate fi combinat cu alte terapii.
- **Ciclosporină:**
 - Ciclosporina este un imunosupresor puternic care poate oferi ameliorare rapidă în cazurile severe. Reduce activarea excesivă a celulelor T și a inflamației.
- **Metotrexat:**
 - Metotrexatul este un alt agent imunosupresor utilizat frecvent în psoriazis, inclusiv în formele pustuloase. Ajută la reducerea activității sistemului imunitar și a inflamației.
- **Biologice:**
 - Medicamentele biologice, cum ar fi **inhibitorii de IL36, inhibitorii TNF- α , inhibitorii IL-17 sau inhibitorii IL-23** sunt opțiuni de tratament pentru formele severe sau refractare de psoriazis pustulos generalizat. Acestea blochează căile specifice ale inflamației și pot fi foarte eficiente.

c) Terapie locală. În psoriazisul pustulos generalizat, tratamentele locale sunt folosite ca adjuvante pentru reducerea inflamației și ameliorarea simptomelor.

- **Corticosteroizi topici:** Pot fi folosiți pe leziuni localizate, dar utilizarea pe suprafețe mari nu este recomandată.
- **Emoliente:** Cremele și unguentele hidratante sunt esențiale pentru a menține pielea hidratată și a preveni fisurile cutanate și infecțiile secundare.

- **Îngrijire a pielii:** Spălarea delicată și evitarea traumatismelor cutanate sunt importante pentru prevenirea fenomenului Köbner (declanșarea de noi leziuni în urma traumatismelor pielii).

d) Îngrijire de susținere și managementul complicațiilor:

- **Rehidratare:** În cazurile severe de psoriazis pustulos generalizat, deshidratarea poate fi o problemă majoră, din cauza pierderii de lichide prin pielea afectată. Este necesară rehidratarea intravenoasă în cazurile acute.
- **Gestionarea infecțiilor:** Pacienții cu psoriazis pustulos generalizat sunt expuși unui risc crescut de infecții cutanate secundare. În astfel de cazuri, sunt necesare antibiotice pentru a trata infecțiile bacteriene secundare.
- **Controlul febrei:** Antipireticele pot fi folosite pentru a reduce febra asociată cu psoriazis pustulos generalizat.

e) Fototerapie:

- **Fototerapia (UVB narrowband sau PUVA):** Deși fototerapia este utilă în alte forme de psoriazis, în psoriazisul pustulos generalizat aceasta este utilizată cu precauție, deoarece pielea poate fi foarte sensibilă. Fototerapia poate fi o opțiune după ce boala este stabilizată cu alte tratamente.

f) Tratament în cazurile severe (internare):

- În cazurile acute, care implică deshidratare severă, infecții secundare sau afectare sistemică (ex. febră mare, afectare renală), pacientul poate necesita internare într-o unitate de terapie intensivă pentru monitorizare și tratament intensiv.

g) Monitorizarea și ajustarea tratamentului:

- Tratamentul psoriazisului pustulos generalizat este individualizat, iar medicul va ajusta dozele și tipurile de medicamente în funcție de răspunsul pacientului și de tolerabilitatea acestuia la tratament.

7. Psoriazisul pustulos generalizat te poate afecta emoțional și social

Psoriazisul pustulos generalizat poate avea un impact profund asupra sănătății emoționale și vieții sociale a pacienților. Această afecțiune nu afectează doar pielea și sănătatea fizică, ci și bunăstarea psihologică și interacțiunile sociale, datorită simptomelor severe, vizibile și uneori invalidante.

Impactul emoțional al psoriazis pustulos generalizat:

- **Stigmatizare și anxietate socială:**
 - **Aspectul pielii** afectate de pustule, roșeață intensă și descumare poate provoca **rușine** sau **anxietate** legată de aspectul fizic, deoarece oamenii pot avea reacții negative sau de evitare. Acest lucru poate duce la izolare socială și dificultăți în relațiile personale și profesionale.
 - **Frica de a fi judecat:** Pacienții pot fi conștienți de percepțiile celor din jur și pot evita să iasă în public, să meargă la locul de muncă sau să participe la activități sociale.
- **Depresie și sentimente de neputință:**
 - Persoanele cu psoriazis pustulos generalizat pot dezvolta **depresie**, datorită naturii cronice și debilitante a bolii. Episodul acut de psoriazis pustulos generalizat, asociat cu durere, disconfort și afectarea funcționalității zilnice, poate duce la **sentimente de neputință**, mai ales dacă simptomele persistă sau sunt refractare la tratament.
 - **Lipsa controlului** asupra recurențelor și exacerbărilor bolii poate amplifica sentimentele de **frustrare și anxietate**.
- **Impactul durerii și disconfortului fizic asupra psihicului:**

- **Durerea fizică** asociată cu pustulele, inflamația și descumarea poate afecta calitatea somnului și capacitatea de a funcționa normal în viața de zi cu zi, ceea ce poate agrava problemele emoționale, conducând la **iritabilitate, oboseală cronică** și o **scădere a calității vieții**.
- **Lipsa somnului** din cauza disconfortului fizic poate exacerba simptomele de depresie și anxietate.
- **Sentimentul de izolare și retragerea socială:**
 - Mulți pacienți cu psoriazis pustulos generalizat se confruntă cu **izolare socială** din cauza fricii de a fi văzuți în public, ceea ce duce la **retragere din viața socială** și **dificultăți în relațiile personale**. Această izolare poate agrava sentimentele de tristețe și singurătate.

Impactul social al psoriazisului pustulos generalizat:

- **Afectarea vieții profesionale:**
 - Simptomele severe de psoriazis pustulos generalizat, cum ar fi pustulele dureroase, febra și slăbiciunea generală, pot face dificilă **menținerea unui loc de muncă**. Persoanele cu psoriazis pustulos generalizat pot lua concedii medicale frecvente sau chiar se pot confrunta cu **pierderea de locul de muncă** din cauza incapacității de a funcționa normal.
 - **Discriminarea la locul de muncă** poate apărea, de asemenea, din cauza stigmatizării legate de aspectul vizibil al pielii.
- **Probleme în relațiile personale și romantice:**
 - **Frustrarea și rușinea** legate de aspectul fizic și de simptomele vizibile pot afecta **relațiile intime** și de cuplu. Uneori, partenerii pot să nu înțeleagă pe deplin boala și efectele sale, ceea ce poate crea **tensiuni emoționale**.
 - **Izolarea emoțională** poate duce la probleme de comunicare și la îndepărtarea de prieteni sau familie.
- **Limitări în activitățile sociale:**
 - Pacienții cu psoriazis pustulos generalizat pot evita activitățile care implică **interacțiune socială**, în special acelea care necesită expunerea pielii (ex. înotul, mersul la plajă sau sporturile). Acest lucru poate limita opțiunile de petrecere a timpului liber și poate scădea satisfacția personală.

Cum se poate gestiona impactul emoțional și social:

1. **Sprijin psihologic și terapie:**
 - **Consilierea psihologică** sau **terapia cognitiv-comportamentală (CBT)** poate ajuta pacienții să gestioneze stresul emoțional și să își dezvolte abilități de adaptare la boală. Aceste terapii pot îmbunătăți **stima de sine** și pot reduce anxietatea socială.
 - **Grupuri de suport:** Participarea la grupuri de suport pentru pacienții cu psoriazis poate oferi o platformă pentru împărtășirea experiențelor și pentru reducerea sentimentului de izolare.
2. **Educația despre boală:**
 - Educația pacienților și a celor din jur despre natura psoriazisului pustulos generalizat poate reduce stigmatizarea și îmbunătăți **înțelegerea și acceptarea** în cadrul comunității și familiei.
3. **Comunicarea deschisă:**
 - **Comunicarea deschisă cu partenerii și cei apropiați** poate ajuta la clarificarea impactului bolii și la solicitarea sprijinului necesar.
4. **Gestionarea stresului:**
 - Tehnicile de **gestionare a stresului**, cum ar fi meditația, yoga sau alte metode de relaxare, pot contribui la reducerea impactului emoțional al psoriazisului pustulos generalizat și pot ajuta la prevenirea declanșării episoadelor acute, deoarece stresul este un declanșator frecvent al puseelor de boală.

Psoriazisul pustulos generalizat poate avea un impact semnificativ asupra sănătății emoționale și sociale a pacienților, contribuind la depresie, anxietate și izolare socială. Tratamentul nu trebuie să se concentreze doar pe gestionarea simptomelor fizice, ci și pe sprijinul psihologic și social, pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacienților și a reduce povara emoțională a bolii.

Psoriazisul pustulos generalizat nu este doar despre pielea ta.

Probabil că vei simți impactul psoriazisului pustulos generalizat în viața ta tot timpul, chiar și între pusee de boală. Acest lucru poate interfera cu modul în care socializezi și interacționezi cu cei dragi sau poate provoca sentimente de anxietate și depresie. Psoriazisul pustulos generalizat poate avea, de asemenea, un efect asupra relațiilor personale.

Deși să trăiești cu psoriazis pustulos generalizat nu este ușor, este important să ne amintim că există modalități de a te ajuta să îți gestionezi boala.

Nu ești singur. Rămâi conectat la o rețea de asistență și suport. Prieteni și familie te pot ajuta, dacă le spui ce probleme ai. Comunitățile online și organizațiile de pacienți te pot ajuta, de asemenea, să te conectezi cu alte persoane care ar putea experimenta ceva similar.

ATENȚIE! Acest material are doar rol informativ/educativ. Nu încurajăm auto-medicația și auto-diagnosticul. Orice decizie terapeutică **TREBUIE** luată doar împreună cu medicul curant. **NU** luați medicamente/suplimente alimentare dacă nu v-au fost prescrise de către medic!

Bibliografie

(ISSN: 1744-666X (Print) 1744-8409 (Online) Journal homepage: www.tandfonline.com/journals/ierm20)

<https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/generalized-pustulos-psoriasis-guidelines/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8801408/>

<https://www.gsdinternational.com/>

<https://patient.boehringer-ingelheim.com/>