



Psoriasis pustulosa generalisata:

snel en doeltreffend behandelen met secukinumab

D. Mortelmans¹, D. Heylen², G. Verbeeck³, O. Aerts⁴, B. Heykants⁵

Psoriasis pustulosa generalisata (Von Zumbusch) is een zeldzame variant van psoriasis pustulosa, gekenmerkt door het plotseling optreden van multipele, vaak confluërende, steriele pustels op erythemateuze bodem en algemene malaise met koorts. Belangrijke uitlokkende factoren zijn infecties, (stopzetten van) medicatie en stress. [1-5] De differentiële diagnose met acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), geïmpetiginiseerd eczeem en het syndroom van Sneddon-Wilkinson is niet altijd eenvoudig. [2-4] De behandeling vereist, behalve lokale corticosteroiden, vaak ziekenhuisopname en het instellen van een systemische therapie, mede afhankelijk van de ernst van de aandoening. [6] Acitretine, ciclosporine, methotrexaat en infliximab worden vermeld als mogelijke eerstelijnsbehandelingen. [7]

Een 50-jarige vrouw met blanco dermatologische voorgeschiedenis presenteerde zich met onscherp begrensde, nattende, erythematosquameuze plaques met pustels ter hoogte van de liezen en onderarmen, aanvankelijk imponerend als een geïmpetiginiseerd eczeem. Ondanks perorale antibiotica (flucloxacilline) en lokale corticosteroiden (bethamethasondipropionaat) trad uitbreiding van de letsels op, en ontwikkelde de patiënte koorts, waardoor ze uiteindelijk via de afdeling Spoedgevallen werd opgenomen (figuur 1-3). Uit de anamnese bleek dat zij kort voor de exacerbatie het plotseling overlijden van een familielid had vernomen. Een huidbiopt toonde het beeld van een superficiële, perivasculaire en pustuleuze dermatitis met een mononucleair ontstekingsinfiltraat zonder eosinofiele granulocyten, goed passend bij een psoriasis pustulosa



Figuur 1-3. Pustels op onscherp begrensde, erythemateuze maculae en plaques, symmetrisch verspreid ter hoogte van armen, bovenbeen en billen.

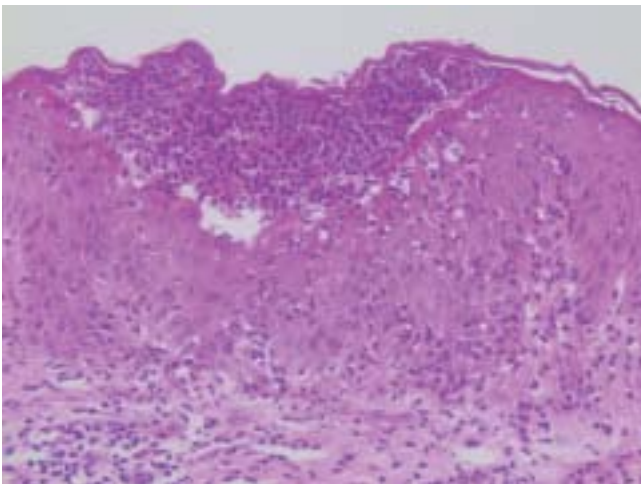
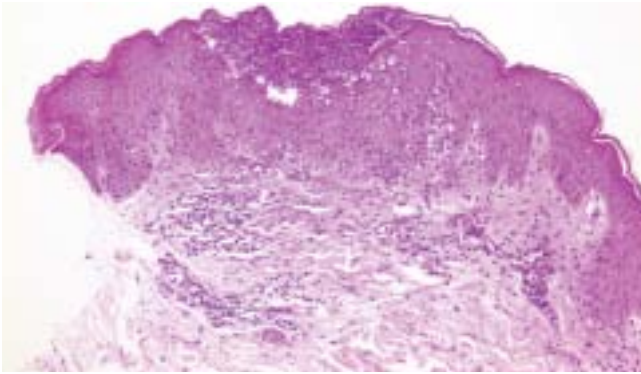
¹ Algemeen arts, vrije assistent dermatologie, AZ Turnhout, Campus St Jozef, België

² Dermatoloog, AZ Turnhout, Campus St Jozef, België

³ Anatomopatholoog, AZ Turnhout, Campus St Jozef, België

⁴ Dermatoloog, UZ Antwerpen, Edegem, België

⁵ Dermatoloog, Da Vinci Clinic, Beerse, België



Figuur 4A,B. Oppervlakkige dermis met gering mononucleair ontstekingsinfiltraat waartussen neutrofiële granulocyten. Licht verdikt epidermis met oppervlakkig dermis. Er is een ruime subcorneale pustel die een indentatie veroorzaakt in het onderliggende epidermis. Hieromheen zijn er enkele kleine micropustels (van Kogoj).

generalisata (figuur 4A,B). Bloedkweken en kweek van een pustel bleven steriel. Het gewicht van de patiënte bedroeg 100 kg. Ciclosporine werd gestart met 3 mg/kg, in doses van 150 mg tweemaal daags en de lokale corticosteroiden werden gecontinueerd. Hiermee trad aanvankelijk een goede, maar slechts tijdelijke verbetering op van het huidbeeld: na enkele weken vertoonde patiënte een forse exacerbatie met opvlamming van talrijke pustels op erythemateuze achtergrond, verspreid over nagenoeg het hele lichaam (figuur 5 en 6). Wegens algemene malaise en pijnklachten volgde een heropname. Een bloedonderzoek toonde een normaal albumine, maar een fors inflammatoir bloedbeeld met een CRP 224,7 mg/L (normaalwaarden 0-5 mg/L) en leucocytose $15,2 \cdot 10^9/L$ (normaalwaarden $4,37-9,68 \cdot 10^9/L$), en een opvallend sterk gestegen creatinine van 3,07 mg/dl (normaalwaarden 0,57-1,11 mg/dl). Ciclosporine werd derhalve gestaakt en in overleg met de nefroloog werd acitretine 25 mg gestart in combinatie met secukinumab 2 x 150 mg subcutaan. Zeer snel, reeds na enkele dagen, verbeterden zowel de huidafwijkingen als de algemene toestand van de patiënte, waardoor zij het ziekenhuis kon verlaten. Echter, een nieuw bloedonderzoek toonde leverfunctiestoornissen (gamma-GT 666U/L [9-36 U/L], ALT 74 U/L [0-55U/L], AST 24 U/L [5-34U/L]) en licht toegenomen triglyceriden (275 mg/dl) (normaalwaarden 0-150 mg/dl), waardoor de verdere toedie-



Figuur 5 en 6. Pustels, deels confluerend, op erythemateuze bodem.

ning van acitretine veiligheidshalve werd gestaakt. Secukinumab werd gedurende zes weken wekelijks toegediend en nadien maandelijks. Een nieuw bloedonderzoek toonde geen beduidende afwijkingen meer. Patiënte bleef in remissie gedurende twee maanden (figuur 7 en 8), nadien verdween zij uit follow-up wegens verhuizing naar het buitenland.

DISCUSSIE

Psoriasis pustulosa generalisata (Von Zumbusch) is een zeldzame variant van psoriasis pustulosa die historisch werd omschreven als het acute optreden van uitgebreide, pijnlijke steriele pustels op erythemateuze achtergrond met algemene malaise en koorts. [1-5] De exacte prevalentie is onbekend. [6] Volgens meer recente definiëring en classificatie wordt psoriasis pustulosa als een aparte entiteit beschouwd die geheel separaat van plaque psoriasis kan voorkomen en wordt

ingedeeld als gegeneraliseerde pustulaire psoriasis, pustulosis palmoplantaris en acrodermatitis continua van Hallopeau. [5] Mutaties in het IL36RN-gen worden bij deze patiënten regelmatig teruggevonden. Daarnaast wordt 'psoriasis cum pustulatione' vermeld, een groep waarbij pustels optreden binnen bestaande psoriasis plaques. De diagnose van de patiënte in bovenstaande casus kan worden beschouwd als gegeneraliseerde pustulaire psoriasis, met systemische symptomatologie en zonder vooraf bestaande psoriasis vulgaris. Het voorkomen van een IL36RN-mutatie werd niet nagegaan.

De behandeling van psoriasis pustulosa generalisata is weinig wetenschappelijk onderbouwd, waardoor therapeutische beslissingen vaak van geval tot geval gestuurd worden door de ernst en het verloop van de aandoening.

Van de bovenvermelde mogelijke eerstelijnsbehandelingen wordt acitretine vaak als eerste keuze naar voren geschoven omwille van zijn relatief gunstige bijwerkingenprofiel. Infliximab of ciclosporine genieten dan weer de voorkeur bij een zeer acuut verloop van de aandoening, aangezien hun therapeutisch effect aanmerkelijk sneller optreedt. [3,4,6]



Figuur 7 en 8. Resterytheem.

In de beschreven casus werd daarom initieel voor ciclosporine gekozen, doch, gezien het optreden van acuut nierfalen, diende uiteindelijk een andere behandeling te worden aangewend. Er werd geopteerd voor acitretine in combinatie met secukinumab, een IL-17-antagonist. Laatstgenoemde werd specifiek gekozen omwille van zijn vlotte beschikbaarheid in het ziekenhuis en omwille van de eenvoud van toediening in vergelijking met infliximab.

In de literatuur werd het nut van anti-IL17 in de behandeling van psoriasis pustulosa reeds meermaals beschreven. [3,8,9] Dit artikel is de eerste Nederlandstalige gevalbeschrijving in dit kader.

In een Japanse singlearmstudie werd aan twaalf volwassenen met psoriasis pustulosa generalisata secukinumab 150 mg toegediend, initieel wekelijks gedurende vier weken en nadien elke vier weken. [10] Bij weinig tot geen klinische verbetering kon de dosis worden opgehoogd tot 300 mg. Resultaten werden uitgedrukt volgens de *Clinical Global Impression (CGI)*, een 5-puntsschaal (erg veel beterschap, veel beterschap, discreet beterschap, onveranderd, verergering). Op week 16 werd bij 83% van de patiënten 'veel' tot 'erg veel beterschap' bereikt en deze verbetering trad doorgaans snel op (maximum effect binnen drie weken).

Ook in een viertal gevalbeschrijvingen en in een kleine Duitse reeks van patiënten bleek secukinumab erg succesvol ter behandeling van psoriasis pustulosa generalisata (tabel). [11-15] Het bijwerkingenprofiel van secukinumab lijkt vergelijkbaar te zijn met andere biologics die voor psoriasis worden aangewend. [8,10]

Ixekizumab is een ander anti-IL17-antilichaam dat ondertussen in Japan werd goedgekeurd voor de behandeling van psoriasis pustulosa generalisata en psoriasis erythrodermie. [16] In een singlearm open label multicentrische studie werd aan vijf patiënten met psoriasis pustulosa generalisata ixekizumab 160 mg subcutaan toegediend bij de start van de studie (week 0), vervolgens elke twee weken 80 mg van week 2 tot en met week 12, en nadien 80 mg vierwekelijks. [16-18] Bij alle patiënten trad een significante verbetering tot zelfs remissie op vanaf 24 weken en het effect bleef nagenoeg behouden op 52 weken, alsook op lange termijn (244 weken).

Brodalumab is een monoklonaal antilichaam dat de IL17-receptor A blokkeert.

In een Japanse open label multicentrische studie werd aan twaalf patiënten met psoriasis pustulosa generalisata 140 mg brodalumab subcutaan toegediend op dag 1, week 1 en 2 en nadien elke 2 weken tot en met week 52. [19] Na 2 weken en na 52 weken werd belangrijke beterschap (tot zelfs remissie) bereikt bij respectievelijk 83% en 92% van de patiënten.

Samenvattend kan worden gesteld dat secukinumab en ook gerelateerde anti-IL17-agentia, veelbelovend lijken in de behandeling van patiënten met acute psoriasis pustulosa generalisata. Meer studies waarbij eenzelfde eindpunt wordt gebruikt, zijn wenselijk om verschillende biologics beter te kunnen vergelijken, ook binnen deze specifieke indicatie.

Tabel. Literatuuroverzicht van de behandelingsresultaten van psoriasis pustulosa generalisata met IL17-antagonisten.

Referentie/auteur	Anti-IL 17	n	Respons	Opmerkingen
Imafuku S [9]	Secukinumab	12	Week 16: 83% 'veel' tot 'erg veel verbeterd' (CGI)	Single arm open label Japanse studie 52 weken
Böhner A [10]	Secukinumab	1	Beterschap na 48 uur, remissie in 7 dagen	Case report
Mugheddu C [11]	Secukinumab	1	PASI-75 na 4 weken, remissie in week 12	Case report
Polesie S [12]	Secukinumab	1	Week 3: remissie	Case report
Madanagobalane S [13]	Secukinumab	1	7 dagen: remissie	Case report
Wilsmann-Theis D [14]	Secukinumab	6	Week 4: 71% 'veel' tot 'erg veel verbeterd' (CGI)	Retrospectieve studie, 3/7 eveneens systemische behandeling
	Ixekizumab	1	Week 4: 'veel verbeterd'	
Saeki H [16 of 17?]	Ixekizumab	5	Week 12: PASI-75 80%, PASI-90 60%	Single arm open label Japanse multicentrische studie, 24 weken
			: 80% verbeterd, 20% in remissie (GIS)	
Saeki H [16 of 17?]	Ixekizumab		Week 52: PASI-75 80%, PASI-90 60%	Single arm open label Japanse multicentrische studie, 52 weken
			: 60% verbeterd, 40% in remissie (GIS)	
Okubo Y [15]	Ixekizumab		Week 208: 80% verbeterd, 20% in remissie (GIS)	Single arm open label Japanse multicentrische studie, >3jaar
Yamasaki K [18]	Brodalumab	12	Week 2: CGI verbetering of remissie 75%	Open label Japanse multicentrische studie, 52 weken
			Week 12: CGI verbetering of remissie 83%	
			: PASI-75 58,3%, PASI-90 33,3%	
			Week 52: CGI verbetering of remissie 92%	
			: PASI-75=PASI-90 83,3%	

LITERATUUR

- Benjerges KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)*; 2016; 6:131-44.
- Westphal DC, Schettini AP, Souza PP, Castiel J, Chirano CA, Santos M. Generalized pustular psoriasis induced by systemic steroid dose reduction. *Ann Bras Dermatol* 2016;91(5):664-6.
- Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(10):1645-51.
- Razera F, Olm GS, Bonamigo RR. Neutrophilic dermatoses: part II. *Ann Bras Dermatol* 2011;86(2):195-209.
- Kalb RE. Pustular psoriasis: management. *UpToDate*, March 2018.
- Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the medical board of the national psoriasis foundation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;67(2):279-88.
- Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis - a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Exp Dermatol* 2018;27(10):1067-77.
- Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9(1):5-21.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Psoriasis pustulosa generalisata (Von Zumbusch) is een zeldzame variant van pustuleuze psoriasis, gekenmerkt door het plotseling optreden van multipale pustels, erythematuze plaques en algemene malaise met koorts. Gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken over de behandeling ontbreken en de aanpak van dergelijke patiënten vormt meestal een uitdaging. Wij presenteren een 50-jarige vrouw met psoriasis pustulosa generalisata die onder ciclosporine een exacerbatie en acuut nierfalen ontwikkelde en waarbij een gecombineerde behandeling met secukinumab en acitretine uiteindelijk leidde tot volledige remissie.

TREFWOORDEN

psoriasis pustulosa generalisata (Von Zumbusch) – behandeling – secukinumab

SUMMARY

Generalized pustular psoriasis (Von Zumbusch) is a rare subtype of pustular psoriasis characterized by the sudden onset of widespread pustules and erythematous plaques, accompanied by fever and malaise. Treatment is challenging because of the complexity of the disease, and due to the lack of randomized controlled trials concerning its treatment. We report a case of a 50-year-old female, presenting with generalized pustular psoriasis, who developed an exacerbation and acute renal failure following treatment with ciclosporin. Remission was eventually achieved when therapy was switched to a combination of secukinumab and acitretin.

KEYWORDS

generalized pustular psoriasis (Von Zumbusch) – treatment – secukinumab

CORRESPONDENTIEADRES

Dianne Mortelmans

E-mail: dianne.mortelmans@student.uantwerpen.be