



CARTAS - TERAPIA

Crises de psoríase pustulosa generalizada (von Zumbusch) tratadas com sucesso com espesolimabe. Relato de dois casos e revisão da literatura ☆☆☆



Prezado Editor,

A psoríase pustulosa generalizada (PPG) é doença autoinflamatória grave e rara, caracterizada por eritema generalizado recorrente e pústulas estéreis que podem coalescer e formar lagos de pus.¹ Sua prevalência no Brasil é estimada entre 0,7 e 0,9 casos por 100.000 habitantes.² O tratamento da PPG é desafiador, pois os medicamentos antipsoriáticos tradicionais, incluindo os biológicos, têm evidências limitadas de eficácia na PPG. Recentemente, o biológico anti-IL36R, espesolimabe, mostrou-se promissor.¹ Este estudo relata os dois primeiros casos brasileiros de PPG tratados com espesolimabe.

Caso 1

Paciente do sexo feminino, de 27 anos de idade, relatou histórico de crises recorrentes de lesões eritematosas associadas a pústulas desde os 11 anos. Foi diagnosticada com PPG aos 21 anos, durante o 2º trimestre de gestação, quando desenvolveu quadro generalizado com sintomas sistêmicos que necessitaram de internação hospitalar; a PPG foi confirmada na histopatologia de pele. Nessa ocasião, foi iniciada ciclosporina, resultando em controle completo das lesões. Durante o seguimento ambulatorial, a ciclosporina foi suspensa em busca de alternativas para tratamento de manutenção. O uso de metotrexato demonstrou melhora do quadro; entretanto, persistiram lesões pustulosas localizadas. A indução do medicamento risankizumabe resultou em nova crise, que foi contida pelo uso de ciclosporina. Aos 27 anos, a paciente apresentou nova crise, com eri-

tema difuso, descamação, numerosas pústulas, dor, edema, mal-estar e comprometimento significativo da qualidade de vida. Nessa ocasião, foi administrada infusão de 900 mg de espesolimabe, resultando em resposta extremamente rápida nos sintomas cutâneos e sistêmicos. Em 24 horas, todas as pústulas secaram, houve sensação de redução do edema, remissão da dor, persistindo apenas as crostas das pústulas e eritema mais leve em comparação ao dia anterior. Na visita de retorno, uma semana depois, não havia pústulas, apenas eritema nas áreas onde as lesões eram mais intensas (figs. 1 e 2). A paciente manteve remissão completa das lesões, sem aparecimento de novas lesões durante 16 semanas de seguimento.

Caso 2

Paciente do sexo feminino, de 66 anos de idade, apresentou queixa de lesões eritematosas com pústulas, evoluindo para febre e disseminação das lesões na última semana. Ela relatou episódios anteriores com características semelhantes, que foram tratados com corticoides sistêmicos e antibióticos. Com base nos critérios diagnósticos do ERASPEEN (*European Rare And Severe Psoriasis Expert Network*) e histopatologia de pele, a paciente foi diagnosticada com PPG.³ Acitretina, ciclosporina e corticosteroides foram usados em sequência, sem atingir o controle clínico. Na tentativa de controlar a condição, 900 mg de espesolimabe foram administrados por via intravenosa. Uma semana após a infusão, houve resposta parcial (GPPASI = 10,2 e GPPGA = 2), e uma segunda dose de 900 mg de espesolimabe foi administrada. A paciente apresentou resposta rápida à medicação na semana seguinte (GPPASI = 3 e GPPGA = 1) e manteve remissão completa das lesões, sem crises durante 12 semanas de seguimento (figs. 3 e 4).

Discussão

A PPG é caracterizada por erupção súbita de pústulas estéreis em base eritematosa com sintomas sistêmicos.⁴ As crises da doença podem ser idiopáticas ou desencadeadas por fatores externos, como infecções, descontinuação de corticosteroides sistêmicos, gravidez e uso de certos medicamentos imunobiológicos.^{5,6} A patogênese envolve a ativação exagerada do receptor IL-36 (IL-36R). As citocinas IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ ativam IL-36R, enquanto o antagonista do receptor IL-36 (IL-36Ra) modula a ação das citocinas IL-36. Essas citocinas estimulam a resposta inflamatória,

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.10.010>

☆ Como citar este artigo: Steglich R, Saboia F, Fabricio LHZ, Steglich E, Tanaka A. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) flares successfully treated with Spesolimab. Report of two cases and review of the literature. An Bras Dermatol. 2025;100:624–8.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil.



Figura 1 Paciente em crise antes da infusão – GPPASI = 54,2 e GPPGA = 4.

ativação de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e células T.⁴ O gene *IL-36RN* codifica a proteína IL-36Ra, que contribui para suprimir a ação das citocinas IL-36. A mutação desse gene desencadeia sinalização exagerada de citocinas IL-36. Mutações nesse gene foram identificadas em casos isolados⁷ e casos familiares⁸ de PPG. O espesolimabe, um novo medicamento anti-IL36R, demonstrou eficácia no tratamento de crises de PPG e foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil em março de 2023. O estudo *Effisayil-1* mostrou que o espesolimabe eliminou todas as lesões em uma semana em 54% dos pacientes vs. 6% no grupo placebo.⁹ Uma revisão mostrou que há evidências limitadas sobre o uso de outros medicamentos biológicos para tratar PPG em comparação ao espesolimabe.¹⁰ Esse medicamento representa alternativa segura e eficiente em

comparação aos tratamentos tradicionais, como imunossuppressores e retinoides.

Conclusão

A PPG é dermatose grave que pode ser confundida com outras doenças, tornando o diagnóstico e o tratamento desafiadores. As terapias tradicionais podem causar efeitos colaterais significantes. O espesolimabe, um medicamento anti-IL36R, surge como alternativa promissora e segura no tratamento da PPG, proporcionando rápida melhora dos sintomas cutâneos e sistêmicos. É sugerido que pesquisas adicionais e a inclusão do espesolimabe em protocolos de

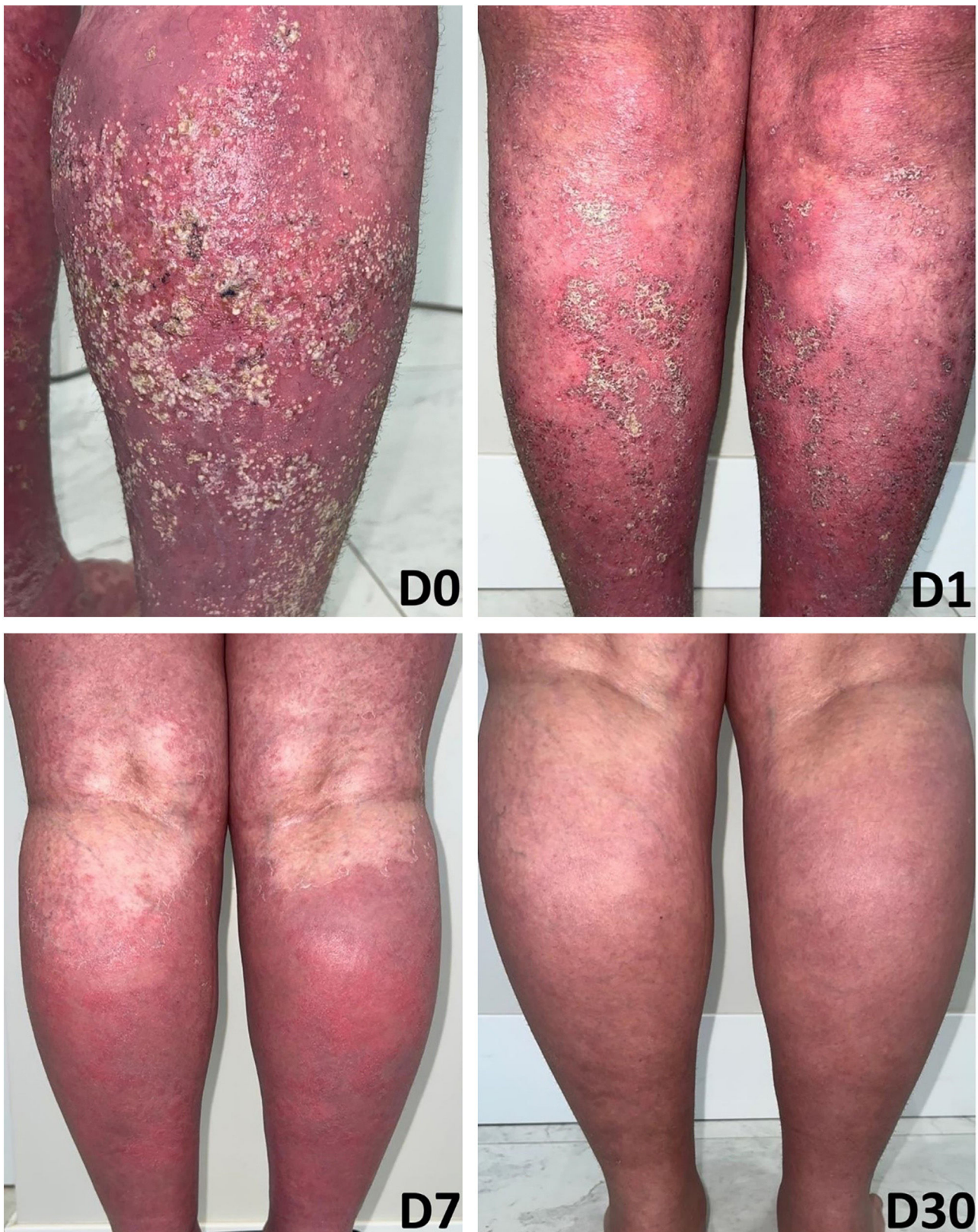


Figura 2 Imagens sequenciais antes da infusão; um dia; uma semana; e um mês após a infusão.



Figura 3 Paciente durante hospitalização em crise – GPPASI = 23,1 e GPPGA = 3.



Figura 4 Uma semana após duas doses de espesolimabe administradas em intervalos semanais.

tratamento estabelecidos para psoríase pustulosa generalizada sejam consideradas.

Disclaimer

A Boehringer Ingelheim teve a oportunidade de revisar o manuscrito quanto à precisão médica e científica no que se refere às substâncias da Boehringer Ingelheim, bem como às considerações de propriedade intelectual.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Raquel Steglich: Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Felipe Saboia: Revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito.

Lincoln Helder Zambaldi Fabricio: Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Eoda Steglich: aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Anber Tanaka: Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Raquel Steglich: Abbvie – palestrante; Boehringer-Ingelheim – palestrante; Janssen – conselho consultivo, palestrante.

Felipe Saboia: Nenhum.

Lincoln Fabricio: Abbvie – palestrante, investigador; Bayer – palestrante; Bioderma – palestrante; Biolab – palestrante; Galderma – palestrante; Hypera Pharma – palestrante; Isdin – palestrante; Janssen – palestrante, investigador; La Roche-Posay – palestrante; LEOPharma

– palestrante; Pfizer – palestrante; GSK – palestrante; Novartis – palestrante, investigador; Sanofi – palestrante, investigador; Ache – palestrante.

Eoda Steglich: Nenhum.

Anber Tanaka: Abbvie – conselho consultivo, consultor, palestrante, investigador; Boehringer-Ingelheim – conselho consultivo, consultor, palestrante, investigador; Eli-Lilly – conselho consultivo, consultor, palestrante, investigador; Janssen – conselho consultivo, consultor, palestrante; Leo Pharma – conselho consultivo, consultor, palestrante; Novartis – conselho consultivo, consultor, palestrante, investigador; UCB Biopharma – conselho consultivo, consultor, palestrante; Pfizer – palestrante, conselho consultivo; Sanofi – palestrante.

Referências

1. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, et al. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2021;385:2431–40.
2. Duarte GV, Esteves de Carvalho AV, Romiti R, Gaspar A, Gomes de Melo T, Soares CP, et al. Generalized pustular psoriasis in Brazil: a public claims database study. *JAAD Int.* 2022;6:61–7.
3. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, Kingo K, Smith C, Barker JN, ERASPE Network. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1792–9.
4. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15:907–19.
5. Dai YX, Chen CC. Flare-up of pustular psoriasis after ustekinumab therapy: case report and literature review. *Dermatol Sin.* 2018;36:222–5.
6. Collamer AN, Batafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:233–40.
7. Onoufriadi A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pultabhatla V, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2011;9(89):432–7.
8. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraïtag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011;18(365):620–8.
9. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, et al. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2021;385:2431–40.
10. Puig L, Fujita H, Thaçi D, Zheng M, Hernandez Daly AC, Leonardi C, et al. Current treatments for generalized pustular psoriasis: a narrative summary of a systematic literature search. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024;14:2331–78.

Raquel Steglich ^a, Felipe Saboia ^{b,*},
Lincoln Helder Zambaldi Fabricio ^b, Eoda Steglich ^a
e Anber Tanaka ^b

^a Departamento de Dermatologia, Universidade Regional de Joinville, Joinville, SC, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: fpsaboia@gmail.com (F. Saboia).

Recebido em 28 de agosto de 2024; aceito em 20 de outubro de 2024