

## CARTAS - TERAPIA

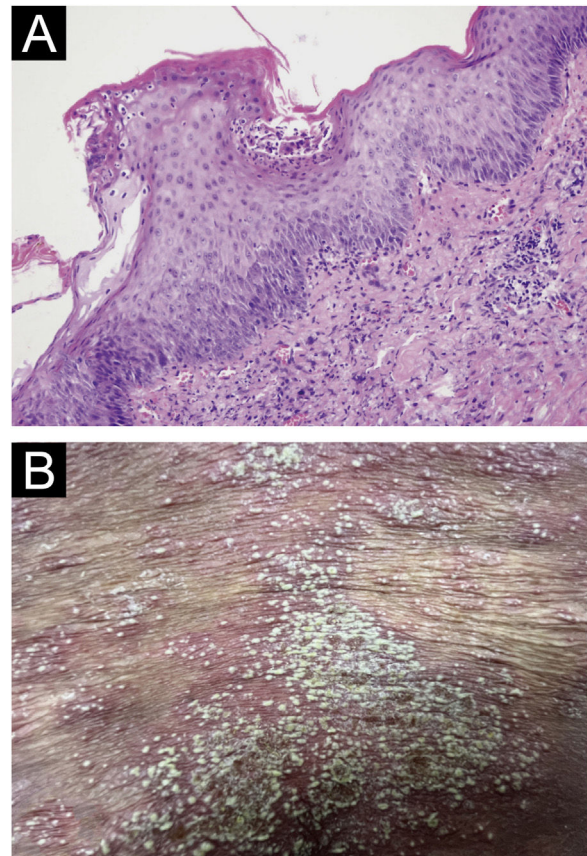
### Melhora rápida em paciente com psoríase pustulosa generalizada recorrente pós-terapia com espesolimabe após falha terapêutica com ixequizumabe<sup>☆,☆☆</sup>



Prezado Editor,

Psoríase pustulosa generalizada (PPG) é subtipo raro e grave de psoríase caracterizado por episódios recorrentes de eritema generalizado com numerosas pústulas estéreis, frequentemente com grau variável de manifestações inflamatórias sistêmicas.

Uma paciente feminina, de 52 anos, apresentou eritema recorrente e pústulas acompanhadas de dor por dois anos, exacerbadas após a interrupção de medicamentos orais nos últimos dois dias. Referia fadiga acentuada, quando foi internada no Departamento para tratamento hospitalar. Antes da internação, a paciente estava em uso de acitretina oral de longo prazo (10–20 mg, 1 × /dia), e comprimidos de acetato de prednisona (10 mg, 3 × /dia) para controle de sua condição; havia recebido injeções de ixequizumabe (anti-IL-17A; 80 mg a cada duas semanas) por um total de 12 semanas. As lesões cutâneas não melhoraram completamente, e as pústulas continuaram a recorrer. Ao exame físico, a paciente apresentava temperatura normal, edema dos membros e eritema difuso em quase toda a superfície corporal, contendo pústulas minúsculas densamente distribuídas. A temperatura local da pele estava elevada com sensibilidade evidente. A paciente apresentava *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* (GPPGA) de 11 e *Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index* (GPPASI) de 38,3. Leucócitos ( $13,52 \times 10^9/L$ ), neutrófilos ( $11,33 \times 10^9/L$ ), porcentagem



**Figura 1** (A) Histopatologia de lesão nas dobras cutâneas sob a mama: Epiderme hiperqueratótica com pequeno grau de paraceratose, agregados neutrofilicos focais formando microabscessos no estrato córneo, camada granulosa delgada, acantose e pequeno grau de espongiöse. Na derme observa-se infiltrado inflamatório perivascular, incluindo linfócitos, histiócitos e neutrófilos (coloração pela Hematoxilina & eosina, 200 ×). (B) Pústulas localizadas na hospitalização.

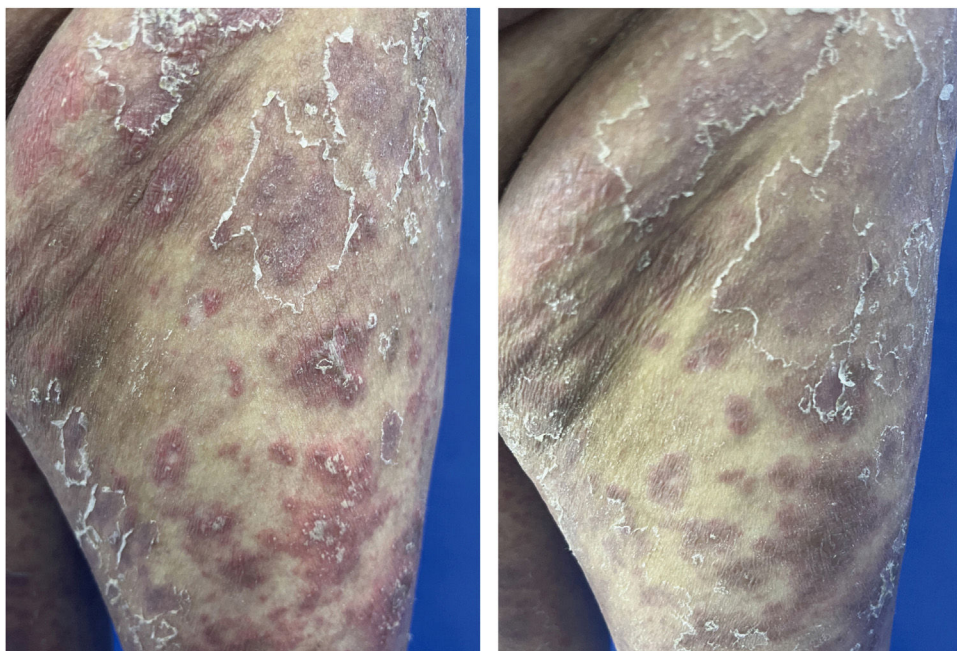
DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.09.003>

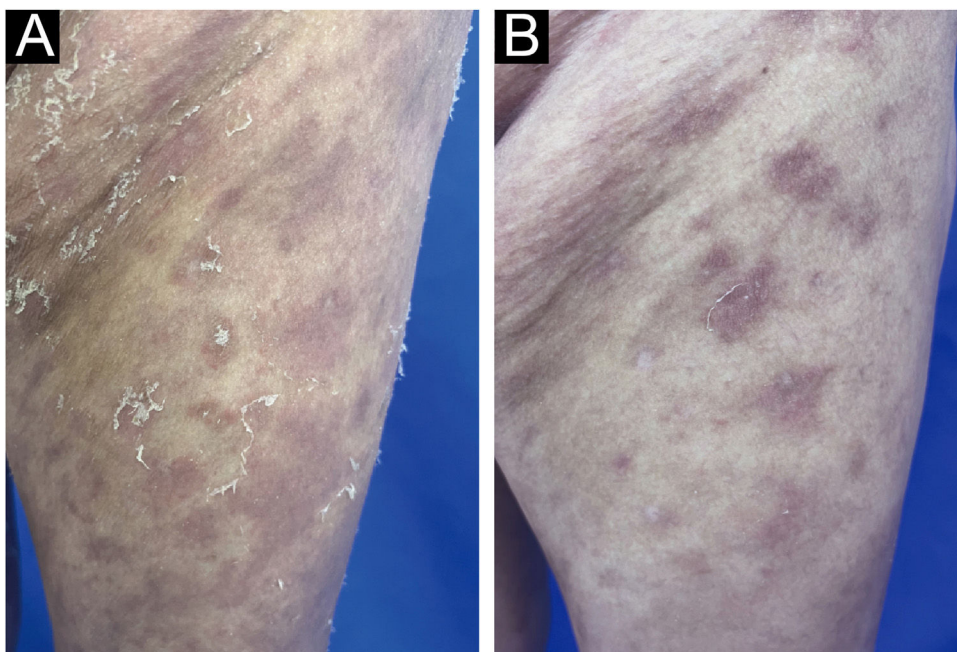
☆ Como citar este artigo: Li W, Cui F, Zhang L, Yang G, Rang Z, Xu M, et al. Rapid improvement in a recurrent generalized pustular psoriasis patient ineffective to ixekizumab following Spesolimab therapy. *An Bras Dermatol*. 2025;100:634–7.

☆☆ Trabalho realizado no Instituto de Dermatologia, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China.

de neutrófilos (83,8%) e PCR (45,75 mg/L) estavam elevados na internação, acompanhados por diminuição da albumina (35,5 g/L). Subsequentemente, uma biópsia de pele foi realizada e, considerando os achados clínicos e histopatológicos (fig. 1A e B), a paciente foi diagnosticada com PPG. Com seu consentimento, foi concluída a triagem pré-biológica e administrada dose única de 900 mg de espesolimabe por



**Figura 2** (A) Lesões cutâneas na coxa esquerda um dia antes do tratamento com espesolimabe. (B) Alterações nas lesões cutâneas na coxa esquerda um dia após o tratamento com espesolimabe.



**Figura 3** (A) Alterações nas lesões cutâneas na coxa esquerda cinco dias após o tratamento com espesolimabe. (B) Alterações nas lesões cutâneas na coxa esquerda três meses após o tratamento com espesolimabe.

via intravenosa durante 90 minutos; a paciente não sentiu desconforto durante ou após a aplicação da injeção. Depois de 24 horas do tratamento com espesolimabe, observou-se eliminação quase completa das pústulas; o eritema tornou-se mais escuro e a pele começou a descamar (GPPGA: 5; GPPASI: 11,7; [fig. 2A e B](#)). Cinco dias depois, o eritema generalizado da paciente clareou e a descamação era mínima; nenhuma nova lesão cutânea foi observada. O exame de

sangue, a PCR e a albumina retornaram aos níveis normais sem quaisquer sinais de nova infecção (GPPGA: 2; GPPASI: 5; [fig. 3A](#)). A paciente apresentou alívio rápido dos sintomas de PPG após o tratamento com espesolimabe e recebeu alta após cinco dias de tratamento. Ela continuou a utilizar o creme de corticosteroide tópico nos locais das lesões após a alta e permaneceu livre de eri-

**Tabela 1** Casos semelhantes tratados com sucesso com espesolimabe

Autores/ano	Características do paciente e histórico de PPG	Histórico de psoríase em placas	Agente biológico utilizado inicialmente	Desfecho preliminar	Dosagem de espesolimabe utilizada	Desfecho final
Jiang et al. <sup>4</sup> 2023	34 anos, feminina, 2 anos	20 anos	Ustequinumabe (anti-IL-12/23) 45 mg, 1 × ; adalimumabe (anti-TNF-α) 80 mg, 2 ×	A condição tendeu a se estabilizar em uma semana, mas novas pústulas apareceram subsequentemente	Dose única de 900 mg	Resolução completa das lesões cutâneas em uma semana, sem recorrência ou reações adversas durante o seguimento de cinco meses após o tratamento
Ran et al. <sup>5</sup> 2023	26 anos, feminina, 14 anos	Negativo	Adalimumabe (anti-TNF-α)	Ineficaz	Dose única de 900 mg	Resolução completa das lesões cutâneas 16 semanas após o tratamento
Müller et al. <sup>6</sup> 2023	63 anos, masculino, cerca de 4 anos	Negativo	Infliximabe (anti-TNF-α) 5 mg/kg; risanquizumabe (anti-IL-23)	Recorrências regulares	Duas doses de 900 mg	Desaparecimento completo das pústulas, redução significativa do eritema, sem recorrência
Presente caso	52 anos, feminina, 2 anos	Negativo	Ixequizumabe (anti-IL-17A) inicialmente 160 mg, seguido de 80 mg a cada duas semanas com duração total de 12 semanas	Ineficaz	Dose única de 900 mg	Desaparecimento completo das pústulas em 24 horas, redução significativa do eritema, sem recorrência após três meses

tema e pústulas significantes no seguimento de três meses (fig. 3B).

Em virtude da raridade e complexidade da PPG, atualmente não há um regime de tratamento globalmente consensual que possa controlar completamente as exacerbações da doença. Pesquisas revelaram estreita ligação imunopatológica entre PPG e psoríase em placas, e alguns produtos biológicos utilizados para tratar psoríase em placas, como anticorpos anti-TNF-α, anticorpos anti-IL-17A e anticorpos anti-IL-12/23 p40, também mostraram eficácia no tratamento de PPG e foram incluídos nas diretrizes de tratamento recomendadas para PPG no Japão.<sup>1</sup> Entretanto, estudos sobre sua eficácia envolvem principalmente pequeno número de casos clínicos, com pesquisa clínica sistemática ou ensaios clínicos randomizados limitados, resultando em menor nível de evidência. Embora pacientes com PPG frequentemente apresentem manifestações clínicas semelhantes à psoríase em placas, evidências crescentes sugerem que a PPG, deve ser considerada uma condição clínica em separado, caracterizada como doença neutrofílica pustulosa autoinflamatória. Diferente da psoríase em placas, o cerne do desenvolvimento da PPG está nas vias IL-1

e IL-36.<sup>2</sup> O presente caso parece confirmar essa distinção. O espesolimabe, um inibidor do receptor de IL-36, demonstrou eficácia e segurança no controle rápido de episódios agudos de PPG em ensaios clínicos de fase II,<sup>3</sup> tornando-o uma opção terapêutica promissora para o tratamento da doença. Além disso, como algumas evidências sugerem que outros produtos biológicos normalmente usados para psoríase em placas também podem ser eficazes para PPG, em vários casos da doença foi tentado tratamento com produtos biológicos como ustequinumabe, adalimumabe, infliximabe e risanquizumabe (tabela 1),<sup>4-6</sup> mas a potencial eficácia desses produtos biológicos no tratamento de PPG não foi bem demonstrada nesses pacientes. Em contraste, esses casos obtiveram alívio rápido e significativo das lesões cutâneas após o tratamento com espesolimabe. Embora as citocinas IL-36 possam induzir a expressão e interação de várias citocinas *downstream* como IL-17A, IL-23 e TNF-α, que também podem atuar na patogênese da PPG, o papel da IL-36 como alvo do tratamento clínico da PPG pode ser mais crucial e significativo. Em resumo, o espesolimabe representa opção mais precisa e potente quando outros produtos biológicos mostram resultados subótimos no tratamento da PPG, e pes-

quisas futuras devem buscar validação em larga escala para demonstrar sua segurança e durabilidade.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Wenjie Li: Elaboração e redação do manuscrito e revisão crítica de conteúdo intelectual importante.

Fan Cui: Revisão crítica da literatura.

Lixia Zhang: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Ge Yang: Participação efetiva na orientação da pesquisa.

Zhen Rang: Participação efetiva na orientação da pesquisa.

Minyan Xu: Participação efetiva na orientação da pesquisa.

Yangying Liu: Aprovação da versão final do manuscrito.

Siyu Wang: Aprovação da versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. 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;45:1235–70.
  2. Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin Z, Reingold L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:109–20.
  3. 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.
  4. Jiang M, Li Y, Guan X, Li L, Xu W. Rapid response of spesolimab in biologics-failure patient with generalized pustular psoriasis flare. *Adv Dermatol Allergol.* 2023;40:584–6.
  5. Ran D, Yang B, Sun L, Wang N, Qu P, Liu J, et al. Rapid and sustained response to spesolimab in five Chinese patients with generalized pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2023;48:803–5.
  6. Müller VL, Kreuter A. Remission of recalcitrant generalized pustular psoriasis under interleukin-36 receptor inhibitor spesolimab. *Dermatologie (Heidelb).* 2023;74:356–9.
- Wenjie Li <sup>a,b</sup>, Fan Cui <sup>a,b</sup>, Lixia Zhang <sup>a,b</sup>, Ge Yang <sup>b</sup>, Zhen Rang <sup>b</sup>, Minyan Xu <sup>c</sup>, Yangying Liu <sup>b,\*</sup> e Siyu Wang <sup>b,\*</sup>
- <sup>a</sup> Faculdade de Medicina, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, China  
<sup>b</sup> Instituto de Dermatologia, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, China  
<sup>c</sup> Departamento de Patologia, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, China
- \* Autores para correspondência.  
 E-mails: liuyangying3503@sina.com (Y. Liu), graceyuyu@126.com (S. Wang).
- Recebido em 30 de julho de 2024; aceito em 10 de setembro de 2024