

Kisgyermekkori, erythrodermiával járó pustulosus psoriasis

Juvenile pustular psoriasis with erythrodermia

CSERNUS ADRIÁNA EVELIN DR.¹, GYÖMÖREI CSABA DR.²,
MAYER ANNA DR.³, NYUL ZOLTÁN DR.⁴, FOGARASY ANITA DR.¹,
GASZNER-GYIMESI ALÍZ DR.¹, GYULAI ROLLAND DR.¹
PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika¹,
PTE KK Patológiai Intézet²,
PTE KK Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár³,
PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A juvenilis generalizált pustulosus psoriasis a pikkelysömör extrém ritkán előforduló klinikai variánsa, melynek során a kiterjedt bőrtünetek, erythrodermia, subcorneális pustulák mellett gyakran szisztémás tünetek, lázas állapot, ízületi érintettség, laboreltérések jellemzők, súlyos esetben akár életet veszélyeztető állapot alakulhat ki. Az utóbbi időben egyre több adat támasztja alá, hogy a von Zumbuch-típusú generalizált pustulosus psoriasis (GPP) hátterében a veleszületett immunrendszer aktivitása fokozott, az autoinflammációs folyamatok dominálnak, míg a plakkos-típusú psoriasisban (PV) jellemzően az adaptív immunitás szerepe hangsúlyos. A gyermekkori esetek kezelésére jelenleg nincs egységes irányelv, mely miatt a gyermek betegeknek a megfelelő terápia megválasztása és adagolása kihívást jelenthet.

Kulcsszavak:

**generalizált pustulosus psoriasis –
veleszületett immunválasz –
autoinflammatorikus kórkép –
epizodikus szisztémás gyulladás**

SUMMARY

Juvenile generalized pustular psoriasis is an extremely rare clinical variant of psoriasis, in which extensive skin symptoms, erythrodermia, subcorneal pustules are often accompanied by systemic symptoms, fever, arthritis and laboratory abnormalities. In severe cases, life-threatening condition may develop. Recently, there is increasing evidence that von Zumbuch-type generalized pustulosus psoriasis (GPP) is associated with increased innate immune activity, and autoinflammatory processes dominate, whereas in plaque-type psoriasis (PV) the role of adaptive immunity is typically predominant. Currently, there is no standard therapeutic guideline for the treatment of childhood cases, which makes selecting and administering the appropriate therapy for pediatric patients challenging.

Key words:

**generalized pustular psoriasis –
innate immune response –
autoinflammatory disease –
episodic systemic inflammation**

A juvenilis generalizált pustulosus psoriasis a gyermekkori pikkelysömörös esetek mintegy 13%-ában fordul elő. Az érintett gyermek betegek átlagéletkora 6-7 év, azonban sok esetben az első életév betöltését megelőzően is jelentkezhetnek az első tünetek. Annak ellenére, hogy a gyermekkori esetek összességében kedvezőbb lefolyásúak, a betegség életminőséget befolyásoló hatása mind

a gyermekek, mind hozzátartozóik számára jelentős. Kiemelt jelentősége van a pontos diagnózis mielőbbi felállításának, valamint a megfelelő terápia beállításának, a mielőbbi remisszió elérésének. A gyermekkori pustulosus psoriasis kezelésére jelenleg nem áll rendelkezésünkre evidenciákon alapuló terápiás algoritmus, a kezelésre vonatkozó ajánlások főként esettanulmányokon alapulnak (1).

Esetismertetés

A 2,5 éves leánygyermeket felső légúti infekciót követően két héttel jelentkező bőrtünetek kapcsán észleltük. Dominálón a törzsön voltak láthatók lencsenyi-éremnyi, konfluáló-, erythemás-, infiltrált plakkok, melyek a felkarok feszítő felszínére is kiterjedtek. (1. ábra). A törzsi és végtagokon fennálló tünetek mellett a hajás fejbőrön, diffúzan hyperkeratotikus plakkokat észleltünk. Laboratóriumi vizsgálatai során normál értékeket találtunk (vérkép, máj-, vesefunkció, CRP, AST, vas). Anamnéziséből kiemelendő, hogy a 26. gesztációs hétre, 770 g testsúlyal, szeptikus állapotban született. Perinatális agyállomány-, és tüdővérzés miatt intenzív osztályos ellátásra, gépi lélegeztetésre, transzfúziók-, valamint szeptikus állapota miatt parenterális antibiotikumok, majd IVIG adására szorult. A későbbiek során



1. ábra

Első észlelésünkönkor fennálló bőrtünetek, dominálón a törzsön látható lencsenyi-éremnyi, konfluáló-, erythemás-, infiltrált plakkok, melyek a felkarok feszítő felszínére is kiterjedtek

igazolódott retinopathiája lézeres coagulatiót igényelt. Emellett strabismus convergens, kétoldali teljes sensorineuralis hallásvesztés, mentális retardáció igazolódott. Családi anamnézisben az anyai nagymama psoriasis ismert volt.

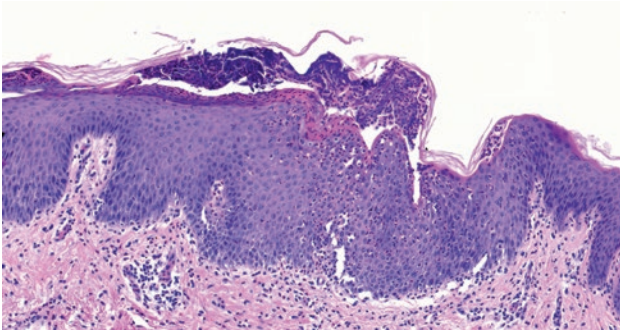
A kiterjedt tünetek háttérében elsősorban a gyakoribb papulosquamosus körképek; ekcema, psoriasis lehetősége merült fel, lokális szteroid terápiát vezetünk be. Átmeneti javulást követően, azonban 1 hónap múlva tünetei jelentősen progressiót, erythrodermiás állapot (2. ábra), generalizált lymphadenomegalia lépett fel, epizódikus lázas állapotok mellett. A klinikai progresszió, valamint a lokális terápiarezisztenciára való tekintettel, további kivizsgálás történt. Kontroll laborvizsgálataiban leukocytosist (27,7 G/l), neutrophiliát: (17,9 G/l), monocytosist (1,7 G/l) észleltünk normál gyulladási paraméterek, szérumbilirubin szint mellett. Lágyrész- és hasi ultrahang vizsgálata megnagyobbodott nyirokcsomókat reaktívnak véleményezte, mérsékelt hepatosplenomegáliát írt le. Hematológiai konzílium során perifériás kenet vizsgálat történt, szintén negatív eredménnyel, tünete háttérében malignus folyamat fennállta kizárásra került. A mielőbbi pontos diagnózis felállításához szövettani vizsgálatot végeztünk. Tekintettel a korai életkorban jelentkező súlyos tünetekre, az orcák prominens érintettségére, a száj körüli megkímélt bőrterületre, a családi anamnézis pozitívására (psoriasis), valamint a helyi kezelés hatástalansága okán felmerült „CARD 14 (Caspase Recruitment Domain-containing protein 14) associated papulosquamosus eruptio” / „CAPE” tünetegyüttes lehetősége (2, 3). Genetikai vizsgálatot kértünk CARD 14-, valamint IL36RN mutáció irányában. A szövettani vizsgálat pustulosus psoriasis fennállását támasztotta alá (3. ábra).

A betegség kezelésére a felnőttkori GPP terápiás javallatait, illetve a gyermekkori GPP esetközlések az immunuszupprimáló hatást nem okozó retinoid terápiát részesítik előnyben gyermekkorban. Ennek megfelelően 0,5 mg/ttkg/nap dózisban, 1x5mg/nap per os acitretin szedését javasoltuk, 2,5 mg/nap fenntartó dózisú prednisolon, lokális gyulladáscsökkentő és emolliens terápia



2. ábra

1 hónap múlva észlelt progresszió, erythrodermiás állapot



3. ábra

Szöveti kép (HE festés, 150x nagyítás).

Az acanthoticus epidermisben neutrophil granulocyták láthatók, amelyek subcorneális pustulát is képeznek. A dermisben a superficiális erek körül lymphocytákból és neutrophil granulocytákból álló, eosinophil granulocytákat nem tartalmazó beszűrődés található

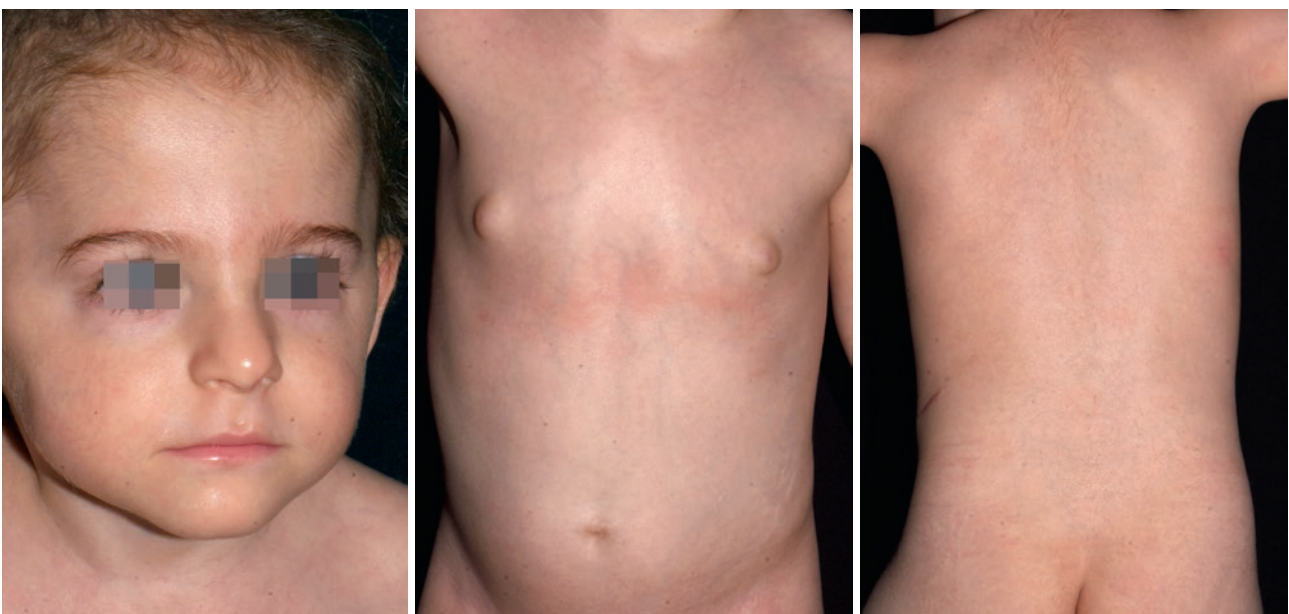
mellett. A fenti terápiák beállítására betegünk a Pécsi Gyermekgyógyászati Klinikára került felvétellel. Az acitretin adagolását tekintve azonban probléma merült fel, tekintve, hogy a készítmény 10 mg és 25 mg-os kemény kapszula formában van forgalomban Magyarországon, egyéb kiszerezésben külföldön sem elérhető. Osztott por formában az acitretin az adagolást végző személyzetre (szülők, családtagok) toxikus, teratogén hatású. Végül a 10mg-os acitretin kapszulát 10 ml szirupban feloldva, és annak mennyiségét fecskendővel két napi adagra osztva biztosítottuk a gyermek számára optimális gyógyszer mennyiséget. Az alkalmazott terápia hatására 2 hónap múlva jelentős javulást észleltünk, a szisztémás szteroid dózist fokozatosan leépítettük. A terápia bevezetését követően 3 hónappal a beteg tünetmentesedett (4. ábra), így az acitretin dózist szintén fokozatosan csökkentettük, a 6. hónapra a szisztémás terápia leállt. A beteg azóta is tünetmentes. Genetikai panelvizsgálat a pikkelysömörben gyakran érintett kóros génmu-

tációkat (AP1S3, CARD14, HLA-C, IL36RN, MSMO1, NOD2, PSORS1, PSORS2, PSORS4, PSTPIP1, SERPINA3, SLC39A4, STAT2, TRAF3IP2, TRPV3, ZNF75) nem igazolta.

Megbeszélés

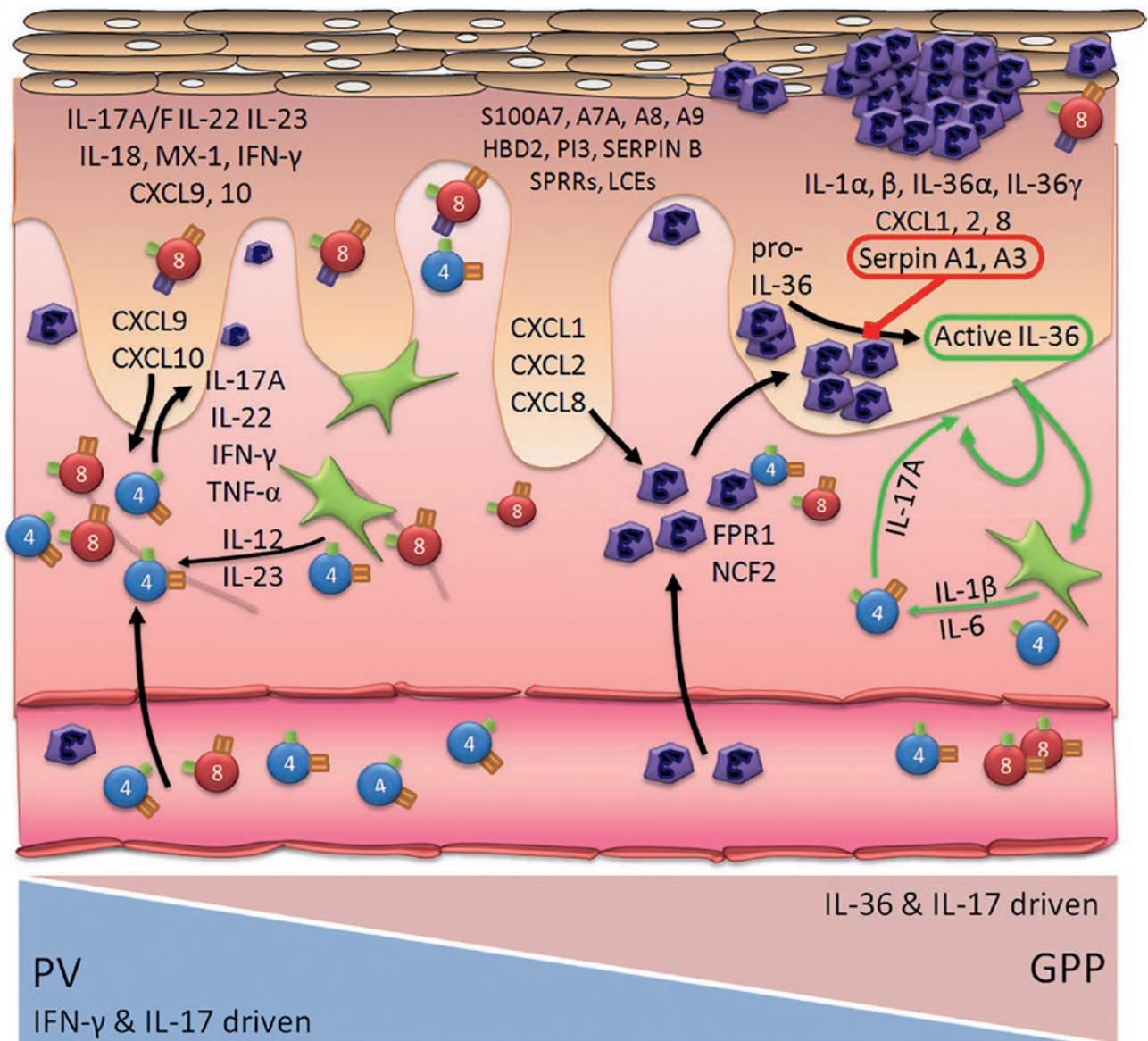
A GPP extrém ritka, súlyos esetben életet veszélyeztető állapottal, a neutrophil granulocyták epizódikus bőrinfiltrációjával, subcorneális pustulaképződéssel, erythrodermiával, kiterjedt hámlással és szisztémás inflammációval járó immunmediált bőrbetegség. Az utóbbi években folyamatosan bővülő patológiai és genetikai ismereteink, a betegség lefolyása során jellegzetes epizódikusan fellángoló klinikai tünetek, valamint a terápiarezisztens esetek okán egyre inkább nyilvánvalóvá vált, hogy a GPP hátterében a psoriasis egy elkülönülő szubtipusáról van szó, a PV-tól eltérő patogenetikai mechanizmusok állnak a hátterében. PV-ban az adaptív immunrendszerben involvált gének túlműködése jellemző, míg GPP-ben a veleszületett immunválasz szerepe és az IL-36 autoinflammatorikus reakciók meghatározók. A GPP subcorneális pustuláinak környezetében, a PV-ban domináns citokinek (IL-17A, IL-12, IL-22, IL-23, TNF-alfa, INF-gamma) mellett a neutrophil granulocyták által aktivált keratinocyták prominens IL-1, IL-36 expressziója detektálható. Emellett a neutrophil proteázok aktiválódása is fokozza az IL-36 termelést. (4, 5, 6), (5. ábra).

Klinikai megjelenését tekintve két szubtipusa különíthető el. Az esetek egy részében már fennálló psoriasis vulgaris mellé társulva jelentkeznek GPP tünetek, más esetekben önálló GPP formában manifesztálódik a kórkép. Ez utóbbi esetek jelentős részében nagy valószínűséggel a IL36RN gént érintő mutációk a legfőbb molekuláris genetikai defektusok a betegség patogenezisében. Ez esetben a kórkép korai életkorban jelentkezik, és jellemzően



4. ábra

6 hónap múlva, a kezelés bevezetését-, majd leépítését követően elért tünetmentes állapot



5. ábra

PV-ban, valamint GPP-ban a neutrophil pustulák környezetében aktiválódó citokinek spektruma, neutrophil proteázok, az IL-36 aktivációt gátló serpin A1, A3. (5)

súlyosabb szisztémás inflammációval járó klinikai tünetek dominálnak, gyakoribbak az epizódikus és perzisztáló fel-lángolások (7).

A súlyos esetek terápiája során kiemelt fontosságú a betegség mielőbbi pontos diagnózisának felállítása és a megfelelő terápia azonnali bevezetése. A gyermekkori GPP kezelésére jelenleg nincs elfogadott egységes guideline. Elsősorban a PV terápiás protokollja, valamint a szakirodalomban található gyermekkori GPP esetközlések eredményei szolgálhatnak iránymutatásként. Ezek alapján a konvencionális szisztémás terápiák közül biztonságos és hatékonyan alkalmazható, gyermekkorban elsőként választandó a nem immunosuppresszív hatású **acitretin** (8, 9), azonban terápiarezisztens esetekben a betegség patogenezisében érintett citokinek (IL-1, IL-17, IL-12, IL-23, IL-36) effektív gátlása, target biológiai terápiák alkalmazása nélkülözhetetlen. Irodalmi adatok alapján kedvező

hatékonyságú az IL12/23 gátló **ustekinumab**, IL-17A gátló **secukinumab**, TNF-alfa gátló **infliximab**, **etanercept**, **adalimumab**. Az elmúlt néhány évben, klinikai vizsgálatokban igazolták, hogy a neutrophil proteáz enzimek gátlása (serpin A1, serpin A3 – **spesolimab**) az IL-36 szintjének csökkenéséhez vezet, mintegy új terápiás célpontként a GPP kezelésében (10). Alkalmazása során az IL-36RN mutációtól függetlenül a klinikai tünetek gyors regresszióját érték el, valamint a későbbiek során a relapszusok száma is jelentősen csökkent (5,11).

További klinikai vizsgálatok azt is kimutatták, hogy nagyszámú GPP beteg nem hordozott semmilyen ismert genetikai mutációt a IL36RN, CARD14, APIS3, MPO génekben, ami arra utal, hogy egyes új-, a gének intronikus- vagy szabályozó régióit érintő mutációk, vagy ezen géneken kívüli tényezők is szerepet játszhatnak a GPP patogenezisében (7).

A juvenilis GPP betegek ellátása multidiszciplináris megközelítést igényel, fontos a betegek bőrgyógyászati gondozásba vétele, tekintettel arra, hogy a kórkép lefolyása során különböző gyakorisággal jelentkezhetnek relapsusok.

IRODALOM

1. *Huang YW, Tsai TF*: Pharmacological Management of Pediatric Pustular Psoriasis. *Pediatr Drugs*. (2020) 22(3), 265-277.
2. *Craiglow BG, Boyden LM, Hu R*: CARD14-associated papulosquamous eruption: A spectrum including features of psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol*. (2018) 79(3), 487-494.
3. *Tong X, Li Y, Tang X, és mtsai.*: Case report: Infantile generalized pustular psoriasis with IL36RN and CARD14 gene mutations. *Front. Genet*. (2023) 10(13), 1035037.
4. *Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC és mtsai.*: Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol*. (2017) 49, 1-8.
5. *Johnston A, Xing X, Wolterink L és mtsai.*: IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. (2017) 140(1), 109-120.
6. *Hussain S, Berki DM, Choon SE és mtsai.*: IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. (2015) 135(4), 1067-1070.e9.
7. *Zhou J, Luo Q, Cheng Y és mtsai.*: An update on genetic basis of generalized pustular psoriasis (Review). *Int J Mol Med*. (2021) 47(6), 118.
8. *Ergin S, Ersoy-Evans S, Şahin S és mtsai.*: Acitretin is a safe treatment option for infantile pustular psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. (2008) 19(6), 341-343.
9. *Shantanu S, J. Scott B, Thaddeus W*: Infantile pustular psoriasis: Case report of successful treatment with acitretin in a 4-week-old infant, *JAAD Case Reports*. (2021) 11, (121-123).
10. *Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S és mtsai.*: Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. (2019) 380(10), 981–983.
11. *Kromer C, Loewe E, Schaarschmidt ML és mtsai.*: Drug survival in the treatment of generalized pustular psoriasis: A retrospective multicenter study. *Dermatol Ther*. (2021) 34(2), 14814.

Érkezett: 2023.05.15.

Közlésre elfogadva: 2023.05.26.