

Caso clínico de psoriasis pustulosa con fallo a espesolimab

ELOISA NARANJO LLAMAS¹, CRISTINA GALINDO GARCÍA¹, MARIA JOSE FOBELO LOZANO¹, AMALIA PÉREZ GIL²

1 Servicio de Farmacia Hospitalaria

2 Servicio de Dermatología

Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla. España.

Todos los autores han contribuido en la concepción y diseño del trabajo, siendo la recogida de datos realizada por Eloísa Naranjo Llamas y Cristina Galindo García. La escritura del artículo ha sido realizada por Eloísa Naranjo Llamas y Cristina Galindo García siendo la revisión y aprobación final realizada por M José Fobelo Lozano, Amalia Pérez Gil y Merce-des Galván Banqueri.

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000200012>

RESUMEN

La psoriasis pustulosa generalizada es una enfermedad crónica rara de la piel con evidencia de tratamiento escasa. Metotrexato es de primera línea; otros tratamientos incluyen micofenolato, apremilast y biológicos como espesolimab. Es un anticuerpo contra el receptor de IL-36, recientemente comercializado y financiado en nuestro país, que ha mostrado eficacia en psoriasis pustulosa generalizada según ensayos y casos clínicos, pero que es necesario seguir investigando para conocer la efectividad a corto y largo plazo.

Se describe el caso de una paciente con psoriasis pustulosa generalizada refractaria, tratada con varios agentes, incluido espesolimab (en aquel momento gestionado como uso compasivo). Experimentó empeoramiento con descamación severa posiblemente asociada a infección por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS), requiriendo hospitalización. Mejoró con infliximab intensificado, logrando remisión.

Palabras clave: Espesolimab, psoriasis pustulosa generalizada, caso clínico y fármaco biológico.

Clinical case of pustular psoriasis with spesolimab treatment failure

ABSTRACT

Generalized pustular psoriasis is a rare chronic skin disease with little evidence of treatment. Methotrexate is first line; other treatments include mycophenolate, apremilast and biologics such as spesolimab. It is an antibody against the IL-36 receptor, recently marketed and financed in our country, which has shown efficacy in generalized pustular psoriasis according to clinical trials and cases, but further research is needed to know the short and long term effectiveness.

We describe the case of a patient with refractory generalized pustular psoriasis treated with several agents, including spesolimab (at that time managed as compassionate use). She experienced worsening with severe scaling possibly associated with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection, requiring hospitalization. He improved with intensified infliximab, achieving remission.

Keywords: Espesolimab, generalized pustular psoriasis, clinical case and biologic drug.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una enfermedad rara y crónica de la piel, que se caracteriza por la aparición de pequeñas pústulas. Frecuentemente se acompaña de otras complicaciones extracutáneas que pueden llevar a hospitalización e incluso poner en riesgo la vida.

La evidencia sobre el tratamiento es escasa. Metotrexato es considerado el fármaco de primera línea por su acción dual, inmunosupresora y antiinflamatoria. Otros tratamientos incluyen micofenolato de mofetilo, hidroxiurea, apremilast y colchicina que actúan mediante diversos mecanismos para controlar la inflamación y la proliferación celular. Además, se han utilizado fármacos biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, inhibidores de interleucina (IL)-17/IL-17R e inhibidores del IL-23. Espesolimab tiene indicación en PPG, impidiendo que la IL-36 se una a su receptor, reduciendo así la inflamación y mejorando los síntomas. Se expone el caso de un paciente con PPG que fue tratado en el contexto del acceso expandido habilitado para este fármaco en aquel momento.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 66 años, sin antecedentes de interés, diagnosticada de PPG, tratada inicialmente con acitetrina y corticoides orales, y posteriormente con ciclosporina, infliximab, guselkumab e ixekizumab; todos con efectividad inicial, pero apareciendo con el tiempo recurrencias. Se solicita a la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital el uso compasivo de espesolimab; se inicia con dosis única de 900 mg vía IV, alcanzando un índice de severidad del área de psoriasis (PASI) de 3-4; sin embargo, en semana 7, la paciente empeora; en semana 11, debido a la persistencia de los síntomas, se administra otra dosis, pero aparece descamación generalizada; la combinación de una barrera cutánea comprometida junto con el estado de inflamación producido por el brote podría haber aumentado la susceptibilidad a infección por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS) no complicada, provocando el ingreso hospitalario de la paciente; durante el ingreso y tras descartarse la complicación de la bacteriemia, la paciente vuelve a infliximab intensificado a 7,5mg/kg, presentando hasta la actualidad, buena respuesta terapéutica (PASI 0).

DISCUSIÓN

La PPG es una enfermedad autoinflamatoria grave y poco frecuente, clínica y genéticamente diferente de la psoriasis en placas común. La variabilidad de las manifestaciones clínicas hace difícil el desarrollo de estrategias de evaluación, seguimiento de la enfermedad y respuesta al tratamiento. En los ensayos clínicos se han utilizado escalas específicas GPPGA (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment) o GPPASI (Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index) para la evaluación de resultados y seguimiento¹, sin embargo, en la práctica clínica se registra el PASI. Por otro lado, la evidencia sobre el tratamiento de brotes y a largo plazo es escasa, con resultados inciertos en términos de efectividad y seguridad.

En el mecanismo patogénico de la PPG, se conoce que los ligandos de IL-36 se sobreexpresan en lesiones cutáneas, junto con otras citoquinas proinflamatorias (IL-17, IL-23, TNF alfa, IL-1 y quimiocinas de neutrófilos)². Espesolimab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-36, que junto con otros fármacos antiinterleukinas se presupone capaz de controlar los brotes de PPG.

El ensayo clínico fase II (Effisayil 1), 53 pacientes con PPG fueron asignados aleatoriamente en proporción 2:1 para recibir una dosis única intravenosa de 900 mg de espesolimab o placebo; la variable primaria fue la proporción de pacientes con una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0 (sin pústulas visibles) al final de la primera semana; el 54% y 6% de los pacientes con espesolimab y placebo respectivamente alcanzaron un GPPGA 0. Se registraron infecciones en el 17% y 6% de pacientes con espesolimab y placebo respectivamente³.

En el ensayo multicéntrico, fase IIb, controlado con placebo (Effisayil 2), participaron 123 pacientes con PPG. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o espesolimab subcutáneo a diferentes dosis durante 48 semanas: inducción de 600 mg seguida de mantenimiento a 300 mg cada 4 o 12 semanas, o inducción de 300 mg seguida de 150 mg cada 12 semanas. El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido hasta el primer brote en semana 48. Los resultados globales mostraron, un 52% de pacientes con brotes en el grupo placebo, frente al 21% de pacientes con brotes tratados con espesolimab: 23% para espesolimab a dosis de mantenimiento de 150 mg, 29% para 300 mg cada 12 semanas y 10% para 300 mg cada 4 semanas. Las tasas de infección fueron similares en todos los brazos de tratamiento⁴.

Hasta donde conocen los autores, se han publicado casos clínicos (un total de 20 pacientes) con resultados favorables para spesolimab en psoriasis pustulosa⁵⁻¹⁰. En un paciente, la respuesta se produjo en menos de 48 horas y en otros tardó hasta varios días. Ocho pacientes recibieron una sola dosis del fármaco y solo dos pacientes habían sido tratados previamente con otros biológicos.

En el caso que presentamos, aunque la paciente tras la primera dosis mejoró (sin alcanzar PASI de 0), al cabo de un mes y medio tuvo nueva recaída y no volvió a responder tras una segunda dosis de spesolimab. Tres semanas después, ante el empeoramiento de la paciente, se decide reintroducir infliximab a 7,5mg/kg cada 8 semanas (inicialmente había estado en tratamiento a 5mg/kg cada 8 semanas). El fallo secundario durante el tratamiento con infliximab a 5mg/kg pudo deberse a una infradosificación del fármaco, ya que no se monitorizaron niveles. Actualmente la paciente continúa con la misma pauta de infliximab y respondiendo bien al tratamiento.

Aunque la evidencia publicada disponible ofrece resultados favorables con spesolimab, es necesario seguir investigando para conocer la efectividad a corto y largo plazo, así como las posibles características de los pacientes que pudieran influir en el beneficio clínico de este fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera-Díaz R, Daudén E, Carrascosa JM, De La Cueva P, Puig L. Generalized Pustular Psoriasis: A review on clinical characteristics, diagnosis, and treatment. *Dermatol Ther (Heidelberg)*. 2023; 13(3): 673-688. DOI: 10.1007/s13555-022-00881-0
2. Burden AD. Spesolimab, an interleukin-36 receptor monoclonal antibody, for the treatment of generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(5):473-481. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2195165
3. Bachelez H, Choon S-E, Marrakchi S, Burden AD, Tsai T-F, Morita A, et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021; 385(26):2431-2440. DOI: 10.1056/NEJMoa2111563
4. Morita A, Strober B, Burden AD, Choon SE, Anadkat MJ, Marrakchi S, et al. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2023;402(10412):1541-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01378-8
5. Ran D, Yang B, Sun L, Wang N, Qu P, Liu Y, et al. Rapid and sustained response to spesolimab in five Chinese patients with generalized pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2023; 48(7):803-805. DOI: 10.1093/ced/llad108
6. Müller VL, Kreuter A. Remission einer therapierefraktären generalisierten pustulösen Psoriasis unter dem Interleukin-36-Rezeptor-Inhibitor. *Dermatologie (Heidelb)*. 2023; 74(5):356-359. DOI: 10.1007/s00105-023-05140-7
7. Cardenas-de la Garza JA, Zazueta-López RM, Garza-Elizondo AK, Flores-Gutierrez DP, Welsh E. Spesolimab treatment in a patient with generalized pustular psoriasis: a case report with 12-month follow-up and literature review. *Clin Exp Dermatol*. 2024; 49(3): 286-288. DOI: 10.1093/ced/llad389
8. Jiang M, Li Y, Guan X, Li L, Xu W. Rapid response of spesolimab in biologics-failure patient with generalized pustular psoriasis flare. *Postepy Dermatol Alergol*. 2023;40(4):584-586. DOI: 10.5114/ada.2023.129514
9. Matsuo M, Niwa H, Onishi H, Iwata H. A case of generalized pustular psoriasis with discrepant resolution time between pustules and erythema after treatment with spesolimab. *J Dermatol*. 2024; 51(4): e127-e128. DOI: 10.1111/1346-8138.17032
10. Bellinato F, Gisondi P, Dattola A, Richetta AG, Costanzo A, Valenti M, et al. Spesolimab in patients with flare of generalized pustular psoriasis: A multicentre case-series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024; 38 (5): e437-e439. DOI: 10.1111/jdv.19678