

Erfolgreiche Therapie einer Psoriasis pustulosa generalisata vom Typ Zumbusch mit Infliximab

Successful Therapy of Psoriasis pustulosa generalisata (von Zumbusch psoriasis) with Infliximab

Autoren

K. Kessler, C. Schmidt, T. Frischmuth, H. Ezold, M. Kaatz

Institut

Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie am SRH Waldklinikum Gera GmbH

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1326480>
Akt Dermatol 2013; 39: 119–122
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. Katrin Kessler
Klinik für Hautkrankheiten
und Allergologie am SRH
Waldklinikum Gera GmbH
Straße des Friedens 122
07548 Gera
Katrin.Kessler@wkg.srh.de

Zusammenfassung

▼ Eine 75-Jährige Patientin leidet seit zwei Jahren an einer Psoriasis vulgaris mit Beginn im Bereich des Kapillitiums und späterer Ausbreitung auf das gesamte Integument. Fünf Tage vor stationärer Aufnahme entwickelte sie plötzlich, beginnend am Rumpf, später mit generalisierter Ausbreitung, stecknadelkopfgröße Pusteln auf Erythemen bzw. im Randbereich erythematöse Plaques. Nach Ausschluss von Differenzialdiagnosen wurde die Diagnose einer Psoriasis pustulosa generalisata vom Typ Zumbusch gestellt. Die ambulant begonnene Therapie mit Kortikosteroiden wurde ausgeschlichen und eine hochdosierte Therapie

mit Cyclosporin A (3 mg/kg Körpergewicht) begonnen. Darunter konnte für ca. 6 Wochen eine deutliche Besserung des Befundes erreicht werden. Im Rahmen eines ausgedehnten Rezidivs wurde die Indikation zu einer Therapie mit Infliximab gestellt und mit einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht entsprechend einer Einzeldosis von 400 mg begonnen. Darunter kam es zu einem prompten Ansprechen bei der Patientin und nach einer Dauer von 16 Wochen zur vollständigen Erscheinungsfreiheit. Die Therapie wird bei guter Verträglichkeit in achtwöchigem Abstand weitergeführt und ist seit gegenwärtig 18 Monaten wirksam.

Einleitung

▼ Die Psoriasis pustulosa generalisata vom Typ Zumbusch ist die schwerste Verlaufsform einer Psoriasis, mit potenziell lebensbedrohlichem Verlauf. Sie wird häufig von Allgemeinsymptomen in unterschiedlichem Ausmaß begleitet. Das Krankheitsbild tritt bevorzugt ab dem 50. Lebensjahr auf und ist insgesamt selten, genaue Daten zur Prävalenz liegen jedoch nicht vor. Die Ursache ist nicht bekannt. Einerseits wird eine Induktion durch Medikamente (insbesondere auch durch die systemische Gabe von Kortikosteroiden) diskutiert, andererseits können auch TNF-alpha-Inhibitoren im Rahmen einer paradoxen Reaktion eine pustulöse Psoriasis auslösen [6–8, 13, 14]. Eine zentrale Rolle in der Pathogenese scheint die Freisetzung von Interleukin 8 zu haben, welches chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten wirkt. TNF-alpha wird ebenso für die Entwicklung pustulöser Psoriasisformen verantwortlich gemacht. Klinisch typisch ist ein abrupter Beginn mit initialen Fieberschüben, die von einem ausgeprägten Krankheitsgefühl begleitet werden. Später bilden sich flächige, erythematöse Herde mit stecknadelkopfgroßen, sterilen Pusteln v. a. in

den Randbereichen mit der Neigung zur späteren Generalisierung. Laborchemisch zeigen sich als Ausdruck einer intensiven Entzündung eine Leukozytose und Neutrophilie sowie eine BSG- und CRP-Erhöhung, ferner eine Hypokalzi- und Hypoalbuminämie. Problematisch sind häufig begleitende Infektionserkrankungen, z. B. eine Pneumonie, die die Prognose des Patienten bestimmen können.

Anamnese

▼ Die stationäre Aufnahme der Patientin erfolgte im September 2011 mit seit fünf Tagen bestehender akuter Exazerbation und Generalisierung einer vorbekannten Psoriasis vulgaris sowie plötzlicher Ausbildung von Pusteln. Die Erkrankung wurde von einem massiven Krankheitsgefühl mit Fieber und Abgeschlagenheit begleitet. Anamnestisch bestand seit 2 Jahren eine Psoriasis vulgaris mit Beginn an der Kopfhaut, dann Ausbreitung auf Stamm sowie Extremitäten. Zusätzlich gab die Patientin Gelenksbeschwerden in den Daumengrundgelenken beidseits (links > rechts) an. Dagegen bestanden keine vorbekannten Aller-



Abb. 1 Hautbefund während der erneuten Exazerbation nach sechs Wochen Therapie mit Cyclosporin.



Abb. 2 Abgeheilter Hautbefund nach 9 Zyklen Infliximab (Dosis: 400 mg pro Zyklus).

gien, auch eine Atopie oder ein Asthma bronchiale ließen sich nicht nachweisen. In der Familienanamnese ergaben sich keine Hinweise auf eine Psoriasis oder eine atopische Diathese. Die bisherige Lokalthherapie erfolgte mit Steroid-haltigen Externa. Eine UV- oder Systemtherapie waren bis dato nicht erfolgt. Ambulant hatte die Patientin bereits Methylprednisolon oral erhalten. Sonst wurden keine neuen Medikamente eingesetzt.

Hautbefund

An Stamm und Extremitäten fanden sich großflächige, stark intensiv gerötete Plaques mit Randbetonung und grob-lamellöser Schuppung. Insbesondere im Randbereich zeigten sich zahlreiche dichtstehende bis stecknadelkopfgroße Pusteln mit besonderer Präferenz im Bereich des Rumpfes betont periumbilikal. Durch die Konfluenz der Pusteln trat teilweise ein erosiv nässendes Bild auf, begleitet von einer intensiven Verkrustung. Während im Bereich von Ohren und Kapillitium ebenfalls Erytheme mit begleitender grob-lamellöser Schuppung zu beobachten waren, ließen sich keine Nagelveränderungen nachweisen. Auch die Palmae und Plantae sowie die Mundschleimhaut waren frei von Hauterscheinungen. Dagegen gab die Patientin Schmerzen mit diskreter Bewegungseinschränkung der Daumengrundgelenke links > rechts an.

Diagnostik

Histologie: Das Hautexzizat weist eine geringgradige Hyperparakeratose mit blockartig strukturierten Reteleisten auf. Es zeigt sich zudem eine intraepitheliale Spongiose mit zahlreichen überwiegend neutrophilen Granulozyten.

Diagnose: Hautbiopsie von abdominal mit Veränderungen einer Psoriasis pustulosa ohne Anhalt für Malignität.

In Zusammenschau mit dem klinischen Bild und der vorbekannten Psoriasis vulgaris wurde die Diagnose einer Psoriasis pustulosa generalisata vom Typ Zumbusch gestellt.

Laborchemie: CRP: 24,0 mg/l; Rheumafaktor negativ; LDH erhöht auf 3,86 µmol/l; Kreatinin Erhöhung auf 104 µmol/l; Hepatitisserologie negativ; ANA-Diagnostik negativ < 1 : 100; GFR reduziert auf 45 ml/min; Blutbild: Leukozytose von 13,0 Gpt/l; MCV- und MCH-Erhöhung; Tb-Spot negativ.

In der weiteren Durchuntersuchung kein Fokus im HNO-Bereich, kein Nachweis von pulmonalen Infiltraten oder Lungenrundherden im Röntgen-Thorax, Röntgen der Hände ohne Nachweis eindeutiger Psoriasis-typischer Veränderungen am Handskelett, Sonografie Abdomen mit Steatosis hepatis.

Therapie und Verlauf

Unter Ausschleichen der systemischen Steroide und kurzzeitigem Therapieversuch mit PUVA zunächst weitere Exazerbation der Psoriasis pustulosa generalisata mit Aufschießen neuer Pusteln und starker erythrodermatischer Komponente der Herde unter weiterer Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Nach Abschluss der Voruntersuchungen wurde nach Flüssigkeitssubstitution eine Therapie mit Cyclosporin (150–0–100 mg täglich, ca. 3 mg/kg Körpergewicht) eingeleitet. Darunter Stabilisierung des Hautbefundes für ca. 6 Wochen, dann erneuter Schub mit Aufschießen neuer Pusteln in den Randbereichen. Eine weitere Steigerung der Cyclosporindosis war aufgrund der Kreatininwerte nicht möglich, sodass eine Umstellung der Therapie erfolgte. Nach weiteren Voruntersuchungen wurde eine Infusionstherapie



Abb. 3 Hautbefund während der erneuten Exazerbation nach sechs Wochen Therapie mit Cyclosporin.



Abb. 4 Abgeheilter Hautbefund nach 9 Zyklen Infliximab (Dosis: 400 mg pro Zyklus).

mit dem chimären monoklonalen Antikörper Infliximab (5 mg/kg/KG $> 4 \times 100$ mg), der gegen TNF-alpha wirksam ist, begonnen. Unter der Therapie mit Infliximab kam es bereits nach der ersten Gabe zu einem völligen Sistieren der Pusteln. Auch das ausgeprägte Erythem unter dem Bild einer Suberythrodermie war rasch rückläufig und nach ca. 16 Wochen Therapie nicht mehr nachweisbar. Die Patientin berichtete im Verlauf über eine hervorragende Verträglichkeit, auch die Begleitsymptome (Juckreiz, Brennen) sind deutlich zurückgegangen, was zur Besserung der Lebensqualität erheblich beigetragen hat. Die Therapie wird seit nunmehr 18 Monaten in 8-wöchentlichem Intervall wiederholt.

Diskussion



Die Therapie pustulöser Psoriasisformen ist schwierig, da viele Therapeutika erst mittelfristig ein Ansprechen zeigen und insbesondere in der Akutphase auch die Begleiterkrankungen bzw. Begleitsymptome den therapeutischen Einsatz von Systemtherapeutika einschränken können. Als Therapie der 1. Wahl gelten bei pustulösen Formen der Psoriasis Acitretin, Cyclosporin, Methotrexat und Infliximab [5]. Als Therapie der 2. Wahl sind Adalimumab, Etanercept und Psoralen+UVA-Lichttherapie (PUVA) möglich, (PUVA nicht empfohlen im Akut-Stadium). Die Datenlage zur Psoriasis pustulosa generalisata vom Typ Zumbusch ist limitiert und beschränkt sich zumeist auf Einzelfallberichte bzw. kleine Fallserien mit max. 3–11 Patienten.

Auch aufgrund der bereits langjährigen Verfügbarkeit wurden Retinoide (Acitretin) 0,75–1 mg/kg KG pro Tag am häufigsten eingesetzt [10, 11, 12]. Cyclosporin und Infliximab als First-Line-Therapie werden aufgrund des sehr raschen Ansprechens bei

sehr ausgedehntem, akutem Hautbefall mit begleitender Reduktion des Allgemeinbefindens [3] empfohlen. Auch Kombinationstherapien aus PUVA+Acitretin oder PUVA+Cyclosporin (unter sorgfältiger Abwägung des karzinogenen Risikos) werden als effektiv beschrieben. Der Einsatz systemischer Steroide sollte wegen des Risikos der Verschlechterung des vorbestehenden Hautbefundes sowie des Rebound-Effektes vermieden werden und wurde von uns rasch beendet [9]. Topisch kommen Kortikosteroide, Calcipotriol- und Tacrolimus-haltige Externa zum Einsatz.

Im vorliegenden Fall zeigte sich ein sehr gutes und vor allem rasches Ansprechen der Psoriasis pustulosa generalisata vom Typ Zumbusch auf eine Infusionstherapie mit dem TNF-alpha Blocker Infliximab bereits drei Tage nach der Erstgabe (siehe **Abb. 1–4**). Nach 9 Zyklen Infliximab konnte sogar eine komplette Abheilung der Hauterscheinungen erreicht werden. Unsere Beobachtung stimmt dabei mit weiteren Einzelberichten insbesondere auch bei Jugendlichen überein [1–4].

Unter der Therapie mit TNF-alpha-Blockern werden allerdings auch paradoxe Hautreaktionen beobachtet. Dazu zählen die Induktion psoriasiformer Läsionen (ca. 80% der Fälle, davon ca. 60% pustulöse Psoriasis-Formen). Parallel dazu ist auch die Entwicklung einer Vaskulitis und eines Ekzems möglich, ferner auch eines Granuloma anulare, Lichen ruber planus, Alopecia areata oder einer Vitiligo. Per definitionem handelt es sich dabei um eine akute Exazerbation (ca. 20%) oder Neuauftreten (ca. 80%) einer nicht-infektiösen entzündlichen Hauterkrankung unter der Therapie einer chronisch-entzündlichen Grunderkrankung mit einem TNF-alpha-Antagonisten (immune-mediated skin lesions, IMSL). Lupus erythematodes-artige Hautveränderungen werden nicht in diese Gruppe eingeordnet [13]. Therapeutisch werden

bei Auftreten zunächst topische Steroide oder Vitamin-D-Analoga empfohlen, additiv eine UV-Therapie. Systemisch können Acitretin 10–25 mg/die, MTX 7,5–15 mg/Wo oder Cyclosporin A 3–5 mg/kg KG zum Einsatz kommen. Gegebenenfalls muss man auch über eine Therapiepause nachdenken [14]. Als Ursache für das Auftreten solcher Reaktionen werden eine erhöhte IFN-alpha-Produktion in den dendritischen Zellen, Zytokin-Dysbalancen (IL-17; IL-22) sowie genetische Polymorphismen im TNF-Rezeptor-2-Gen sowie im PTPN22-Gen (Protein-Tyrosin-Phosphatase) diskutiert [15].

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Successful Therapy of Psoriasis pustulosa generalisata (von Zumbusch psoriasis) with Infliximab



A 75-year-old female patient presented with a two-year history of psoriasis vulgaris initially in the region of the scalp and then spreading to the entire body. Five days prior to her admission she developed pinhead-sized pustules with erythema starting on her trunk followed by a generalised spreading or, respectively, of regions with minor erythematous scaly plaques. After exclusion of other differential diagnoses, the diagnosis of psoriasis pustulosa generalisata of the Zumbusch type was made. Therapy with corticosteroids started on an outpatient basis was tapered and a high-dose therapy with cyclosporin A (3 mg/kg body weight) was initiated. Under this regimen a marked improvement of the symptoms was achieved for about 6 weeks. In the course of an extensive recurrence, the indication for therapy with infliximab was given and started at a dose of 5 mg/kg body weight, corresponding to a total dose of 400 mg. The patient exhibited a prompt response to this therapy and after a duration of 16 weeks was completely free of the symptoms. The therapy was well tolerated and thus continued at 8-week intervals; it has currently been effective for 18 months.

Literatur

- 1 Newland MR, Weinstein A, Kerdel F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Int J Dermatol* 2002; 41: 449–452
- 2 Benoit S, Toksoy A, Bröcker EB et al. Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: effective reduction of chemokine expression. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1009–1012
- 3 Poulalhon N, Begon E, Lebbé C et al. Open-Label Trial: A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol* 2007; 156: 329–336
- 4 Weishaupt C et al. Infliximabtherapie bei Psoriasis pustulosa. *JDDG* 2007; 5: 397–400
- 5 Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S et al. Treatment of pustular psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 279–288
- 6 Cohen JD et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol* 2007; 34: 380–385
- 7 Thurber M, Feasel A, Stroehlein J, Hymes SR et al. Pustular psoriasis induced by Infliximab. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 439–440
- 8 Ubriani R et al. Onset of Psoriasis during treatment with TNF-alpha antagonists: a report of 3 cases. *Arch Dermatol* 2007; 143: 270–272
- 9 Umezawa Y et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res* 2003; 295 : 43–45
- 10 Ozawa A et al. Treatments of general pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol* 1999; 26: 141–149
- 11 Magis NL et al. The treatment of psoriasis with etretinate and acitretin: a follow up of actual use. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 517–521
- 12 Mengesha YM et al. Pustular skin disorders: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 389–400
- 13 Exarchou SA, Voulgari PV, Marhatseli TE et al. Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. [Journal Article] *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 328–331
- 14 Collamer AN et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 996–1001
- 15 Collamer AN et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: Clinical features and possible Immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 233–240