Een storm van pustels

Gegeneraliseerde pustulaire psoriasis

Ellen Oyen[1], Myrurgia Abdul Hamid[2], Paula van Lümig[3]

Een 59-jarige vrouw presenteerde zich enkele weken na de start van hydroxychloroquine met erythemateuze plaques, pustels en systemische klachten. De diagnose bleef aanvankelijk onzeker door klinisch en histopathologisch overlap tussen een acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) en een gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP). Het verdere ziektebeloop, gekenmerkt door meerdere opvlammingen na verschillende uitlokkende factoren, bleek uiteindelijk diagnostisch richtinggevend.

Introductie

Gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP) is een zeldzame, maar potentieel ernstige inflammatoire huidaandoening die wordt gekenmerkt door het plots ontstaan van steriele pustels op een erythemateuze huid, vaak gepaard gaand met systemische klachten zoals koorts, malaise en verhoogde ontstekingsparameters. In tegenstelling tot plaquepsoriasis wordt GPP tegenwoordig beschouwd als een afzonderlijke ziekte-entiteit, waarbij ontregeling van de IL-36-signaalroute een belangrijke rol speelt. [1,2]

Opvlammingen van GPP kunnen spontaan optreden, maar worden vaak uitgelokt door externe factoren. Bekende triggers zijn infecties, geneesmiddelen, zonexpositie, zwangerschap en veranderingen in systemische therapie. [1] Hierdoor kan de diagnose uitdagend zijn, met name wanneer meerdere potentiële uitlokkende factoren tegelijkertijd aanwezig zijn. De laatste jaren is het inzicht in de pathogenese van GPP sterk toegenomen. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe gerichte behandelingen, waaronder IL-23-remmers en IL-36-remmers. [2]

Wij beschrijven een patiënte met frontal fibrosing alopecia die drie weken na start van hydroxychloroquine, een gegeneraliseerde pustuleuze eruptie ontwikkelde. Het uiteindelijke ziektebeloop bleek richtinggevend voor een zekere correcte diagnose en voor het instellen van accurate behandeling met een biological.

Casus

Een 59-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis fibromyalgie en hypothyreoïdie ontwikkelde drie weken na de start van hydroxychloroquine 400 mg/dag voor frontal fibrosing alopecia confluerende pustels op erythemateuze bodem en gebieden met desquamatie (figuur 1). Naast het huidbeeld



Figuur 1. Klinische manifestaties van gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis tijdens het ziektebeloop. A. Confluerende pustels op erythemateuze bodem. B. Een positieve epicutane testreactie op dicloxacilline.

1. Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht. GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht
2. Patholoog, afdeling Pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
3. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

waren er ook systemische klachten van malaise, vermoeidheid en rilligheid zonder koorts. Laboratoriumonderzoek toonde alleen een licht verhoogd C-reactief proteïne (30 mg/L), zonder overige relevante afwijkingen.
Differentiaal diagnostisch werden een acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP), gegeneraliseerde pustuleuze geneesmiddelenreactie (anders dan AGEP) en een dermatitis met secundaire infectie overwogen. Een eerste huidbiopt toonde een niet kenmerkend spongiotische dermatitis met oppervlakkig perivasculair lymfocytair infiltraat. Een tweede biopt liet intra-/subcorneale neutrofiele pustels zien, dat zou kunnen passen bij zowel AGEP als GPP (figuur 2).

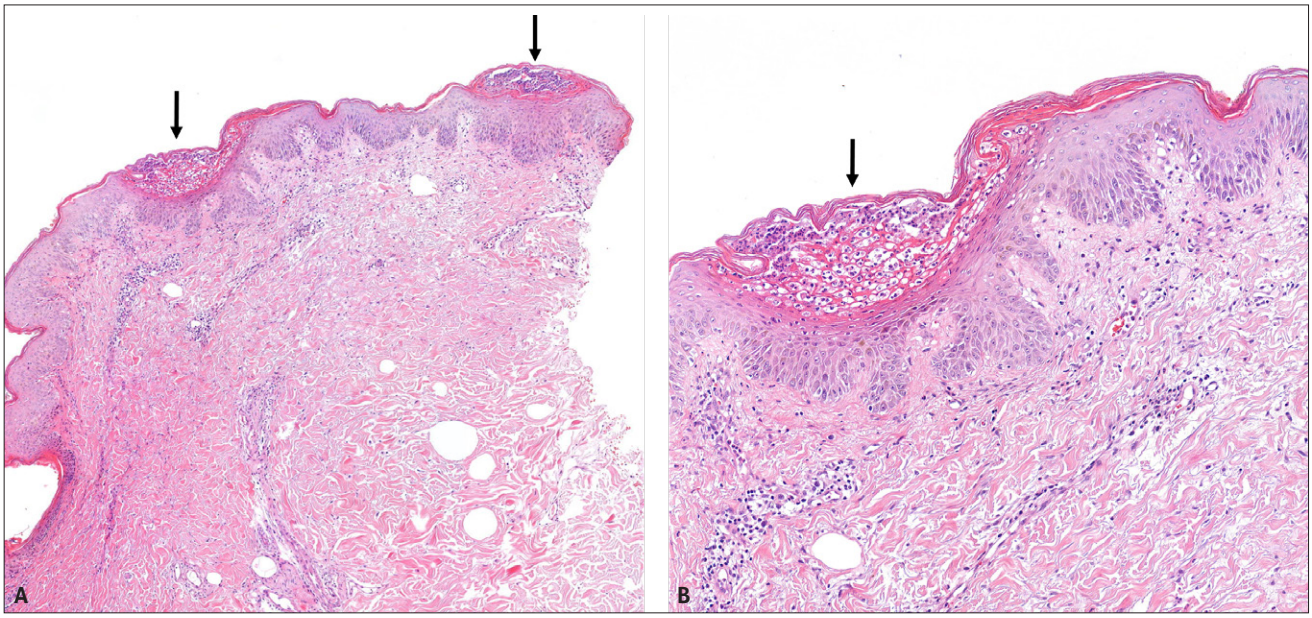
Na staken van hydroxychloroquine en behandeling met acitretine verbeterde het huidbeeld aanvankelijk. Vanwege onvoldoende effectiviteit van acitretine werd later methotrexaat gestart, waarna verdere verbetering optrad. Enkele weken later trad een exacerbatie van het huidbeeld op na de start van flucloxacilline door de huisarts onder de verdenking van een erysipelas op een bil. In deze periode had patiënte ook een COVID-19-boostervaccinatie ontvangen. Vier maanden later ontstond opnieuw een opvlamming tijdens afbouwen van methotrexaat (in verband met haarverlies) en na zonexpositie tijdens een zonvakantie. In 2024 trad een ernstige exacerbatie op, opnieuw tijdens een zonvakantie, met erytrodermie, pustels en koorts, enkele dagen na hernieuwde blootstelling aan flucloxacilline in verband met een kleine brandwond na huidcontact met een strijkijzer. Hiervoor was ziekenhuisopname noodzakelijk. Contactallergologisch onderzoek verricht in 2025 toonde een type IV-allergie voor dicloxacilline, passend bij een type IV penicilline-allergie. Tijdens het epicutane onderzoek ontstond ter plaatse van de positieve dicloxacillinetest een uitgesproken erythemateuze pustuleuze reactie. Daarnaast werden op afstand, ter hoogte van de rug rondom de testlocaties, opnieuw pustuleuze huidafwijkingen waargenomen (figuur 1). Hoewel de positieve epicutane test met een pustuleuze reactie zou kunnen passen bij AGEP, werd dit niet als doorslaggevend beschouwd. De test bevestigde een type IV-gemedieerde overgevoeligheid voor penicillines, maar verklaarde niet het chronisch recidiverende ziektebeloop.
Op basis van het klinisch beeld, de histopathologie en het beloop met meerdere opvlammingen over een periode van jaren, ondanks staken van de verdachte geneesmiddelen, en de noodzaak van langdurige systemische behandeling, werd uiteindelijk de diagnose GPP, geïnduceerd door hydroxychloroquine en met exacerbaties na blootstelling aan flucloxacilline, gesteld. Inmiddels is patiënte in remissie onder behandeling met guselkumab.

Bespreking

Gegeneraliseerde pustulaire psoriasis

GPP is een zeldzame, ernstige inflammatoire huidaandoening die wordt gekenmerkt door het acuut ontstaan van steriele, niet-folliculair gebonden pustels op een erythemateuze huid. De aandoening gaat vaak gepaard met systemische klachten, zoals koorts, malaise en verhoogde ontstekingsparameters, en kan aanleiding geven tot ziekenhuisopname. [1,3]

GPP werd vroeger beschouwd als een variant van psoriasis vulgaris, maar wordt tegenwoordig gezien als een aparte entiteit. Niet alle patiënten met GPP hebben psoriasis vulgaris in de voorgeschiedenis.
Het beloop van GPP wordt gekenmerkt door recidiverende opvlammingen van het ziektebeeld, afgewisseld met rustigere perioden. Bekende uitlokkende factoren zijn infecties, geneesmiddelen, zwangerschap en het staken van systemische corticosteroïden. [1]



Figuur 2. Histopathologisch beeld van een pustuleuze laesie. A. Overzichtsbeeld met subcorneale pustels (pijlen). B. Detailopname van een subcorneale pustel (pijl) met accumulatie van neutrofiele granulocyten. De histopathologische bevindingen waren passend bij zowel acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) als gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP).

Bij psoriasis vulgaris spelen zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem een rol in de pathogenese. Bij GPP lijkt ontregeling van de aangeboren immuniteit een prominentere rol te spelen. De IL-36-signaalroute speelt hierbij een sleutelrol. Activatie van deze route leidt tot het aantrekken van neutrofielen in de huid en uiteindelijk tot de vorming van steriele pustels. Deze toegenomen kennis van de pathogenese heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe gerichte behandelingen, waaronder IL-36-receptorblokkade met spesolimab. [2,4]

Diagnostische uitdaging: GPP versus AGEP

Het onderscheid tussen AGEP en GPP kan lastig zijn, omdat beide aandoeningen zich presenteren met een acute pustuleuze eruptie en systemische klachten. Factoren die pleiten voor AGEP zijn een duidelijke relatie met geneesmiddelengebruik, een zelflimiterend beloop na staken van het veroorzakend geneesmiddel en histomorfologisch dermale eosinofilie, uitgesproken dermaal oedeem. Recidiverende opvlammingen of een chronisch ziektebeloop passen daarentegen beter bij GPP. [3,5,6]

In onze casus liet het tweede huidbiopt intra-/subcorneale neutrofiele pustels zien en evidente wisselende hyper en hypogranulose, terwijl eosinofielen en dermaal oedeem slechts beperkt aanwezig waren Hoewel op basis van de histopathologie geen definitief onderscheid kon worden gemaakt tussen AGEP en GPP, werd het verdere ziektebeloop steeds richtinggevender. Met name het chronische beloop met recidiverende opvlammingen van het ziektebeeld, maakten GPP uiteindelijk waarschijnlijker dan AGEP.

Uitlokkende factoren

Opvlammingen van GPP kunnen spontaan ontstaan, maar worden vaak uitgelokt door externe factoren. Bekende triggers zijn onder meer infecties, geneesmiddelen, zwangerschap, stress en het staken van systemische corticosteroïden. Ook zonexpositie en zonverbranding zijn beschreven als mogelijke uitlokkende factoren. [1,7]

Bij onze patiënte werd hydroxychloroquine beschouwd als de meest waarschijnlijke initiële trigger, gezien de eerste presentatie van huidafwijkingen drie weken na start van hydroxychloroquine ontstonden. Hydroxychloroquine is een bekende trigger van GPP. [8.9]

Daarnaast trad twee keer een ernstige exacerbatie op na blootstelling aan flucloxacilline, welke werd beschouwd als een tweede uitlokkende factor van GPP, na een positief aangetoond type IV-allergie voor dicloxacilline via contactallergologisch onderzoek. Penicillines zijn beschreven als uitlokkende factor van GPP. [10]

Ook andere factoren hebben mogelijk bijgedragen aan het ontstaan van opvlammingen van de GPP. Tijdens de eerste opvlamming had patiënte kort tevoren een COVID-19-boostervaccinatie ontvangen. Opvlammingen van GPP na toediening van (COVID-) vaccinaties is sporadisch beschreven in de literatuur.(11) Tevens trad er een opvlamming op tijdens een zonvakantie, mogelijk uitgelokt door zonexpositie en het gelijktijdig afbouwen van methotrexaat.

Bij deze patiënte hebben meerdere factoren mogelijk een bijdrage geleverd aan het ontstaan van de opvlammingen.

Naast hydroxychloroquine werden bij onze patiënte meerdere potentiële triggers geïdentificeerd, waaronder flucloxacilline, zonexpositie en mogelijk COVID-19-vaccinatie. Het identificeren en waar mogelijk vermijden van deze factoren vormt een belangrijk onderdeel van de behandeling van GPP.

Behandeling

De behandeling van GPP is gericht op snelle controle van de ontsteking tijdens opvlammingen en het voorkomen van recidieven. Traditionele systemische behandelingen omvatten onder andere acitretine, ciclosporine en methotrexaat. Daarnaast worden biologicals, waaronder IL-17-, IL-23- en TNF-α-remmers, steeds vaker toegepast bij patiënten met onvoldoende respons op conventionele therapie. [1,2,12]

Bij onze patiënte bleek behandeling met acitretine onvoldoende om de ziekte onder controle te brengen. Met methotrexaat trad verbetering op, maar tijdens dosisreductie ontstond opnieuw ziekteactiviteit. Uiteindelijk werd overgestapt op de IL-23-remmer guselkumab, waarmee langdurige ziektecontrole werd bereikt.

Hoewel guselkumab niet specifiek voor GPP is geregistreerd, zijn er toenemende aanwijzingen dat IL-23-remming effectief kan zijn bij zowel de behandeling van GPP en de preventie van opvlammingen van GPP. [13] De gunstige respons bij onze patiënte sluit aan bij deze bevindingen.

Nieuwe inzichten in de centrale rol van de IL-36-signaalroute hebben geleid tot de ontwikkeling van gerichte therapieën voor GPP. Spesolimab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen de IL-36-receptor, liet in klinische studies een snelle afname van pustelvorming en ziekteactiviteit zien. [2,4] Hierdoor heeft spesolimab een belangrijke plaats gekregen in de behandeling van acute GPP-opvlammingen. Voor patiënten met ernstige of recidiverende ziekte biedt dit een waardevolle aanvulling op het bestaande behandelarsenaal. [2,4]

Hoewel onze patiënte momenteel in remissie is met guselkumab, toont haar ziektebeloop dat ook bij goede ziektecontrole ernstige exacerbaties kunnen optreden bij nieuwe triggers. Naast effectieve onderhoudsbehandeling blijft aandacht voor potentiële uitlokkende factoren daarom essentieel.

Conclusie

Deze casus beschrijft een patiënt met een hydroxychloroquine-geïnduceerde gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP), waarbij de diagnose aanvankelijk werd bemoeilijkt door overlap met acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP). In het verdere ziektebeloop werden meerdere potentiële uitlokkende factoren geïdentificeerd, waaronder flucloxacilline, zonexpositie en mogelijk COVID-19-vaccinatie. De casus onderstreept het belang van herkenning van medicamenteuze triggers en andere uitlokkende factoren van GPP, een zorgvuldige differentiatie met AGEP en de toenemende rol van gerichte therapieën zoals IL-23- en IL-36-remming.

Literatuur

1. *Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(10):1645-51.*

Leerpunten

- Hydroxychloroquine kan een gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP) uitlokken, ook bij patiënten zonder psoriasis in de voorgeschiedenis.
- Het onderscheid tussen GPP en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) kan in de acute fase zowel klinisch als histopathologisch lastig zijn.
- Bij GPP is het belangrijk actief te zoeken naar uitlokkende factoren, waaronder geneesmiddelen, infecties, vaccinaties en zonexpositie.
- Nieuwe gerichte behandelingen, zoals IL-23- en IL-36-remmers, bieden effectieve behandelopties voor patiënten met GPP.

Trefwoorden

Gegeneraliseerde pustulaire psoriasis - geneesmiddel geïnduceerde psoriasis - acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) - guselkumab - spesolimab

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

2. *Vilaca J, Yilmaz O, Torres T. New and emerging treatments for generalized pustular psoriasis: focus on IL-36 receptor inhibitors. Pharmaceutics. 2024;16(7).*
3. *Yamanaka-Takaichi M, Watanabe M, Comfere NI, Sokumbi O, Akpala CO, Todd A, et al. Differentiating generalized pustular psoriasis from acute generalized exanthematous pustulosis. J Am Acad Dermatol. 2024;90(6):1289-91.*
4. *Gwillim EC, Nichols AJ. Spesolimab for generalized pustular psoriasis: a review of two key clinical trials supporting initial US regulatory approval. Front Immunol. 2024;15:1359481.*
5. *Pham JP, Mangkorntongsakul V, Gorji M, Nguyen D, Lochhead A, Kim J, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis and generalized pustular psoriasis: not so different differentials? Int J Dermatol. 2025;64(2):419-21.*
6. *Isom J, Braswell DS, Siroy A, Auerbach J, Motaparthi K. Clinical and histopathologic features differentiating acute generalized exanthematous pustulosis and pustular psoriasis: A retrospective series. J Am Acad Dermatol. 2020;83(1):265-7.*
7. *Gossinger E, Dodiuk-Gad R, Muhleisen B, Oon HH, Oh CC, Maul JT, et al. Generalized pustular psoriasis, acute generalized exanthematous pustulosis, and other pustular reactions: A clinical review. Dermatol Clin. 2024;42(2):317-28.*
8. *Chen J, Falcone LM, Karunamurthy AD, Ho J, English JC, 3rd. Hydroxychloroquine-induced repetitive atypical pustular drug eruptions in the same patient separated by 12 years. Clin Case Rep. 2023;11(7):e7677.*
9. *Vine JE, Hymes SR, Warner NB, Cohen PR. Pustular psoriasis induced by hydroxychloroquine: a case report and review of the literature. J Dermatol. 1996;23(5):357-61.*
10. *Katz M, Seidenbaum M, Weinrauch L. Penicillin-induced generalized pustular psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1987;17(5 Pt 2):918-20.*
11. *Karampinis E, Gravani A, Gidarokosta P, Bogdanos DP, Roussaki-Schulze AV, Zafiriou E. Pustular eruption following COVID-19 vaccination: A narrative case-based review. Vaccines (Basel). 2023;11(8).*
12. *Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Psoriasis. Utrecht: NVDV; 2025.*
13. *Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. J Dermatol. 2018;45(5):529-39.*

Correspondentieadres

Ellen Oyen

E-mail: ellen.oyen@mumc.nl