

SEKUKINUMAB U TERAPIJI GENERALIZOVANE PUSTULOZNE PSORIJAZE

SECUKINUMAB IN THE TREATMENT OF GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS

Vesna MILIČIĆ^{1,2}, Kristina ANDRIĆ^{1,2}, Željko MIJUŠKOVIĆ³, Miroslav DINIĆ³,
Ana RAVIĆ NIKOLIĆ^{1,2}

¹ Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Katedra za dermatovenerologiju, Kragujevac

² Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za dermatovenerologiju, Kragujevac

³ Vojnomedicinska akademija, Klinika za dermatovenerologiju, Beograd

¹ University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Dermatovenerology, Kragujevac

² University Clinical Center Kragujevac, Department of Dermatovenerology, Kragujevac

³ Military Medical Academy, Faculty of Medicine, Department of Dermatovenereology, Belgrade

Correspondence: Kristina Andrić, E-mail: kristinajaksimovic16.2016@gmail.com

UDK 616.517-085

Sažetak

Generalizovana pustulozna psorijaza predstavlja retko i teško hronično inflamatorno oboljenje kože, koje se karakteriše naglom pojavom sterilnih pustula, često udruženih sa sistemskom inflamacijom. Sekukinumab je humano monoklonsko antitelo koje neutrališe interleukin-17A. Iako sekukinumab nije prva linija terapije niti je zvanično odobren za generalizovanu pustuloznu psorijazu u našoj zemlji, postoje podaci o njegovoj efikasnosti u ovoj indikaciji. Prikazujemo slučaj pacijentkinje starosti 34 godine sa anamnezom diseminovane plak-psorijaze, povremeno komplikovane epizodama generalizovane pustulozne i eritrodermijske forme, koju smo hospitalizovali zbog febrilnosti i malaksalosti. Kliničkim pregledom ustanovljeni su opsežni eritematozni plakovi sa izraženom skvamom i brojnim pustulama diseminovanim po trupu i ekstremitetima. Terapija je započeta sekukinumabom u dozi od 300 mg nedeljno tokom pet nedelja, zatim jednom mesečno. Pod ovim režimom, pacijentkinja je u stabilnoj i trajnoj remisiji šest godina, što potvrđuje potencijalnu efikasnost i dugotrajnost sekukinumaba u terapiji generalizovane pustulozne psorijaze.

Ključne reči: monoklonska antitela; psorijaza; vezikulobulozna kožna oboljenja; inflamacija; znaci i simptomi; remisija; ishod lečenja

Abstract

Generalized pustular psoriasis is a rare but severe chronic inflammatory skin disorder characterized by sudden eruptions of sterile pustules, often accompanied by systemic inflammation. Secukinumab, a human monoclonal antibody targeting interleukin-17A, interrupts downstream inflammatory signaling in psoriasis. Although secukinumab is neither a first-line therapy nor officially approved for generalized pustular psoriasis treatment in our country, it has shown promising clinical results. We present the case of a 34-year-old woman with a longstanding history of disseminated plaque psoriasis intermittently complicated by generalized pustular and erythrodermic flares. She was admitted to our Department with fever and malaise, and examination revealed widespread erythematous, scaly plaques with numerous pustules distributed over the trunk and extremities. Secukinumab was initiated at 300 mg weekly for five weeks, followed by monthly maintenance dosing. The patient achieved rapid clinical improvement and has remained stable remission for six years under continuous interleukin 17A antagonist therapy, demonstrating both the efficacy and durability of this therapeutic approach.

Key words: Antibodies, Monoclonal; Psoriasis; Skin Diseases, Vesiculobullous; Inflammation; Signs and Symptoms; Remission Induction; Treatment Outcome

Uvod

Generalizovana pustulozna psorijaza (GPP) predstavlja retku, ali tešku hroničnu inflamatornu dermatozu, koju karakteriše iznenadna pojava sterilnih pustula često praćenih sistemskom inflamacijom. Epizode generalizovane pustulozne psorijaze mogu biti životno-ugrožavajuće ukoliko se ne tretiraju blagovremeno, zbog mogućih komplikacija kao što su sepsa i kardiovaskularna insuficijencija [1]. Najčešće korišćeni lekovi u terapiji ovog oblika psorijaze su metotreksat, ciklosporin, acitretin i infliksimab [2]. Važno je napomenuti da se generalizovana pustulozna psorijaza patofiziološki razlikuje od plak-psorijaze, jer odražava različite inflamatorne puteve, što predstavlja poseban terapijski izazov [1].

Biološka terapija je napravila revoluciju u lečenju psorijaze modulacijom ključnih imunoloških puteva i promenom prirodnog toka bolesti [3]. Sekukinumab je humano monoklonsko antitelo koje neutrališe IL-17A, čime se prekida kaskada inflamatornih signala u psorijazi [4].

Prikazujemo pacijentkinju sa izuzetnim kliničkim odgovorom na sekukinumab u okviru GPP, iako ovaj lek nije terapija prvog izbora niti je zvanično odobren za GPP u našoj zemlji. Kliničko iskustvo i sve veći broj studija podržavaju njegovu efikasnost, što nas je navelo da razmotrimo značajno kliničko pitanje u vezi sa njegovom ulogom u lečenju GPP.

Iako je sekukinumab primenjen van zvanične indikacije za generalizovanu pustuloznu psorijazu, kod našeg pacijenta koji uzgred ima i plak-psorijazu i psorijazni artritis, postignuta je dugotrajna remisija. Stoga je cilj našeg rada da prikazemo ovakav slučaj i ukažemo na ulogu IL-17 u lečenju GPP epizoda.

Prikaz slučaja

Predstavljamo pacijentkinju, starosti 34 godine, sa anamnezom psorijaze od treće godine života, inicijalno u vidu diseminovane plak-psorijaze, povremeno praćene epizodama generalizovane pustulozne i eritrodermijske forme. Lečena je ciklosporinom tokom više godina uz povremene prekide, nakon čega je u terapiju uveden metotreksat, koji je obustavljen zbog izražene hepatotoksičnosti. Nakon toga lečenje je nastavljeno acitretinom, koji je primenjivan narednih deset godina sa zadovoljavajućim terapijskim efektom. Pre šest

Introduction

Generalized pustular psoriasis (GPP) is a rare and severe inflammatory dermatosis marked by abrupt eruptions of sterile pustules and systemic manifestations. If left untreated, GPP flares can be life-threatening due to complications such as sepsis and cardiovascular instability [1]. Conventional systemic therapies – methotrexate, cyclosporine, acitretin, and infliximab [2] – remain the most commonly used treatments. Importantly, GPP is pathophysiologically distinct from plaque psoriasis, involving different inflammatory pathways and posing significant therapeutic challenges [1].

Biologic therapies have transformed psoriasis management by targeting key immune mediators [3]. Secukinumab, a monoclonal antibody that selectively neutralizes IL-17A, disrupts downstream inflammatory signaling and has demonstrated clinical benefit in various in psoriatic phenotypes [4].

We present a patient who achieved an excellent clinical response to secukinumab in GPP, despite its off-label status in our country. Given the growing body of evidence supporting IL-17 inhibition in GPP, this case highlights important considerations regarding its therapeutic role.

Case report

A 34-year-old woman with psoriasis since age three – initially presenting as disseminated plaque psoriasis with intermittent generalized pustular and erythrodermic episodes – has undergone systemic treatments. She received cyclosporine for several years with treatment interruptions, followed by methotrexate, which was discontinued due to hepatotoxicity. Acitretin was subsequently introduced and remained her primary therapy for the following decade. Six years before admission, she was also diagnosed with psoriatic arthritis. Due to lack of medical insurance, the patient was not under regular dermatologic or rheumatologic follow-up and self-managed acitretin with fluctuating disease control.

She was admitted to our Department with fever and malaise. Examination revealed widespread erythematous plaques with thick scaling and numerous discrete and confluent pustules across the trunk and extremities (Figure 1).

godina pacijentkinji je dijagnostikovana psorijazni artritis. Zbog nedostatka zdravstvenog osiguranja, pacijentkinja nije išla na redovne dermatovenerološke i reumatološke kontrole već je samoinicijativno nastavila primenu acitretina, uz periode kliničkog poboljšanja i pogoršanja kožnih promena.

Pacijentkinja je primljena u Centar za dermatovenerologiju sa sistemskim simptomima povišene telesne temperature i malaksalosti. Kliničkim pregledom uočena su opsežna eritematozna polja i plakovi sa izraženom skvamom, ali i brojne pustule – kako diskretne, tako i konfluentne – raspoređene po trupu i ekstremitetima (**Slika 1**).

Laboratorijske analize pokazale su leukocitozu uz povišenu sedimentaciju i C-reaktivni protein. Bakteriološki pregled brisa pustula bio je sterilan. Kvantiferon test je bio negativan, kao i serološki testovi na hepatitis B i C. Ultrazvuk abdomena i rendgenski snimak grudnog koša bili su uredni. U terapiju je uveden sekukinumab u dozi od 300 mg nedeljno tokom prvih pet nedelja, a zatim jednom mesečno. Nakon pet nedeljnih doza zapažen je izuzetan terapijski odgovor – poboljšanje opšteg stanja, regresija pustula i eritematoznih polja i plakova (**Slika 2**), kao i značajno smanjenje bolova u zglobovima. Šest meseci kasnije, bile su prisutne samo rezidualne hiperpigmentacije. Kod naše pacijentkinje se održava stabilna, dugotrajna remisija tokom više godina kontinuirane terapije antagonistom IL-17, što ističe kako efikasnost, tako i dugoročnu održivost ovog terapijskog pristupa.

Diskusija

Generalizovana pustulozna psorijaza može se manifestovati kao samostalno oboljenje ili udruženo sa plak-psorijazom. Dok se većina slučajeva psorijaze, oko 90%, javlja u obliku vulgarne ili plak-psorijaze, pustulozna psorijaza ostaje redak klinički entitet [5]. Iako plak i pustulozna psorijaza dele određene karakteristike, GPP je složenija bolest koja uključuje dodatne puteve i specifične inflamatorne procese.

I plak i pustulozna psorijaza pokazuju povećanu ekspresiju gena i imunohistohemijske nivoe članova IL-36 familije [6]. Nedostatak IL36RN povezan je sa nastankom generalizovane pustulozne psorijaze. IL-36 je proinflamatorni citokin uključen u urođeni imunski



Slika 1. Eritematozna polja i plakovi prekriveni skvamom, pojedinačnim i gusto grupisanim pustulama, mestimično konfluiranim u jezerca purulentnog sadržaja

Figure 1. Erythematous areas and plaques covered with scales, with solitary and densely grouped pustules, occasionally coalescing into purulent lakes

Laboratory tests showed leukocytosis, elevated ESR, and increased C-reactive protein, while pustule swabs were negative. Quantiferon, hepatitis B/C tests, abdominal

odgovor, a mutacije u IL36RN genima zabeležene su u 40–80% slučajeva GPP [7].

Povišeni nivoi antagonista IL-36 receptora pomažu u suzbijanju proinflammatory odgovora koji prirodno pokreće IL-36. Misens mutacije u IL36RN genu, identifikovane ranije, pojačavaju IL-36 signalizaciju. Posledično, keratinociti pacijenata koji nose ove mutacije proizvode veće količine CXCL8, hemokina koji privlači neutrofile i stimuliše formiranje pustula, čime se lokalna inflamacija pojačava. Studije takođe pokazuju da pacijenti sa jednim ili oba mutirana alela imaju teži klinički fenotip. Dozno-zavisni efekat gena je evidentan, jer heterozigoti razvijaju bolest kasnije nego homozigoti, kod kojih se bolest manifestuje rano u životu. Ovi nalazi naglašavaju ključnu ulogu genetike i regrutacije neutrofila posredovane CXCL8 u oblikovanju kliničkog toka GPP [8].

Prethodna istraživanja pokazala su da je ekspresija IL-1 β , IL-1RN, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ i IL-36Ra značajno povišena u obe forme – generalizovanoj pustuloznoj i plak-psorijazi – u poređenju sa zdravom kožom, pri čemu su IL-1 β , IL-36 α i IL-36 γ posebno povišeni u GPP u odnosu na plak-psorijazu. Sa druge strane, citokini povezani sa Th17/Th1 linijama – uključujući IL-17A, IL-22, IL-23p19, IFN- γ i IL-18 –

ultrasound, and chest radiography were all normal. Secukinumab 300 mg weekly for five weeks was initiated, followed by 300 mg monthly. After the loading phase, rapid improvement was observed, with resolution of pustules, marked reduction in erythema (**Figure 2**), improvement in general condition, and diminished joint pain. Six months later, only residual post-inflammatory hyperpigmentation persisted. The patient has maintained in sustained remission for several years on continuous IL-17 blockade.

Discussion

GPP may occur as an independent condition or in association with plaque psoriasis. While approximately 90% of psoriasis cases manifest as plaque psoriasis, pustular forms remain rare [5]. Although the two phenotypes share some pathogenic features, GPP is more complex, with distinct inflammatory pathways.

Both plaque psoriasis and GPP show elevated gene expression of IL-36 cytokines [6].

Deficiency in IL36RN – the gene encoding the IL-36 receptor antagonist – has been strongly linked to GPP, with mutations identified in 40–80% of cases [7].



Slika 2. Bledo eritematozne postinflamatorne hiperpigmentacije, stanje nakon šest meseci

Figure 2. Pale erythematous postinflammatory hyperpigmentation, six months after treatment

značajno su viši u plak-psorijazi nego u GPP ili zdravoj koži [9].

S obzirom na povoljan odgovor naše pacijentkinje na inhibiciju IL-17, fokusirali smo se na ulogu IL-17 u patogenezi generalizovane pustulozne psorijaze. Zanimljiva istraživanja ukazuju na tzv. cross-talk između IL-17 i IL-36, koji deluju sinergistički, pri čemu IL-17 pojačava ekspresiju IL-36 u keratinocitima, stvarajući pozitivnu povratnu spregu. Posledično, regrutacija neutrofila i lokalna inflamacija se povećavaju. Važno je da blokada IL-17A može prigušiti ovu spregu, pružajući mehanističko objašnjenje za već dobro dokumentovanu kliničku efikasnost u GPP [10]. IL-17, IL-22 i TNF- α deluju kao snažni induktori ekspresije IL-36 α , IL-36 β i IL-36 γ u ljudskim keratinocitima, čime se pojačava inflamatorni odgovor kože [11].

Antagonisti IL-36 receptora predstavljaju obećavajuću terapijsku opciju u GPP, jer IL-36 ima centralnu ulogu u patofiziologiji bolesti. Spesolimab je humanizovano monoklonsko antitelo koje selektivno blokira IL-36 receptor, sprečavajući vezivanje IL-36 citokina i time smanjujući inflamaciju posredovanu keratinocitima, produkciju hemokina i regrutaciju neutrofila u GPP [7]. Nažalost, ovaj lek nije dostupan u našoj zemlji, što naglašava značaj oslanjanja na globalno kliničko iskustvo i objavljenu literaturu u pružanju optimalne terapije pacijentima u ovakvim izazovnim situacijama.

U trenutku epizode GPP kod naše pacijentkinje, sekukinumab je bio odobren samo u Japanu. Do danas, sekukinumab je zvanično odobren za lečenje GPP u Japanu i Kini. U EU i SAD, njegova primena u GPP van registrovane indikacije i zasniva se na kliničkom iskustvu i objavljenim studijama.

Oslanjajući se na japansku literaturu, koja se čini najopsežnijom u ovoj oblasti, Behner (Böhner) i saradnici objavili su prikaz slučaja muškarca sa epizodom GPP lečenog sekukinumabom, naglašavajući izuzetan i brz terapijski odgovor nakon početka tretmana [12], pri čemu su rezultati ostali stabilni i konzistentni u narednom periodu.

Pri odlučivanju o primeni sekukinumaba kod naše pacijentkinje, oslonili smo se i na iskustva autora iz Indije, koji su 2018. objavili prikaz slučaja upotrebe sekukinumaba kod dojilje, ističući brz terapijski odgovor i sigurnost leka tokom laktacije. Ovim je naglašen brzi terapijski odgovor ali i bezbednost leka

These mutations enhance IL-36 signaling, increasing CXCL8 production by keratinocytes, promoting neutrophil recruitment, and driving pustule formation [8]. Disease severity correlates with gene dosage, with homozygotes mutations manifesting earlier and more severely.

Previous research has demonstrated that IL-1 β , IL-1RN, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , and IL-36Ra are markedly elevated in GPP and plaque psoriasis compared with healthy skin, with IL-1 β , IL-36 α , and IL-36 γ significantly higher in GPP. Conversely, Th17/Th1-related cytokines such as IL-17A, IL-22, IL-23p19, IFN- γ , and IL-18 are more elevated in plaque psoriasis [9].

Given our patient's excellent response to IL-17 inhibition, of the interplay between IL-17 and IL-36 is particularly relevant. Recent studies describe a synergic "cross-talk" mechanism in which IL-17 enhances IL-36 expression in keratinocytes, amplifying neutrophil recruitment and local inflammation via a positive feedback loop. Interrupting this loop through IL-17A blockade offers plausible mechanistic explanation for secukinumab's clinical efficacy in GPP [10]. IL-17, IL-22, and TNF- α act as potent inducers of IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ expression in human keratinocytes amplifying thus cutaneous inflammatory responses [11].

Anti-IL-36 receptor antagonists represent a promising therapeutic option in GPP, as IL-36 plays a central role in its pathophysiology. Spesolimab is a humanized monoclonal antibody that selectively blocks the IL-36 receptor, prevents IL-36 cytokine binding and reduces keratinocyte-driven inflammation, chemokine production, and neutrophil recruitment [7]. Unfortunately, this medication is not available in our country, underscoring the importance of relying on global clinical experience and published literature to guide optimal patient care in such challenging situations.

At the time of our patient's flare, secukinumab was approved for GPP only in Japan. To date, it is officially approved for GPP in Japan and China, while its use remains off-label in the EU and the USA.

Relying on the Japanese literature – which remains the most comprehensive in this field – Böhner et al. described a man with a GPP flare treated with sekukinumab, highlighting the rapid and impressive therapeutic response and the stability of outcomes over time [12].

tokom laktacije, što predstavlja važan aspekt posebno kod pacijentkinja koje se leče od psorijaze a u reproduktivnom su dobu [13].

Poules (Polesie) i Lidholm (2017) su prikazali slučaj žene srednjih godina sa plak-psorijazom od detinjstva i povremenim epizodama GPP. Zbog nedovoljnog odgovora na konvencionalnu terapiju i sve češćih epizoda GPP, lekari u Švedskoj primenili su sekukinumab off-label. Terapijski odgovor bio je zadovoljavajući, ali je primećeno da se manji broj pustula javljao svakog meseca pre sledeće injekcije, što je pokrenulo diskusiju o skraćivanju intervala doziranja, što nije neuobičajena strategija u kliničkoj praksi sa ovim biološkim agensom [14]. Suprotno ovom slučaju, gde je primećena pojava i održavanje pustula i nakon primene sekukinumaba, kod naše pacijentkinje nije došlo do pojave pustula te ističemo povoljan i dugotrajan terapijski odgovor.

Godine 2021, istraživači u Kini objavili su efikasnost sekukinumaba kod trogodišnje devojčice sa GPP, kod koje je identifikovana i mutacija antagonista IL-36 receptora. Režim doziranja prilagođen je pedijatrijskoj populaciji: prva doza sekukinumaba (150 mg) supkutano, zatim 75 mg supkutano jednom nedeljno tokom četiri nedelje, a potom 75 mg na svake četiri nedelje [15].

Druga studija, koju su predstavili Gao i saradnici (2022), dodatno potvrđuje efikasnost sekukinumaba u osetljivim životnim fazama kao što je puerperijum. Radi se o pacijentkinji koja je imala carski rez mesec dana pre pojave GPP; ordiniran je antibiotik. Početno stanje je pogrešno tumačeno kao akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) i lečeno kortikosteroidima, što je verovatno dodatno pogoršalo klinički tok. Lekari koji su započeli terapiju sekukinumabom takođe su se oslanjali na japansku literaturu kao važnu referencu u procesu odlučivanja [16].

Takođe je primećeno da GPP nije retko pogrešno dijagnostikovana kao AGEP, što je potvrđeno u objavljenom slučaju, gde je konačna dijagnoza postavljena naknadno, a primena sekukinumaba dovela do značajnog kliničkog poboljšanja kod šestogodišnjeg pacijenta [17].

Podaci iz stvarne kliničke prakse u Japanu, prikupljeni između 2019. i 2022. godine, upoređivali su efikasnost i sigurnost acitretina i sekukinumaba kod adolescenata sa GPP, pokazujući jasne prednosti biološkog agensa.

At the time we initiated secukinumab therapy in our patient, we also drew upon clinical experience from India, where authors reported successful secukinumab use in a breastfeeding woman in 2018. The authors emphasized the rapid improvement as well as the drug's safety during lactation – an important consideration in women of reproductive age undergoing systemic therapy for psoriasis [13].

Polesie and Lidholm (2017) reported on a middle-aged woman with a long history of plaque psoriasis and recurrent GPP flares. Due to an inadequate response to conventional therapies and increasing flare frequency, clinicians in Sweden employed off-label secukinumab. The therapeutic effect was satisfactory; however, limited small number of pustules reappeared monthly before the next injection. This raised the question on shortening the dosing interval – a strategy occasionally adopted in clinical practice [14]. In contrast to this report, where residual pustulation persisted after initiating secukinumab, our patient experienced a rapid resolution of all pustules without new lesion formation, supporting a particularly favorable and sustained response.

In 2021, researchers in China demonstrated secukinumab efficacy in a 3-year-old girl with GPP carrying a mutation of the IL-36 receptor antagonist gene. The dosing regimen was adjusted for the pediatric population: an initial 150 mg subcutaneous dose, followed by 75 mg weekly for four weeks and 75 mg every four weeks thereafter [15].

Further support comes from a case reported by Gao et al. in 2022, involving a postpartum patient who developed GPP one month after caesarean section and antibiotic therapy. The condition was initially misdiagnosed as acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and treated with corticosteroids, likely worsening the clinical course. The decision to initiate secukinumab was again guided by Japanese data and resulted in significant clinical improvement [16].

Misdiagnosis of GPP as AGEP is not uncommon. In a 6-year-old patient, an initial AGEP diagnosis was later revised to GPP, and secukinumab therapy led to marked improvement [17].

Additionally, real-world data from Japan (2019-2022) comparing acitretin and secukinumab in adolescents with GPP demonstrated

Ovi podaci su posebno relevantni za kliničare u zemljama gde biološke terapije za GPP još nisu dostupne, jer pružaju značajnu podršku u odlučivanju izbora terapije.

Uzimajući u obzir sve navedene primere, neophodno je ponovo razmotriti cross-talk između IL-17A i IL-36, koje ima ključnu ulogu u amplifikaciji inflamatornog odgovora, pri čemu se prekid ovog povratnog mehanizma čini od suštinskog značaja za stabilizaciju inflamatornog procesa.

Logično je da većina podataka iz literature potiče iz zemalja u kojima je secukinumab zvanično odobren za lečenje GPP, te se kliničari najčešće oslanjaju upravo na te izvore. Međutim, primena leka van zvaničnih indikacija i iskustva prijavljena iz drugih zemalja imaju poseban značaj u zbrinjavanju kompleksnih slučajeva, naročito kada su sve druge terapijske opcije iscrpljene.

Naš pristup je bio vođen postojećim kliničkim iskustvom i podacima iz literature koji su podržali racionalnost primene ove terapije kod naše pacijentkinje.

Uzimajući u obzir citokinski milje i nastojeći da se kliničke manifestacije objasne na osnovu patofizioloških mehanizama, neophodno je osvrnuti se na sledeću činjenicu. Naime, blokada IL-17A dovodi do citokinskog imbalance, što može dovesti do posledičnog povećanja IL-23 i TNF- α , čime se objašnjava pojava paradoksalne psorijaze [19].

U kontekstu GPP i IL-17A blokade, u literaturi se opisuju i slučajevi egzacerbacije ekcemske reakcije što su Yatsuzuka (Yatsuzuka) i saradnici prikazali u svom radu [20]. Stoga prilikom inhibicije Th1/Th17 puta kod osoba kod kojih je dominantno aktivan Th2 imunski odgovor, potreban je oprez kako bi se izbeglo potenciranje ekcemske reakcije kože.

Zaključak

Broj objavljenih izveštaja o primeni secukinumaba u generalizovanoj pustuloznoj psorijazi kontinuirano raste. Uzimajući u obzir dosadašnje podatke, ovo predstavlja prvi slučaj iz Srbije, naglašavajući potencijal inhibicije IL-17 kao visokoefikasne terapijske strategije u ovoj izazovnoj kliničkoj situaciji.

clear advantages of the biologic agent. Such evidence is especially valuable in countries where biologic therapies for GPP remain inaccessible [18].

Considering these examples, it is important to return to the IL-17A/IL-36 cross-talk, which plays a pivotal role in amplifying inflammation. Interrupting this feedback loop appears essential for stabilizing the inflammatory response.

It is expected that most available data come from countries where secukinumab is officially approved for GPP, and clinicians worldwide often rely on these experiences. Off-label use and case reports from other regions are particularly informative when managing complex cases, especially after exhaustion of standard therapeutic options.

Our therapeutic decision was guided by existing clinical experience and the growing body of evidence supporting secukinumab in GPP.

Finally, when interpreting the cytokine milieu and attempting to correlate clinical manifestations with underlying mechanisms, one additional point warrants discussion: IL-17A blockade can shift cytokine balance, leading to increased IL-23 and TNF- α levels [19]. This phenomenon may explain paradoxical psoriasis. Moreover, cases of exacerbated eczematous reactions have been reported in patients receiving secukinumab, as described by Yatsuzuka et al. [20]. It may therefore be prudent to exercise caution when targeting Th1/Th17 pathways in individuals predisposed to Th2-dominant immune response to avoid triggering eczematous skin reactions.

Conclusion

The number of published reports on secukinumab use in GPP continues to grow. To the best of our knowledge, this is the first documented case from Serbia and underscores IL-17 inhibition as a highly effective therapeutic strategy for this rare and challenging condition.

Literatura/References

1. Rivera-Díaz R, Daudén E, Carrascosa JM, Cueva P, Puig L. Generalized pustular psoriasis: a review on clinical characteristics, diagnosis, and treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(3):673-88.
2. Yücesoy SN, Engin B. The treatment options for generalized pustular psoriasis. *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*. 2023;17(3):59-61.
3. Campanati A, Marani A, Martina E, Diotallevi F, Radi G, Offidani A. Psoriasis as an immune-mediated and inflammatory systemic disease: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines*. 2021; 9(11):1511.
4. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):60-69.e9.
5. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-71.
6. Johnston A, Xing X, Guzman AM, Riblett M, Loyd CM, Ward NL, et al. IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial peptide expression. *J Immunol*. 2011;186(4):2613-22.
7. Ratnarajah K, Jfri A, Litvinov IV, Netchiporouk E. Spesolimab: a novel treatment for pustular psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2020;24(2):199-200.
8. Furue K, Yamamura K, Tsuji G, Mitoma C, Uchi H, Nakahara T, et al. Highlighting interleukin-36 signalling in plaque psoriasis and pustular psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(1):5-13.
9. 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(1):109-20.
10. Mercurio L, Failla CM, Capriotti L, Scarponi C, Facchiano F, Morelli M, et al. Interleukin (IL)-17/IL-36 axis participates in the crosstalk between endothelial cells and keratinocytes during inflammatory skin responses. *PLoS One*. 2020;15(4):e0222969.
11. Carrier Y, Ma HL, Ramon HE, Napierata L, Small C, O'Toole M, et al. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and in vivo: implications in psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2011;131(12):2428-37.
12. Böhner A, Roenneberg S, Eyerich K, Eberlein B, Biedermann T. Acute generalized pustular psoriasis treated with the IL-17A antibody secukinumab. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):482-4.
13. Madanagobalane S. Secukinumab in generalized pustular psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(6):464-6.
14. Polesie S, Lidholm AG. Secukinumab in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case report. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(1):95-6.
15. Zhu H, Song P, Du D, Tian H. Successful treatment of a 3-year-old girl with generalized pustular psoriasis using secukinumab monotherapy. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(5):1366-7.
16. Xue G, Lili M, Yimiao F, Miao W, Xiaohong Y, Dongmei W. Case report: successful treatment of acute generalized pustular psoriasis of puerperium with secukinumab. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1072039.
17. Yu K, Bao H, Wu X. Successful treatment of pediatric generalized pustular psoriasis with secukinumab. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2025;18:105-8.
18. Miao C, Chen Y, Wang Z, Xiang X, Liu Y, Xu Z. Real-world data on the use of secukinumab and acitretin in pediatric generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*. 2023;50(2):258-61.
19. Singla S, Luz D. Paradoxical psoriasis with IL-17 inhibitors. *Rheumatol Adv Pract*. 2024;8(3):rkae082.
20. Yatsuzuka K, Muto J, Shiraishi K, Fujisawa Y, Murakami M. Paradoxical eczema associated with interleukin-17A inhibitor use in a patient with generalized pustular psoriasis accompanied by asthma. *Cureus*. 2024;16(7):e64680.

Received 9.11.2025.**Accepted 12.11.2025.**