

Theresa Benezeder

## Gemeinsame IL-36 Signatur bei akuter generalisierter exanthematischer Pustulose und generalisierter pustulöser Psoriasis

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Theresa Benezeder

## Shared IL-36 Signature in Acute Generalized Exanthematous Pustulosis and Generalized Pustular Psoriasis

Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria

Benezeder T, Bordag N, Woltsche J, Falkensteiner K, Graier T, Schadelbauer E, et al. IL-36-driven pustulosis: Transcriptomic signatures match between generalized pustular psoriasis (GPP) and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). *J Allergy Clin Immunol.* 2025;Feb 18(S0091-6749(25)):00176–9.

Die generalisierte pustulöse Psoriasis (GPP) ist eine schwere systemische Erkrankung, die durch wiederkehrende Schübe eines großflächigen pustulösen Ausschlags gekennzeichnet ist, der potenziell lebensbedrohlich sein kann<sup>1,2</sup>. Die erheblichen Überschneidungen zwischen den klinischen und histopathologischen Merkmalen der GPP und der akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP)<sup>3,4</sup> sind seit langem Gegenstand von Diskussionen darüber, ob es sich bei der GPP um eine autoinflammatorische Erkrankung<sup>5</sup> und bei der AGEP primär um eine arzneimittelinduzierte Überempfindlichkeitsreaktion<sup>6</sup> handelt. Vor diesem Hintergrund haben wir die molekularen Merkmale beider Erkrankungen durch Transkriptom-Profilierung untersucht und sie mit palmoplantarer Pustulose, Plaque-Psoriasis, anderen kutanen Arzneimittelreaktionen und gesunder Haut von Kontrollpersonen verglichen.

Gemeinsam mit Mitgliedern des Central Eastern and Europe (CEE) GPP Expert Network<sup>2</sup>, das an 12 Standorten in 8 Ländern tätig ist, haben wir archivierte formalin-fixierte, in Paraffin eingebettete Hautproben und klinische Daten von 49 Patienten mit AGEP und 46 Patienten mit GPP gesammelt. Zwei Dermatopathologen bewerteten die histopathologischen Merkmale der Proben in verblindeter Weise, bevor wir Transkriptom-Analysen durch RNA-Sequenzierung von 129 Proben durchführten, wobei der Zeitraum seit der Biopsieentnahme eine bemerkenswerte Spanne von 0,1 bis 20,2 Jahren aufwies.

### Gemeinsame IL-36-Signatur

Unsere Studie zeigte eine starke Übereinstimmung zwischen den Transkriptom-Profilen von AGEP und GPP, wobei nur zwei Gene signifikant verändert waren. Sowohl bei AGEP als auch bei GPP wurde eine gemeinsame Entzündungssignatur gefunden, die sich auf IL-36-verwandte Gene konzentriert, mit einer Hochregulierung von *IL36A*, *IL36G* und *IL36RN* sowie von *CXCL1*, *CXCL5* und *CXCL8*, klassischen Mediatoren der neutrophilen Chemotaxis. Die Transkriptom-Signatur war in beiden Krankheitsgruppen robust und bestätigte IL-36 als das Schlüsselzytokin, das die neutrophile Entzündung bei diesen pustulösen Hauterkrankungen antreibt. Dieses Ergebnis stimmt mit früheren genetischen Untersuchungen überein, die *IL36RN*-

Generalized pustular psoriasis (GPP) is a severe systemic disease, characterized by recurrent episodes of an extensive pustular rash that can be potentially life-threatening<sup>1,2</sup>. The considerable overlap between the clinical and histopathological features of GPP and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)<sup>3,4</sup> has long been the subject of debate as to whether the former is an autoinflammatory disease<sup>5</sup> and the latter primarily a drug-induced hypersensitivity reaction<sup>6</sup>. With this in mind, we sought to explore the molecular features of both diseases by transcriptomic profiling and compare them with palmoplantar pustulosis, plaque-type psoriasis, other cutaneous adverse drug reactions and healthy control skin.

Together with the members of the Central Eastern and Europe (CEE) GPP expert network<sup>2</sup>, located in 12 sites in 8 countries, we retrieved archived formalin-fixed paraffin-embedded skin samples and collected clinical data from 49 patients with AGEP and 46 patients with GPP. Two dermatopathologists assessed histopathologic features of the samples in a blinded fashion before we performed transcriptomic analyses by RNA sequencing of 129 samples with a remarkable range of 0.1 to 20.2 years since biopsy collection.

### Shared IL-36 signature

Our study revealed a strong overlap between the transcriptomic profiles of AGEP and GPP, with only two genes being significantly altered. A common inflammatory signature was found in both AGEP and GPP, centered on IL-36-related genes, with upregulation of *IL36A*, *IL36G* and *IL36RN* genes as well as *CXCL1*, *CXCL5* and *CXCL8*, classical mediators of neutrophil chemotaxis. The transcriptomic signature was robust in both disease groups, confirming IL-36 as the central cytokine driving neutrophilic inflammation in these pustular skin diseases. This finding is consistent with previous genetic studies that have identified *IL36RN* mutations as a cause of GPP<sup>7</sup>. However, this study is one of the first to show that AGEP,

Mutationen als Ursache von GPP identifiziert haben<sup>7</sup>. Diese Studie ist jedoch eine der ersten, die zeigt, dass auch die AGEP, die gemeinhin als Arzneimittelüberempfindlichkeit angesehen wird, diese Entzündungsachse auf Transkriptom-Ebene teilt.

### Krankheitsspezifische Nuancen

Bei genauerer Betrachtung der Expression vordefinierter Markergene für Typ-1-, Typ-2-, Typ-3-, neutrophile und zytotoxische Immunantwortmuster fanden wir bei AGEP eine insgesamt stärkere zytotoxische Signatur, während die GPP-Proben durch eine starke Typ-3/Th17- und Neutrophilen-medierte Signatur gekennzeichnet waren. Bei der Unterteilung der GPP-Gruppe in Bezug auf die Auslöser von Schüben fanden wir, dass AGEP und medikamenteninduzierte GPP sich sehr ähnlich waren und deren Expression von Immunantwortmustern stark übereinstimmte, während Unterschiede zu nicht-medikamenteninduzierter GPP festgestellt wurden, die wiederum eine stärkere Typ 3/Th17- und Neutrophilen-medierte Signatur aufwies.

which is usually viewed through the lens of drug hypersensitivity, also shares this inflammatory axis at the transcriptomic level.

### Disease-specific nuances

Looking more closely at the expression of predefined marker genes for type 1, type 2, type 3, neutrophil and cytotoxicity-related immune response patterns, we found overall a stronger cytotoxic signature in AGEP, whereas the GPP samples were characterized by a strong type 3/Th17 and neutrophil-related signature. However, when dividing the GPP group with regard to flare triggers, we found that AGEP and drug-induced GPP were very similar and their expression of immune response patterns were highly concordant, whereas slight differences were noted with non-drug-induced GPP, which again has a stronger type 3/Th17 and neutrophil-related signature.

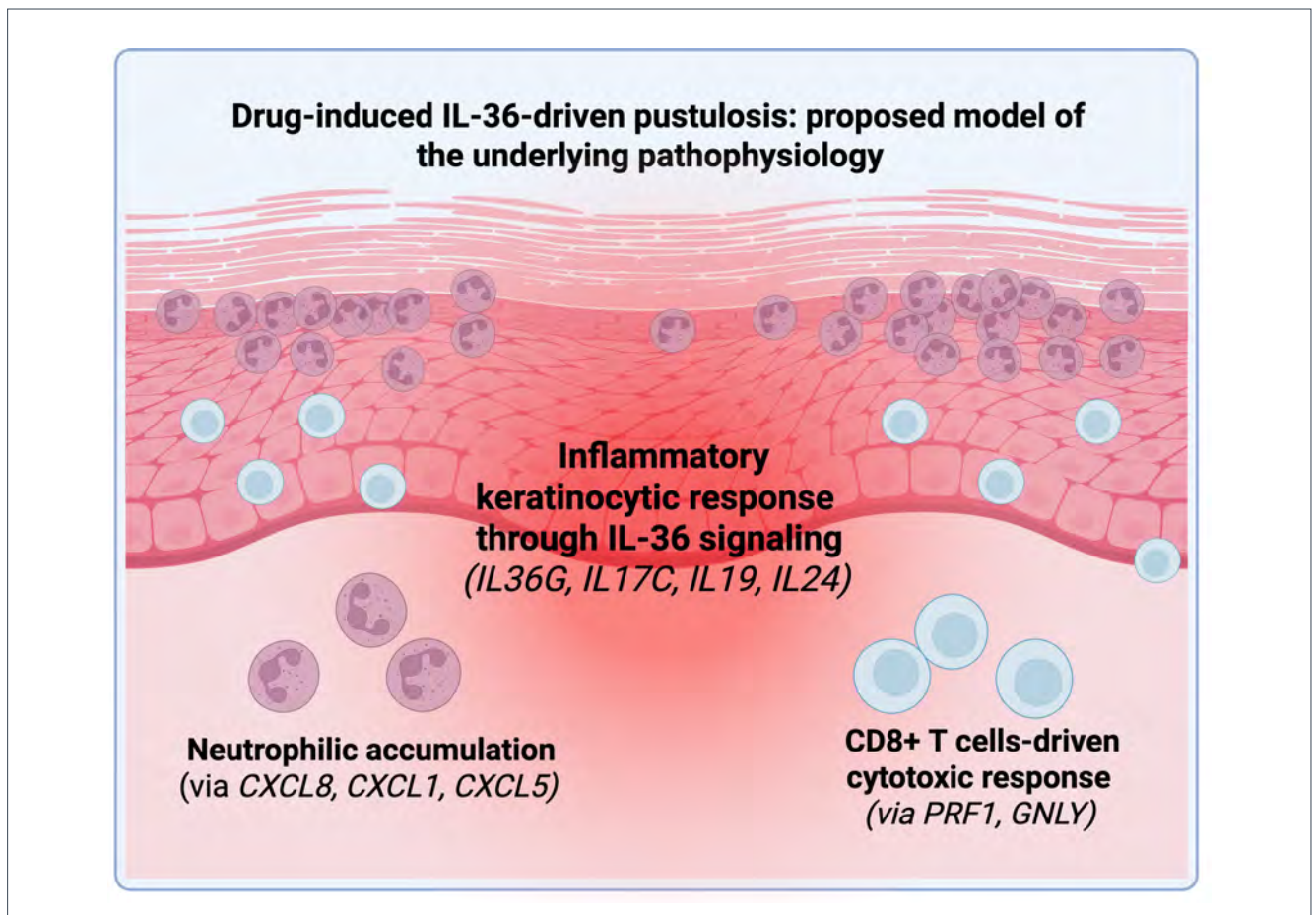


Abbildung 1: Konzeptuelles Modell zur Pathophysiologie der medikamenteninduzierten, IL-36-gesteuerten Pustulose. Erstellt in BioRender. Benezeder, T. (2025) <https://BioRender.com/xzeczjy1>

Figure 1: Proposed model for the underlying pathophysiology of drug-induced IL-36-driven pustulosis. Created in BioRender. Benezeder, T. (2025) <https://BioRender.com/xzeczjy1>

**Klinische Implikationen**

Basierend auf unseren Ergebnissen kann AGEP als eine medikamenteninduzierte Variante von GPP betrachtet werden (oder vice versa). Die Ergebnisse unserer Studie sind wichtig für die Diagnose von IL-36-Spektrumskrankheiten wie GPP, da der klinisch häufig angewandte Ansatz des Abwartens und Beobachtens bei AGEP dazu führen kann, dass frühe GPP-Episoden übersehen werden, was eine Verschlimmerung und ein Fortschreiten der Krankheit zur Folge haben kann. Darüber hinaus können IL-36-Rezeptorantagonisten wie Spesolimab, das derzeit für GPP zugelassen ist<sup>7</sup>, bei schweren und anhaltenden Fällen von AGEP von therapeutischem Wert sein<sup>8</sup>.

**Korrespondenz:** [theresa.benezeder@medunigraz.at](mailto:theresa.benezeder@medunigraz.at)

**Kommentar der Editoren:**

Jeder Kliniker kennt die Situation: beim Erstauftreten von generalisierten pustulösen Hautveränderungen wird nicht selten die Erstdiagnose AGEP gestellt, beim Rezidiv dann zur Diagnose GPP korrigiert. Die provokanten Studienergebnisse der Arbeit von Benezeder et al. deuten nun darauf hin, dass AGEP und medikamenteninduzierte GPP ein und dieselbe Erkrankung sind. Die Bedeutung der Studie wird unter anderem dadurch unterstrichen, dass deren Veröffentlichung in JACI von einem eigenen Editorial<sup>8</sup> begleitet wurde.

**Korrespondenz:** [editors@skinonline.at](mailto:editors@skinonline.at)

**Clinical implications**

Based on our results, AGEP can be considered a drug-induced variant of GPP (or vice versa). The results of this study are important for the diagnosis of IL-36 spectrum diseases such as GPP, as the clinical “wait- and-watch” approach often used in AGEP may result in early GPP episodes being missed, risking exacerbation and progression of the patient’s disease. In addition, IL-36 receptor antagonists such as spesolimab, which is currently approved for GPP<sup>7</sup>, may be of therapeutic value in severe and persistent cases of AGEP<sup>8</sup>.

**Correspondence:** [theresa.benezeder@medunigraz.at](mailto:theresa.benezeder@medunigraz.at)

**Editors’ comment:**

Every clinician is familiar with the situation: when generalized pustular skin lesions first appear, the initial diagnosis is often AGEP, which is then corrected to GPP upon recurrence. The provocative study results of Benezeder et al. now suggest that AGEP and drug-induced GPP are one and the same disease. The significance of the study is underscored by the fact that its publication in JACI was accompanied by a separate editorial<sup>8</sup>.

**Correspondence:** [editors@skinonline.at](mailto:editors@skinonline.at)

<https://doi.org/10.61783/oegdv10608>

**Literatur**

1. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31:1792–9.
2. Wolf P, Ceovic R, Conrad C, Falkensteiner K, Graier T, Kołt-Kamińska M, et al. Characteristics and management of generalized pustular psoriasis (GPP): Experience from the Central and Eastern Europe (CEE) GPP Expert Network. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2024;38:1531-42.
3. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: Pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *Int J Mol Sci.* 2016;17.
4. Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. *Br J Dermatol.* 2018;178:614–8.
5. Samotij D, Szczęch J, Reich A. Generalized pustular psoriasis: Divergence of innate and adaptive immunity. *Int J Mol Sci.* 2021;22:9048.
6. Tetart F, Walsh S, Milpied B, Gaspar K, Vorobyev A, Tiplica GS, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: European expert consensus for diagnosis and management. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2024;38:2073-81.
7. Elewski BE, Lebwohl MG, Anadkat MJ, Barker J, Ghoreschi K, Imafuku S, et al. Rapid and sustained improvements in Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment scores with spesolimab for treatment of generalized pustular psoriasis flares in the randomized, placebo-controlled Effisayil 1 study. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89:36–44.
8. Feldman SR. Diseases of the interleukin-36 pathway. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;So091-6749(25):00388–4.