



## Θεραπεία σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας με Baricitinib σε ασθενή με ανιδρωτική εξωδερματική δυσπλασία

Ερασμία Αδάμου, Αδαμαντία Μήλια-Αργύτη, Ελένη Ρεμουντάκη, Ευτυχία Ζουριδάκη, Αλέξανδρος Στρατηγός

Παιδοδερματολογικό Ιατρείο Νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός, Ιατρείο Σπανίων Νοσημάτων

## Treatment of severe atopic dermatitis with baricitinib in a patient with anhidrotic ectodermal dysplasia

Erasmia Adamou, Adamantia Milia-Argiti, Eleni Remountaki, Eftyxia Zouridaki, Alexander Stratigos

Pediatric Department of Andreas Sygros Hospital, Rare disease Department of Andreas Sygros Hospital

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανιδρωτική εξωδερματική δυσπλασία (XLHED) είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή που συχνά συνυπάρχει με ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) λόγω διαταραχής του επιδερμικού φραγμού. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για τη χρήση των JAK αναστολέων στη θεραπεία της σοβαρής ΑΔ σε έδαφος XLHED. Περιγράφεται περίπτωση 7χρονου αγοριού με σοβαρή ΑΔ και επιβεβαιωμένη XLHED (μετάλλαξη c.595-613del στο γονίδιο EDA). Ο ασθενής παρουσίαζε συνεχείς εξάρσεις ΑΔ και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις δέρματος. Η χρήση τοπικών και συστηματικών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων κορτικοστεροειδών και dupilumab, παρουσίασε περιορισμένη ανταπόκριση. Έλαβε έγκριση για θεραπεία με τον JAK 1, 2 αναστολέα baricitinib, κατάλληλο για παιδιά άνω των δύο ετών. Εικάζεται ότι οι μεταλλάξεις των γονιδίων EDA ενεργοποιούν το μονοπάτι JAK μέσω ελαττωματικής ενεργοποίησης του NF-κΒ και ανωδικής ρύθμισης των φλεγμονωδών κυτταροκινών. Οι JAK αναστολείς μπορεί να αποτελούν ευνοϊκή θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΑΔ σε έδαφος XLHED.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Ατοπική δερματίτιδα, Baricitinib, ανιδρωτική εξωδερματική δυσπλασία, JAK Αναστολείς, γενετικές διαταραχές

### ABSTRACT

Anhidrotic ectodermal dysplasia (XLHED) is a rare genetic disorder often associated with atopic dermatitis (AD) due to disruption of the epidermal barrier. There is limited literature on the use of JAK inhibitors for treating severe AD in the context of XLHED. This study describes a case of a 7-year-old male with severe AD and confirmed XLHED (c.595-613del mutation in the EDA gene). The patient experienced continuous flares and infections despite topical and systemic treatments, including corticosteroids and dupilumab, which showed limited response. Approval was obtained for treatment with the JAK 1, 2 inhibitor baricitinib, suitable for children over two years old. It is hypothesized that EDA gene mutations activate the JAK pathway through defective NF-κB activation and upregulation of inflammatory cytokines. JAK inhibitors could be a favorable therapeutic option for patients with AD on the background of XLHED.

**KEYWORDS:** Atopic dermatitis, baricitinib, anhidrotic ectodermal dysplasia, JAK Inhibitors, genetic disorders

Συγκρούση συμφερόντων: Καμία



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εξωδερματική δυσπλασία αποτελεί ομάδα σπάνιων γενετικών διαταραχών με δομικές ή/και λειτουργικές ανωμαλίες τουλάχιστον δύο δομών του εξωδέρματος. Συχνότερη είναι η ανιδρωτική/υποιδρωτική εξωδερματική δυσπλασία με φυλοσύνδετο τρόπο μεταβίβασης (X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia, XLHED). Λόγω διαταραχής του επιδερμικού φραγμού από την ανιδρωσία/υποιδρωσία, η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) αποτελεί συχνή συννοσηρότητα αυτών των ασθενών. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για τη χρήση των JAK αναστολέων, στη θεραπεία σοβαρής ΑΔ σε έδαφος εξωδερματικής δυσπλασίας.

Η χρήση των αναστολέων JAK αποτελεί έναν αναδυόμενο κλάδο θεραπευτικών επιλογών για σοβαρές περιπτώσεις ΑΔ, αλλά η εμπειρία τους σε ασθενείς με εξωδερματική δυσπλασία παραμένει περιορισμένη.

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ο ασθενής ετών 7 παρακολουθείται από το τμήμα σπάνιων νοσημάτων από την ηλικία των 3 ετών καθώς πάσχει από ανιδρωτική/υποιδρωτική εξωδερματική δυσπλασία (X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia, XLHED), επιβεβαιωμένη με γενετικό έλεγχο, φέρων μετάλλαξη τη c.595-613del στο γονίδιο EDA – η οποία είναι παθογνωμονική για το ανωτέρω νόσημα. Παρατηρούνται χαρακτηριστικά κλινικά σημεία της νόσου στον ασθενή, όπως λεπτές, αραιές τρίχες καθώς και απουσία τριχών κατά τόπους, εφίπιοειδής μύτη, ωχρότητα προσώπου, προεξέχον μέτωπο, υποδοντία καθώς και λεπτά, εύθραυστα νύχια.

Η XLHED είναι μια σπάνια πολυσυστηματική νόσος που επηρεάζει δύο ή περισσότερους ιστούς εξωδερματικής προέλευσης όπως το ΚΝΣ, τα μελανοκύτταρα, τα ώτα, οι οφθαλμοί, τα χείλη και ο βλεννογόνος του στόματος και της ρινός. Προϋπόθεση είναι τουλάχιστον ένας από αυτούς να είναι τα εξαρτήματα του δέρματος (ιδρωτοποιοί αδένες, μαλλιά, νύχια) ή τα δόντια. Η Συχνότητα του είναι 7 στις 10.000 γεννήσεις, ενώ υπάρχουν πάνω από 150 υπότυποι. Ο πιο κοινός είναι η Ανιδρωτική ή Υποιδρωτική Εξωδερματική δυσπλασία.

Η εξωδερματική δυσπλασία παρουσιάζει διαφορετικούς τύπους κληρονομικότητας. Τον **X-linked HED (XLHED)** ή σύνδρομο Christ-Siemens-Touraine (CST), τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο HED και τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο HED (ADHED). Το 90% των

περιστατικών παρουσιάζουν γονιδιακή μετάλλαξη, η οποία αφορά την Ectodysplasin A1 (**EDA-A1**) ή τον υποδοχέα της EDA - EDA receptor (**EDAR**). Σε μια σπάνια περίπτωση αυτοσωμικού υπολειπόμενου τύπου, η μετάλλαξη γίνεται στο γονίδιο EDAR-associated death domain (**EDARADD**), το οποίο συμμετέχει στη μεταφορά του μηνύματος από τον υποδοχέα στον πυρήνα. Ένας άλλος γονότυπος παρουσιάζει μετάλλαξη στο γονίδιο IKKg (NEMO) του Χ χρωμοσώματος, που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που συμμετέχει στο σχηματισμό της εξωδυσπλασίνης Α.

Η εξωδερματική δυσπλασία παρουσιάζει μια ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων, οι οποίες περιλαμβάνουν τόσο την μερική (υποιδρωτική) όσο και την ολική (ανιδρωτική) απουσία ιδρωτοποιών αδένων. Αυτή η διαταραχή οδηγεί σε δυσανεξία στη θερμότητα, επεισόδια πυρετού και υπερθερμίας λόγω της αδυναμίας του σώματος να ρυθμίσει την θερμοκρασία μέσω του ιδρώτα. Επιπλέον, παρατηρείται υποπλασία ή απλασία των βλεννογόνων αδένων, γεγονός που ευνοεί τις αναπνευστικές λοιμώξεις και προκαλεί χρόνια ρινίτιδα. Γαστρεντερικά προβλήματα είναι επίσης συχνά σε αυτούς τους ασθενείς. Σε πιο σπάνιες περιπτώσεις, η εξωδερματική δυσπλασία μπορεί να συνοδεύεται από κώφωση, νοητική υστέρηση, φωτοφοβία και θολερότητα του κερατοειδούς και του φακού, επιδεινώνοντας την συνολική κλινική εικόνα των πασχόντων.

Ο ασθενής παρουσίαζε ατοπική δερματίτιδα ήδη από την 1<sup>η</sup> επίσκεψη για την οποία ελάμβανε τοπική αγωγή με σχετικά καλή ανταπόκριση

Ωστόσο ο ασθενής παρουσίασε επιδεινούμενη ατοπική δερματίτιδα κατά τη διάρκεια των 2 τελευταίων ετών με συνεχείς εξάρσεις, παρά τη λήψη τόσο τοπικής όσο και συστηματικής αγωγής. Συγκεκριμένα, κατά την επίσκεψη του παρουσίαζε βλάβες με κατανομή σε κορμό, ραχιαία και έξω επιφάνεια κνήμης, καμπτική επιφάνεια άνω άκρων και καρπούς. Οι βλάβες είχαν τη μορφή εφελκιδιοποιημένων, συρρευουσών βλατίδων και ήταν έκζεματοποιημένες - λειχνοποιημένες κατά τόπους. Στον ασθενή παρατηρήθηκαν επίσης περιφερθαιμική υπερμελάγχρωση και χειλίτιδα. Το δέρμα του παρουσίαζε έντονη ξηρότητα. Το εξάνθημα ήταν έντονα κνησμώδες, με αποτέλεσμα σημαντική έκπτωση ποιότητας ζωής, τόσο του ίδιου όσο και της οικογένειάς του

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή, αναστολείς καλσινευρίνης και ενυδατικά ήταν ανεπαρκής, ενώ τρεις κύκλοι κορτικοστεροειδών per os (σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία) οδήγησαν σε υποτροπή κατά τη διάρκεια της σταδιακής διακοπής (tapering). Ο ασθενής χρειάστηκε επαναλαμβανόμενες νοσηλείες λόγω εμμενουσών τοπικών λοιμώ-

**ΕΙΚΟΝΑ 1** | Κλινική εικόνα- χαρακτηριστικά ΑΔ και XLHED



ξεων του δέρματος (μολυσματικού κηρίου), οι οποίες έρχονταν χορήγησης ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής.

Λόγω της αποτυχίας των προηγούμενων θεραπειών, αποφασίστηκε να γίνει έναρξη θεραπείας με dupilumab σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την ατοπική δερματίτιδα. Το dupilumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τις κυτοκίνες IL-4 και IL-13, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ατοπικής δερματίτιδας. Η επιλογή αυτή έγινε με στόχο να επιτευχθεί καλύτερος έλεγχος των συμπτωμάτων και να μειωθεί η ανάγκη για συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών και οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις. Επιπλέον, η χορήγηση του dupilumab στον ασθενή είναι εντός ενδείξεων (on label) καθώς έχει λάβει έγκριση για παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ηλικίας από 6 μηνών και άνω.

Χορηγήθηκε Dupilumab, με αρχική δόση εφόδου 400mg και στη συνέχεια συνέχιση με δόση 200mg κάθε 4 εβδομάδες. Μετά από 6 μήνες θεραπείας, αν και παρατηρήθηκε βελτίωση της κλινικής εικόνας, δεν επιτεύχθηκε πλήρης ύφεση της ατοπικής δερματίτιδας. Επιπλέον, λόγω του γεγονότος ότι ο ασθενής έπασχε από ΔΕΠΥ (Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας), ήταν δύσκολο για αυτόν να ακολουθήσει το δοσολογικό σχήμα του dupilumab με συνέπεια. Στην πορεία έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της σοβαρής ΑΔ στα παιδιά άνω των δύο ετών και ο JAK 1, 2 αναστολέας baricitinib, θεραπεία που επιλέχθηκε και στον εν λόγω ασθενή, οπότε και αναμένεται η ανταπόκρισή του. Έγινε έναρξη θεραπείας με δόση 2mg/ημέρα.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η EDA ανήκει στην οικογένεια των TMP (διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου II) και διαδραματίζει σημαντικό

ρόλο στην ανάπτυξη του δέρματος και των εξαρτημάτων του. Η μελέτη του γονότυπου του γονιδίου EDA έχει δείξει ότι η σοβαρότητα των δερματικών εκδηλώσεων που παρουσιάζονται σε ασθενείς με εξωδερματική δυσπλασία συσχετίζεται άμεσα με την EDA.

Οι μεταλλάξεις στα γονίδια που αφορούν την EDA, επηρεάζουν και το μονοπάτι σήμανσης NF-κΒ, το οποίο επίσης συνδέεται με την εμβρυογένεση και τη διάμορφωση σχεδόν όλων των οργάνων και συστημάτων. Η δυσλειτουργία λοιπόν του γονιδίου EDA προκαλεί μια σειρά από διαταραχές στο μονοπάτι του NF-κΒ. Συγκεκριμένα, η ανεπάρκεια της λειτουργίας του EDA, μέσω του NF-κΒ οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή φλεγμονώδων κυτταροκινών, οι οποίες προκαλούν και ενισχύουν τη φλεγμονή. Αυτός ο μη προβλέψιμος χαρακτήρας της λειτουργίας του μονοπατιού NF-κΒ οδηγεί σε σοβαρές δερματικές διαταραχές, όπως ξηρό δέρμα και εκζεματώδεις βλάβες, καθώς και σε εκδηλώσεις από άλλα συστήματα όπως το βρογχικό άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα. Στην περίπτωση του συγκεκριμένου ασθενούς, η απώλεια λειτουργίας του πρωτεϊνικού σήματος EDA, εξαιτίας της μετάλλαξης που αφορά το c.28delG (p.E10Nfs\*47), έχει ως αποτέλεσμα τη διαφορετική λειτουργία του μονοπατιού του NF-κΒ, με αποτέλεσμα τη σοβαρή ατοπική δερματίτιδα.

Οι κινάσες Janus (JAKs) είναι μια ομάδα ενδοκυτταροπλασματικών πρωτεϊνών τυροσινικής κινάσης που συνδέονται με το κυτταροπλασματικό τμήμα των διαμεμβρανικών υποδοχέων κυτοκίνης προκειμένου να ρυθμίσουν τη σηματοδότηση. Συμμετέχουν στο μονοπάτι σηματοδότησης JAK-STAT, το οποίο παίζει καθοριστικό ρόλο στην ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού και στη διαδικασία της φλεγμονής. Όταν οι κυτοκίνες συνδέονται με τους υποδοχείς τους στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, σηματοδοτείται η ενεργο-



ποίηση των JAKs, οδηγώντας στη φωσφορυλίωση των μετατροπέων σήματος και των ενεργοποιητών των πρωτεϊνών μεταγραφής (STAT). Οι JAK φωσφορυλιώνουν τα STAT, επιτρέποντας έτσι τον διμερισμό και τη μετατόπισή τους στον πυρήνα. Οι ενεργοποιημένες πρωτεΐνες STAT ενεργοποιούν έπειτα την έκφραση διαφόρων γονιδίων-στόχων που εμπλέκονται στην ανοσολογική απόκριση. Ο NF-κΒ ασκεί θετική παλίνδρομη ρύθμιση στην έκφραση του STAT-5α και των αντίστοιχων μονοπατιών, προωθώντας περαιτέρω την ενεργοποίηση του μονοπατιού JAK-STAT. Αυτή η αλληλεπίδραση συμβάλλει στη διατήρηση και ενίσχυση της φλεγμονής.

Ο μηχανισμός δράσης του baricitinib βασίζεται στην αναστολή της έκφρασης της signature μέσω των μονοπατιών JAK-STAT. Ειδικότερα, το baricitinib δρα αναστέλλοντας τις δράσεις των ιντερφερονών (IFNs) και διαφόρων ιντερλευκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21, IL-13, IL-31 και IL-23. Αυτές οι κυτοκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης και της φλεγμονής μέσω των JAK-STAT μονοπατιών. Επιπλέον, το μο-

νοπάτι JAK-STAT είναι απαραίτητο για τη διαφοροποίηση των T-helper 2 (Th2) κυττάρων, τα οποία εμπλέκονται στην ανοσολογική αντίδραση τύπου 2. Με την αναστολή αυτών των μονοπατιών, το baricitinib μπορεί να μειώσει τη φλεγμονώδη απόκριση και να ρυθμίσει την υπερδραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτή η δράση καθιστά το baricitinib αποτελεσματικό στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας και της εξωδερματικής δυσπλασίας, παρέχοντας ανακούφιση από τα συμπτώματα και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Συνολικά, τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την υπόθεση για τη σύνδεση μεταξύ της ατοπικής δερματίτιδας και της εξωδερματικής δυσπλασίας, υποδεικνύοντας τη σημασία της εξωδυσπλασίας A1 (EDA) στην ανάπτυξη του δέρματος και των εξαρτημάτων του, καθώς και τον κρίσιμο ρόλο της σήμανσης NF-κΒ σε αυτήν τη διαδικασία και τη διαδικασία της φλεγμονής. Είναι απαραίτητη περαιτέρω έρευνα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτών των φαρμάκων σε αυτήν την ειδική ομάδα ασθενών.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia, Michele Callea et al., Review J Int Dent Med Res 2021; 14(2): 785-789 Ectodermal Dysplasia - StatPearls - NCBI Bookshelf, (nih.gov)
2. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE – and Institute of Medicine–based recommendations, Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.009> Published Print: 2024-03 Update policy: [https://doi.org/10.1016/elsevier\\_cm\\_policy](https://doi.org/10.1016/elsevier_cm_policy)
3. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1111/jdv.18345> Published Online: 2022-08-18 Published Print: 2022-09 Update policy: [https://doi.org/10.1002/crossmark\\_policy](https://doi.org/10.1002/crossmark_policy)
4. Li X, Wu X, Elston DM, Zhang J, Zhou C. Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia with c.28delG Mutation in Ectodysplasin A Gene and Severe Atopic Dermatitis Treated Successfully with Tofacitinib. Acta Derm Venereol. 2021 Jan 4;101(1):adv00352. doi: 10.2340/00015555-3693. PMID: 33196100; PMCID: PMC9309845.
5. Role and mechanisms of the NF-κB signaling pathway in various developmental processes, P. Liu et al., Biomedicine & Pharmacotherapy 153 (2022) 113513
6. Provoking Rheumatoid Arthritis by Microorganisms and Viruses, Arleevskaya et al. Microbial Immunology Volume 7 - 2016 | <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01296>
7. Malik, A.M.; Tupchong, S.; Huang, S.; Are, A.; Hsu, S.; Motaparthi, K. An Updated Review of Pemphigus Diseases. Medicina 2021, 57, 1080. <https://doi.org/10.3390/medicina57101080>
8. Roskoski R Jr. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. Pharmacol Res. 2016 Sep;111:784-803. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.038. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27473820.
9. Modi, B.P., Del Bel, K.L., Lin, S. et al. Exome sequencing enables diagnosis of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia in patient with eosinophilic esophagitis and severe atopy. Allergy Asthma Clin Immunol 17, 9 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00510-z>
10. John J. O’Shea, Massimo Gadina, Richard M. Siegel,9- Cytokines and Cytokine Receptors, Editor(s): Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, William T. Shearer, Harry W. Schroeder, Anthony J. Frew, Cornelia M. Weyand, Clinical Immunology (Fifth Edition), Elsevier, 2019, Pages 127-155. e1, ISBN 9780702068966, <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00009-0>
11. Ahmad SF, Ansari MA, Zoheir KM, Bakheet SA, Korashy HM, Nadeem A, Ashour AE, Attia SM. Regulation of TNF-α and NF-κB activation through the JAK/STAT signaling pathway downstream of histamine 4 receptor in a rat model of LPS-induced joint inflammation. Immunobiology. 2015 Jul;220(7):889-98. doi: 10.1016/j.imbio.2015.01.008. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25666529.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Ερασμία Αδάμου

email: eriadamou@gmail.com