



Η προσφορά της χορήγησης των ανασταλτών (αναστολέων) των Janus κινασών στην αντιμετώπιση της Δερματομυοσίτιδας/Πολυμυοσίτιδας των ενηλίκων

Αικατερίνη Τσιόγκα¹, Ελισάβετ Τσιόγκα², Νικόλαος Γαλανόπουλος³

¹Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Επιστημονική Συνεργάτης Νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός, Αθήνα

²Ιατρός σε αναμονή για Δερματολογία-Αφροδισιολογία

³τ. Συντονιστής Διευθυντής Ρευματολογίας Εθνικού Συστήματος Υγείας

The role of Janus Kinase inhibitors in the treatment of adult patients with dermatomyositis/polymyositis

Aikaterini Tsiogka¹, Elisavet Tsiogka², Nikolaos Galanopoulos³

¹Dermatologist, Clinical research Associate, Andreas Syggros Hospital, Athens, Greece

²Medical Doctor

³Consultant of Rheumatology, National Health System, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε σημαντικό αριθμό μελετών διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης ανασταλτών (αναστολέων) των Janus κινασών [Janus Kinase Inhibitors (JAKIs)] στην αντιμετώπιση ασθενών με Δερματομυοσίτιδα/Πολυμυοσίτιδα (ΔΜ/ΠΜ) σχετικά με την προσβολή του δέρματος, των μυών, του αναπνευστικού και άλλων συστημάτων σε συνδυασμό με μείωση των επιπέδων των μυϊκών ενζύμων ορού. Ιδιαίτερα σημαντική η προσφορά τους στους ασθενείς με ΔΜ/ΠΜ ανθεκτική στη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (με ή χωρίς πλασμαφαίρεση ή χορήγηση ενδοφλέβια ανοσοσφαιρινών) καθώς και σε παρόμοιους ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια (με σοβαρή δυσμενή επίδραση στην εξέλιξη της νόσου). Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Ανασταλτές (αναστολείς) των Janus κινασών, Δερματομυοσίτιδα, Πολυμυοσίτιδα

Στη μνήμη του Γιώργου Κοντοχριστόπουλου

ABSTRACT

By a big number of studies have been reported an important beneficial effect of the treatment with Janus Kinase Inhibitors (JAKIs) in patients with Dermatomyositis/Polymyositis (DM/PM) in terms of skin, muscle, lung and other organs and systems involvement, in combination with an important decrease of muscle enzymes levels in serum. This beneficial result is most important in DM/PM resistant in immunosuppressive treatment (with or without plasmapheresis and IV immunoglobulins infusions), as well as in patients with Interstitial Lung Disease. Have not been reported serious adverse events.

KEYWORDS: Dermatomyositis, Polymyositis, Janus Kinase Inhibitors

In memoriam George Kontochristopoulos



Η Δερματομυοσίτιδα (ΔΜ) και η Πολυμυοσίτιδα (ΠΜ) αναφέρονται συνήθως μαζί (ΔΜ/ΠΜ) γιατί εμφανίζουν μεγάλο αριθμό από κοινές εκδηλώσεις καθώς και ευρήματα από τον εργαστηριακό έλεγχο. Ανάγκη ωστόσο να αναφερθεί ότι στη ΔΜ παρατηρούνται δερματικές εκδηλώσεις που δεν παρατηρούνται στη ΠΜ, ενώ περιγράφεται μορφή ΔΜ χωρίς μυϊκές εκδηλώσεις (κλινικά αμυοπαθητική ΔΜ) καθώς και μορφή ΔΜ χωρίς δερματίτιδα (Dermatomyositis Sine Dermatitis) με εκδηλώσεις ωστόσο από τους μυς και τα συστήματα. Η ΔΜ/ΠΜ μπορεί να εκφραστεί με σημαντικό αριθμό κλινικών εκδηλώσεων από συστήματα και όργανα όπως από προσβολή του δέρματος, των σκελετικών μυών, του πεπτικού σωλήνα, του αναπνευστικού, του νευρικού, του καρδιαγγειακού συστήματος, κ.ά. Παρατίθεται επιγραμματικά σημαντικές κλινικές της εκδηλώσεις καθώς και ευρήματα από τον εργαστηριακό έλεγχο.^{1,2}

Εκδηλώσεις από το δέρμα όπως:

- *Ερύθημα ηλιοτροπίου* με ερυθηματώδες ή πορφυρού χρώματος ερύθημα στην περικογχική περιοχή που πιθανόν να συνοδεύεται από οίδημα βλεφάρων.
- *Ερύθημα προσώπου και εξάνθημα τριχωτού κεφαλιού.*
- *Βλατίδες Gottron* με πορφυρού χρώματος βλατίδες στο δέρμα της ραχιαίας επιφάνειας των μετακαρποφαλαγγικών και εγγύς φαλαγγικών αρθρώσεων των άκρων χεριών, συμμετρικά.
- *Φωτοευαίσθητο ποικιλόδερμα* με μελάγχρωση ή υπομελάγχρωση περιοχών του δέρματος, κυρίως αυτών που εκτίθενται στο ηλιακό φως.
- *Γενικευμένο ερυθρόδερμα.*
- *Ασβέστωση του υποδορίου ιστού του δέρματος* (calcinosis cutis).
- *Σπανιότερες δερματικές εκδηλώσεις* όπως αγγειίτιδα δέρματος, ομαλός λειχήνας (lichen planus), ιδιαίτερα λευκή απόχρωση του δέρματος που θυμίζει πορσελάνη, υπερκεράτωση, κ.ά.

Εκδηλώσεις από τους μυς όπως μυαλγίες και μυϊκή αδυναμία, πρώτιστα στις εγγύς (σπανιότερα στις άπω) μυϊκές ομάδες όπως στους μυς της ωμικής και πυελικής ζώνης, κατά τρόπο συμμετρικό. Σε σοβαρή και χρόνια μυϊκή αδυναμία μπορεί να παρατηρηθεί μυϊκή ατροφία.

Από το πνευμονικό παρέγχυμα διάμεση πνευμονοπάθεια (Interstitial Lung Disease: ILD).

Εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα όπως περικαρδίτιδα, διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, στεφανιαία νόσο, διαταραχή της καρδιακής αγωγής, κ.ά.

Σημαντικά ευρήματα από τον *εργαστηριακό έλεγχο* όπως: Αύξηση των επιπέδων ενός τουλάχιστον από τα μυϊκά ένζυμα όπως της κρεατινικής φωσφοκινάσης (ΚΦΚ), της αλδολάσης, της γαλακτικής δεϋδρογενάσης [lactate dehydrogenase (LD)], της ασπαρτικής [aspartate aminotransferase (AST)] και της αλανινικής αμινοτρασφεράσης [alanine aminotransferase (ALT)] ορού.

Ανίχνευση αντισωμάτων που διακρίνονται σε:

- Μη ειδικά αντισώματα όπως τα αντιτυρηνικά αντισώματα (ANA), τα αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA), τα anti-Ro SSA και anti-La (SSB), τα αντιμιτοχονδριακά (AMA) αντισώματα, κ.ά.
- Ειδικά αντισώματα στα οποία ανήκουν η ομάδα των συνδεόμενων με μυοσίτιδα [myositis-associated (MAAs)] αντισωμάτων καθώς και η ομάδα των ειδικών-μυοσίτιδας αντισωμάτων [myositis-specific antibodies (MSAs)]. Τα MSAs όπως κατά συστατικών του συμπλέγματος ανασύστασης του νουκλεοσώματος [components of a nucleosome remodeling complex (anti-Mi-2)], κατά ενός μακρομοριακού συμπλέγματος που συμμετέχει στην διαδικασία διάσπασης του RNA (RNA degradation) (anti-PM/ScI), κατά της ριβονουκλεοπρωτεΐνης αναγνώρισης σήματος [anti-signal recognition particle (anti-SRP)] και αντισώματα κατά της συνθετάσης [antisynthetase antibodies (anti-ARS)].

Στη *φαρμακευτική θεραπεία* της ΔΜ/ΠΜ χρησιμοποιείται μεγάλος αριθμός φαρμάκων όπως κορτικοστεροειδών (τοπικά και συστηματικά), ανοσοκατασταλτικά (Αζαθειοπρίνη, Μεθοτρεξάτη, Κυκλοσπορίνη, Μυκοφαινολικό μοφετίλιο, Κυκλοφωσφαμίδη), Ενδοφλέβια χορήγηση υπερανόσου γ-σφαιρίνης, Βιολογική θεραπεία [όπως αναστολέα της ιντερλευκίνης-1α, αναστολείς της δράσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (θεραπείας anti-TNFα), Rituximab, κ.ά.] και περισσότερο πρόσφατα οι ανασταλτές (αναστολείς) των Janus κινασών [Janus Kinase Inhibitors (JAKIs)]. Σε χρήση, προς το παρόν, βρίσκεται μεγάλος αριθμός από τα φάρμακα αυτά όπως abrocitinib, baricitinib, delgocitinib, fedratinib, filgotinib, oclacitinib, pacritinib, peficitinib, ruxolitinib, tofacitinib και upadacitinib.

Οι ανασταλτές (αναστολείς) των Janus κινασών [Janus Kinase Inhibitors (JAKIs)] χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση μεγάλου αριθμού παθολογικών καταστάσεων όπως ρευματικών, δερματικών και άλλων παθήσεων. Προκειμένου για τις ρευματικές παθήσεις σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, συστηματικό προοδευτικό σκληρόδερμα, πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren, συστηματικές αγ-

γείτιδες, δερματομυοσίτιδα/πολυμυοσίτιδα (ΔΜ/ΠΜ) με την οποία θα ασχοληθούμε, κ.ά.³⁻⁶ Σε παθήσεις του δέρματος σε γυροειδή αλωπεκία (alopecia areata), ψωρίαση, ατοπική δερματίτιδα, δερματομυοσίτιδα, οζώδη πολυαρτηρίτιδα που περιορίζεται στο δέρμα, ανθεκτική στη θεραπεία αλωπεκία του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου, κ.ά.⁷⁻¹³

Ανάγκη ωστόσο να επισημάνουμε την πιθανότητα η χορήγησή τους να συνοδεύεται από ανεπιθύμητες εκδηλώσεις όπως ακμή και άλλες δερματικές εκδηλώσεις, πονοκέφαλο, εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό ή ουροποιογεννητικό ή καρδιαγγειακό και άλλα συστήματα καθώς και λοιμώξεις όπως το αναπνευστικό σύστημα, κ.ά. Πιθανόν επίσης να συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης, τρανσιμινασών, κρεατινικής φωσφοκινάσης, χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων ορού καθώς και μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων του περιφερικού αίματος.¹⁴⁻¹⁸

Οι Janus κινάσες (JAKs) ανήκουν στην οικογένεια των κινασών της τυροκινάσης. Συνδέονται με ενδοκυττάρους (intracellular domains) υποδοχείς κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων (όπως αυτών που ενισχύουν την ίνωση)¹⁹⁻²¹ και φωσφορυλιώνονται οδηγώντας σε ενεργοποίηση των μόρια μετατροπείς ενδοκυττάρου σήματος και ενεργοποιητές μεταγραφής [signal transducers and activators of transcription (STATs)], Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε τροποποίηση καταρρακτών αγωγής ενδοκυττάρου σήματος (signaling cascades) που συμμετέχουν στην παραγωγή κυτταροκινών και χημοκινών, στην αιμοποίηση και στην φυσική και επίκτητη ανοσία (innate και acquired immunity).^{19,20}

Οι ανασταλτές/αναστολείς τους [JAK inhibitors (JAKIs)], καταστέλλουν την παραγωγή φλεγμογόνων (που προάγουν/ενισχύουν τη φλεγμονή) κυτταροκινών και παραγόντων που προάγουν την ίνωση συμμετέχοντας στην παθογένεια της ΔΜ/ΠΜ καθώς και την παραγωγή ιντερφερόνης-γ [interferon-γ (IFN-γ)] η οποία συμμετέχει σημαντικά στην διάμεση πνευμονοπάθεια των ασθενών με ΔΜ/ΠΜ.²²⁻²⁸

Η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση ασχολείται με το ρόλο των JAKIs στη θεραπεία ασθενών με ΔΜ/ΠΜ στηριζόμενη στην πληροφορία από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed μέχρι τον Οκτώβριο του 2024.

Η χορήγηση των JAKIs σε ασθενείς με ΔΜ/ΠΜ συνοδεύτηκε από σημαντική ευνοϊκή επίδραση σχετικά με εκδηλώσεις από το δέρμα (και του υποδορίου του ιστού όπως σε ασβέτωσή του), τους μυς, το αναπνευστικό (όπως στη διάμεση πνευμονοπάθεια) και άλλα συστήματα, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις.²⁹⁻⁵⁷

Οι Julie J Paik και συν (2023) στη συστηματική τους ανασκόπηση και μετα-ανάλυση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, and Dimensions μέχρι τον Αύγουστο του 2021 καθώς και των δημοσιευθέντων περιλήψεων των ACR, EULAR, Paediatric Rheumatology European Society, Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology, and Pan-American League of Rheumatology Associations τη χρονική περίοδο 2012-2021, ασχολήθηκαν με την επίδραση της χορήγησης JAKIs στην αντιμετώπιση ασθενών με ΔΜ (σε 48 δημοσιεύσεις). Η εκτίμηση της επίδρασης αυτής αξιολογήθηκε με τη χρήση Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI) activity score (κλίμακα 0-1000), total improvement score (TIS), individual core set measures (CSMs) του TIS ως manual muscle testing (MMT-8 και κλίμακα 0-150, αντίστοιχα) (29). Διαπίστωσαν ευνοϊκή επίδραση σχετικά με:

- Τις *δερματικές εκδηλώσεις* όπως ερύθημα, εξάνθημα ηλιοτροπίου ή βλατίδων Gottron.^{8,13,19-28}
- Τις *μυϊκές εκδηλώσεις* με υποχώρηση της μυϊκής αδυναμίας και βελτίωση της μυϊκής ισχύος σε συνδυασμό με μείωση του οιδήματος στη μαγνητική τομογραφία μυών.^{12,13,20}
- Τη *διάμεση πνευμονοπάθεια* σε ασθενείς με ΔΜ (στην πλειονότητά τους με ανίχνευση anti-MDA5 αντισωμάτων, ανθεκτικούς στη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας) στους οποίους η χορήγηση πρώτιστα tofacitinib οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της εξέλιξης με μείωση της θνησιμότητας σε συνδυασμό με βελτίωση των τιμών των δοκιμασιών της πνευμονικής λειτουργίας (FVC%, DLCO%).^{14,23,33,38,41-43}
- Την *ασβέτωση του υποδορίου ιστού του δέρματος* με σημαντική βελτίωση κλινικά και ακτινογραφικά.^{13,22-24}
- Τις *αρθραλγίες* με υποχώρηση στο σύνολο των ασθενών με ΔΜ.^{12,23,30,32,34,36,37,40}
- Τα *επίπεδα των μυϊκών ενζύμων* (κρεατινικής φωσφοκινάσης και αλδολάσης) ορού στο σύνολο των ασθενών με ΔΜ.^{46,48,50,52}

Ιδιαίτερη σημασία έχει η ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης JAKIs σε ασθενείς με ΔΜ/ΠΜ ανθεκτική στη θεραπεία (σε συνδυασμό δύο ή περισσότερων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και κορτικοστεροειδή με ή χωρίς την ΕΦ χορήγηση ανοσοσφαιρινών ή πλασμαφαίρεση).^{33-35,58-60}

- Οι Aliza Paudyal και συν-2021 στη συστηματική τους ανασκόπηση σε 54 ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία (σε συνδυασμό δύο ή περισσότερων



ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και κορτικοστεροειδή με ή χωρίς την ΕΦ χορήγηση ανοσοσφαιρινών) ΔΜ, διαπίστωσαν ευνοϊκή επίδραση των JAKIs σχετικά με τις δερματικές εκδηλώσεις και τη μυϊκή ισχύ.³³

- Οι Chenhang Ma και συν-2024 στη συστηματική τους μετα-ανάλυση (σε 4 βάσεις δεδομένων μέχρι τον Απρίλιο του 2023, σε 7 δημοσιεύσεις με 91 ασθενείς με ΔΜ/ΠΜ) διαπίστωσαν ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης JAKIs σχετικά με τις δερματικές εκδηλώσεις, τη μυϊκή ισχύ [με τη χρήση Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI) και Manual Muscle Testing (MMT) και τα επίπεδα της κρεατινικής φωσφοκινάσης ορού, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις.³⁵
- Οι L Corbella-Bagot και συν-2024 ανέφεραν 14 ασθενείς με ΔΜ ανθεκτικής στη θεραπεία με προσβολή της λειτουργίας συστημάτων, στους οποίους η χορήγηση tofacitinib και baricitinib οδήγησε σε σημαντική ευνοϊκή επίδραση στις εκδηλώσεις από το δέρμα [76% μείωση της τιμής των σκορ Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI)], των μυών (με πλήρη υποχώρηση στο 64% των ασθενών) και άλλων συστημάτων.⁵⁸
- Οι Xin Huang και συν-2024 περιέγραψαν την περίπτωση γυναίκας 35 ετών με ΔΜ ανθεκτική στη θεραπεία στην οποία η χορήγηση Upadacitinib (30 mg την ημέρα) οδήγησε σε υποχώρηση των δερματικών της εκδηλώσεων (ερύθημα ηλιοτροπίου, οίδημα βλεφάρων, ερύθημα τριχωτού κεφαλιού και αυχένα) χωρίς ανεπιθύμητες εκδηλώσεις.⁵⁹
- Οι Masami Yamazoe και συν-2024 περιέγραψαν την περίπτωση άνδρος 36 ετών με ΔΜ με βλατίδες Gotttron σε συνδυασμό με ταχείας εξέλιξης διάμεσης πνευμονοπάθειας, ανθεκτικής στη χορήγηση Tacrolimus και πλασμαφαίρεση στον οποίον η χορήγηση tofacitinib οδήγησε σε σημαντική ανταπόκριση.⁶⁰
- Οι Yui Imai και συν-2024 περιέγραψαν την περίπτωση άνδρος 52 ετών με ΔΜ με ταχείας εξέλιξης διάμεσης πνευμονοπάθειας, ανθεκτικής στη χορήγηση ΕΦ ώσεων κορτικοστεροειδών, κυκλοφωσφαμίδης, tacrolimus και πλασμαφαίρεση, στον οποίον η χορήγηση tofacitinib οδήγησε σε σημαντική ευνοϊκή ανταπόκριση.⁶¹

Ιδιαίτερη σημασία έχει επίσης η ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης JAKIs σε ασθενείς ΔΜ και διάμεση πνευμονοπάθεια σε συνδυασμό με την ανίχνευση

anti-MDA5 (Anti-melanoma differentiation-associated protein 5) αντισωμάτων.^{30,31,36,62-67} Να επισημάνουμε ότι η ανίχνευσή τους στους ασθενείς με ΔΜ (anti-MDA5-DM) σχετίζεται με τη συχνότερη ανάπτυξη δερματικών όπως εξελκώσεων του δέρματος και μυϊκών εκδηλώσεων, προσβολή της νεφρικής λειτουργίας καθώς και ταχείας εξέλιξης διάμεσης πνευμονοπάθειας που συνοδεύονται από δυσμενή πρόγνωση.¹

- Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Yanhong Wang και συν-2024 σε 148 ασθενείς με ΔΜ από τους οποίους οι 58 με την ανίχνευση anti-MDA5 αντισωμάτων και διάμεση πνευμονοπάθεια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με tofacitinib και συγκρίθηκαν με 90 παρόμοιους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν στη θεραπεία αυτή, διαπίστωσαν ευνοϊκή επίδραση σχετικά με τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία [pooled risk ratio (RR) for all-cause mortality = 0,61]. Αυτό χωρίς αύξηση του κινδύνου λοιμώξεων.³¹
- Οι Hiroaki Harada και συν-2024 περιέγραψαν περιπτώσεις ασθενών με ΔΜ και διάμεση πνευμονοπάθεια σε συνδυασμό με την ανίχνευση anti-MDA5 αντισωμάτων στους οποίους η χορήγηση Baricitinib συνοδεύτηκε από ευνοϊκή επίδραση.³⁰
- Οι Shanshan Li και συν-2023 σε 47 ασθενείς με anti-MDA5-DM διαπίστωσαν ότι η χορήγηση tofacitinib σχετίστηκε με σημαντική βελτίωση της κατάστασής τους σε ποσοστό 59,6%.⁶⁵

Παραθέτουμε επιγραμματικά μικρό αριθμό περιπτώσεων ασθενών με ΔΜ/ΠΜ και ικανοποιητική ανταπόκριση στη χορήγηση JAKIs.

- Οι Sarah Wendel και συν-2019 περιέγραψαν δυο ασθενείς με ΔΜ και ταχείας εξέλιξης υποδόριες αβεστώσεις δέρματος που η χορήγηση tofacitinib οδήγησε σε υποχώρησή τους (που διατηρήθηκε στη διάρκεια των 52 μηνών παρακολούθησης) καθώς και σε υποχώρηση της ιδιαίτερα σοβαρής διάμεσης πνευμονοπάθειας (οξεία οργανοειδής πνευμονία και ίνωση του πνευμονικού παρεγχύματος), χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις.⁴³
- Οι Kazuhiro Kurasawa και συν-2018 περιέγραψαν 5 ασθενείς με ΔΜ και διάμεση πνευμονοπάθεια με την απεικόνιση περιοχών "θαμπής υάλου" στους πνεύμονες στην υψηλής διακριτικής ικανότητας υπολογιστική τομογραφία θώρακα χωρίς ανταπόκριση στη χορήγηση υψηλής δοσολογίας κορτικοστεροειδών συστηματικά σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Η προσθήκη Tofacitinib οδήγησε σε 3 από αυτούς σε σχετική ικανοποιητική ανταπόκριση. Οι υπόλοιποι δύο ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν και απεβίωσαν.⁴⁴

- Οι Yuichi Ishikawa και συν-2020 περιέγραψαν την περίπτωση γυναίκας 57 ετών με κλινικά αμυοπαθητική ΔΜ και διάμεση πνευμονοπάθεια (με παθολογικά ευρήματα στην υπολογιστική τομογραφία πνευμόνων) χωρίς ανταπόκριση στη χορήγηση πρεδνιζολόνης, tacrolimus και κυκλοφωσφαμίδης. Η χορήγηση Tofacitinib και πρεδνιζολόνης (0,5 mg/kg την ημέρα) οδήγησε σε βελτίωση των δερματικών εκδηλώσεων και της διάμεσης πνευμονοπάθειας σε συνδυασμό με υποχώρηση των απεικονιστικών ευρημάτων. Σε επανεκτίμηση ένα έτος αργότερα διαπιστώθηκε διατήρηση της ικανοποιητικής θεραπευτικής ανταπόκρισης που επέτρεψε τη προοδευτική σημαντική μείωση της δοσολογίας της πρεδνιζολόνης.⁴⁸
- Οι Rochelle Castillo και Jemima Albayda-2022 περιέγραψαν την περίπτωση γυναίκας 30 ετών με ΔΜ σε συνδυασμό με καθολική αλωπεκία (alopecia universalis), στην οποία η χορήγηση tofacitinib

οδήγησε στην υποχώρηση των εκδηλώσεων της ΔΜ και της αλωπεκίας.⁵⁷

Συμπερασματικά σε σημαντικό αριθμό μελετών διαπιστώθηκε ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης ανασταλτών (αναστολέων) των Janus κινασών [Janus Kinase Inhibitors (JAKIs)] στην αντιμετώπιση ασθενών με Δερματομυοσίτιδα/Πολυμυοσίτιδα (ΔΜ/ΠΜ) σχετικά με την προσβολή του δέρματος, των μυών, του αναπνευστικού και άλλων συστημάτων σε συνδυασμό με μείωση των επιπέδων των μυϊκών ενζύμων ορού. Ιδιαίτερα σημαντική η προσφορά τους στους ασθενείς με ΔΜ/ΠΜ ανθεκτική στη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (με ή χωρίς πλάσμαφαίρεση ή χορήγηση ενδοφλέβια ανοσοσφαιρινών) καθώς και σε παρόμοιους ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια (με σοβαρή δυσμενή επίδραση στην εξέλιξη της νόσου). Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γαλανόπουλος Νικόλαος. Φλεγμονώδεις Μυοπάθειες, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2023, Κλινική Εικόνα σελ.3-21, Εργαστηριακός Έλεγχος σελ. 22-25, κλινικά αμυοπαθητική ΔΜ σελ. 207-220, ΔΜ χωρίς δερματίτιδα σελ.205-206, συσχετίσεις της ανίχνευσης αντισωμάτων με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους σελ.60-72, anti-MDA5 αντισώματα σελ.64, Αντιμετώπιση σελ. 81-125.
2. Γαλανόπουλος Νικόλαος. Ρευματικές Παθήσεις στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2023, σελ. 59-63.
3. Maurizio Benucci, Pamela Bernardini, Carmela Coccia, et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2023 Apr;22(4):103276. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103276.
4. Hanxiao You, Dong Xu, Jiuliang Zhao, et al. JAK Inhibitors: Prospects in Connective Tissue Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Dec;59(3):334-351. doi: 10.1007/s12016-020-08786-6.
5. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 Mar;18(3):133-145. doi: 10.1038/s41584-021-00726-8.
6. Maeshima K, Shibata H. Efficacy of JAK 1/2 inhibition in the treatment of diffuse non-scarring alopecia due to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2020 May;79(5):674-675. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216571.
7. A Cinats, E Heck, L Robertson. Janus Kinase Inhibitors: A Review of Their Emerging Applications in Dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2018 May;23(3):5-9.
8. Ting Yan, Ting Wang, Mei Tang, Nan Liu. Comparative efficacy and safety of JAK inhibitors in the treatment of moderate-to-severe alopecia areata: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2024 Apr 10;15:1372810. doi: 10.3389/fphar.2024.1372810.
9. Farnam Barati Sedeh, Thorunn Elísabet Michaelsdóttir, Mattias Arvid Simon. Comparative Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors Used in Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2023 Jan 25;103:adv00855. doi: 10.2340/actadv.103.4536.
10. Athanasios J Stefanis. Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Alopecia Areata. *Prague Med Rep.* 2023;124(1):5-15. doi: 10.14712/23362936.2023.1.
11. Mojahed M K Shalabi, Benjamin Garcia, Kendall Coleman, et al. Janus Kinase and Tyrosine Kinase Inhibitors in Dermatology: A Review of Their Utilization, Safety Profile and Future Applications. *Skin Therapy Lett.* 2022 Jan;27(1):4-9.
12. Renee D Houghton, Samantha M Herbert, Antonio Ji-Xu, et al. Janus kinase inhibitors for alopecia areata: A narrative review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2023 Nov-Dec;89(6):799-806. doi: 10.25259/IJDVL_1093_2022.
13. Roy D, Sathyanarayana VA, Nagaraju B, Rao VKR. Tofacitinib as monotherapy in cutaneous polyarteritis nodosa: a case series. *Rheumatol Adv Pract.* 2023 Jun 9;7(2):rkad049. doi: 10.1093/rap/rkad049.
14. Jeremy Martinez, Cyriac Manjaly, Priya Manjaly, et al. Janus Kinase Inhibitors and Adverse Events of Acne: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Dermatol.* 2023 Dec 1;159(12):1339-1345. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.3830.
15. Eduardo Mysler, Gerd R Burmester, Christopher D Saffore, et al. Safety of Upadacitinib in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Systematic Literature Review of Indirect and Direct Treatment Comparisons of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther.* 2024



- Feb;41(2):567-597. doi: 10.1007/s12325-023-02732-6.
16. Andrea Sechi, Junhyuk Song, Massimo Dell'Antonia, et al. Adverse events in patients treated with Jak-inhibitors for alopecia areata: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Apr 4. doi: 10.1111/jdv.19090.
 17. Małgorzata Papierzewska, Anna Waśkiel-Burnat, Lidia Rudnicka, et al. Safety of Janus Kinase inhibitors in Patients with Alopecia Areata: A Systematic Review. *Clin Drug Investig*. 2023 May;43(5):325-334. doi: 10.1007/s40261-023-01260-z
 18. Lingmei Huang, Danjie Zhao, Haixia Lin, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Sep 20;103(38):e39826. doi: 10.1097/MD.00000000000039826.
 19. O'Shea J., Holland S., Staudt L. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Eng J Med* 368: 161–170.
 20. Tanaka Y., Yamaoka K. JAK inhibitor for treating rheumatoid arthritis: from basic to clinical. *Mod Rheumatol* 23: 415–424.
 21. Scott L. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *Drugs* 73: 857–874.
 22. Wang K, Zhao J, Chen Z, et al. CD4+CXCR4+ T cells as a novel prognostic biomarker in patients with idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:511–21.
 23. Ishikawa Y, Iwata S, Hanami K, et al. Relevance of interferon-gamma in pathogenesis of life-threatening rapidly progressive interstitial lung disease in patients with dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2018;20:240.
 24. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, et al. The JAK inhibitor, tofacitinib, reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2192–8.
 25. Leandro Ladislau, Xavier Suárez-Calvet, Ségolène Toquet, et al. JAK inhibitor improves type I interferon induced damage: proof of concept in dermatomyositis. *Brain*. 2018 Jun 1;141(6):1609-1621. doi: 10.1093/brain/awy105.
 26. Hornung T, Janzen V, Wenzel J, et al. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. *N Engl J Med* 2014;371:2537-8.
 27. Labrador-Horrillo M, Martínez MA, Selva-O'Callaghan A, et al. Anti-TIF1γ antibodies (anti-p155) in adult patients with dermatomyositis: comparison of different diagnostic assays. *Ann Rheum Dis* 2012;71:993-6.
 28. Pattison MJ, Mackenzie KF, Arthur JS. Inhibition of JAKs in macrophages increases lipopolysaccharide-induced cytokine production by blocking IL-10-mediated feedback. *J Immunol* 2012;189:2784-92.
 29. Julie J Paik, Greg Lubin, Austin Gromatzky, et al. Use of Janus kinase inhibitors in dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Mar;41(2):348-358. doi: 10.55563/clinexprheumatol/hxin60.
 30. Hiroaki Harada, Hirofumi Shoda, Haruka Tsuchiya, et al. Baricitinib for anti-melanoma differentiation-associated protein 5 antibody-positive dermatomyositis-associated interstitial lung disease: a case series and literature review on Janus kinase inhibitors for the disease. *Rheumatol Int*. 2024 May;44(5):961-971. doi: 10.1007/s00296-024-05551-2.
 31. Yanhong Wang, Ruyi Zou, Jie Wei, et al. The efficacy and safety of tofacitinib in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody positive dermatomyositis associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2024 Jan-Dec;18:17534666241294000. doi: 10.1177/17534666241294000.
 32. Kurtzman DJ, Wright NA, Lin J, et al. Tofacitinib citrate for refractory cutaneous dermatomyositis: an alternative treatment. *JAMA Dermatol* 2016. 152(8): 944–5. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0866..
 33. Aliza Paudyal, Ming Zheng, Ling Lyu, et al. JAK-inhibitors for dermatomyositis: A concise literature review. *Dermatol Ther*. 2021 May;34(3):e14939. doi: 10.1111/dth.14939.
 34. Sood S, Sriranganathan A, Georgakopoulos JR, et al. Janus Kinase Inhibitor Treatment Outcomes in Cutaneous Dermatomyositis: A-5. An Evidence-Based Review. *J Cutan Med Surg*. 2023 Nov;27(6):659-660. doi: 10.1177/12034754231194575.
 35. Chenhang Ma, Mengyao Liu, Yang Cheng, et al. Therapeutic efficacy and safety of JAK inhibitors in treating polymyositis/dermatomyositis: a single-arm systemic meta-analysis. *Front Immunol*. 2024 Mar 21;15:1382728. doi: 10.3389/fimmu.2024.1382728.
 36. Linan-Barroso JM, Gonzalez-Estrada A, García-Morillo JS. Therapy-resistant dermatomyositis with extensive 'lumbar belt' calcinosis. *BMJ Case Rep*. 2022 May 18;15(5):e249110. doi: 10.1136/bcr-2022-249110.
 37. Hosokawa Y, Oiwa H. A Case of Refractory Interstitial Lung Disease in Anti-MDA5-Positive Dermatomyositis That Improved After Switching to Tofacitinib. *J Clin Rheumatol*. 2020 Nov 24. doi: 10.1097/RHU.0000000000001645.
 38. Crespo Cruz A, Del Boz J, Romero Gómez C. Good Response to Tofacitinib in Refractory Amyopathic Dermatomyositis. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021 Apr;112(4):374-376. doi: 10.1016/j.ad.2019.07.016.
 39. Shneyderman M, Ahlawat S, Christopher-Stine L, Paik JJ. Calcinosis in refractory dermatomyositis improves with tofacitinib monotherapy: a case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 7;keab421. doi: 10.1093/rheumatology/keab421.
 40. Ayuko Takatani, Tomohiro Koga, Yuya Fujita, et al. Efficacy of tofacitinib for slowly progressive interstitial lung disease in a patient with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108451. doi: 10.1016/j.clim.2020.108451.
 41. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Tofacitinib in interstitial lung disease complicated with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: A literature review. *Mod Rheumatol*. 2021 Apr 15:1-7. doi: 10.1080/14397595.2021.1906505.
 42. Navarro-Navarro I, Jiménez-Gallo D, Rodríguez-Mateos ME, et al. Treatment of refractory anti-NXP2 and anti-TIF1γ dermatomyositis with tofacitinib. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021 Mar;19(3):443-447. doi: 10.1111/ddg.14276.
 43. Sarah Wendel, Nils Venhoff, Bjoern C Frye. Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary

- involvement in dermatomyositis with the Janus-Kinase inhibitor tofacitinib - A report of two cases. *J Autoimmun.* 2019 Jun;100:131-136. doi: 10.1016/j.jaut.2019.03.003.
44. Kazuhiro Kurasawa, Satoko Arai, Yumeko Namiki, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Dec 1;57(12):2114-2119. doi: 10.1093/rheumatology/key188.
 45. Shneyderman M, Ahlwat S, Christopher-Stine L, Paik JJ. Calcinosis in refractory dermatomyositis improves with tofacitinib monotherapy: a case series. *Rheumatology (Oxford).* 2021 May 7;keab421. doi: 10.1093/rheumatology/keab421.
 46. Matthew Shneyderman, Shivani Ahlwat, Lisa Christopher-Stine, Julie J Paik. Calcinosis in refractory dermatomyositis improves with tofacitinib monotherapy: a case series. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Nov 3;60(11):e387-e388. doi: 10.1093/rheumatology/keab421.
 47. Sarah Wendel, Nils Venhoff, Bjoern C Frye, et al. Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-Kinase inhibitor tofacitinib - A report of two cases. *J Autoimmun.* 2019 Jun;100:131-136. doi: 10.1016/j.jaut.2019.03.003.
 48. Yuichi Ishikawa, Tadamichi Kasuya, Michio Fujiwara, Yasuhiko Kita. Tofacitinib for recurrence of antimelanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis after remission: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 11;99(37):e21943. doi: 10.1097/MD.00000000000021943.
 49. Min MS, Alsarheed A, Kassamali B, et al. Tofacitinib as treatment for refractory dermatomyositis: A retrospective study from 2 academic medical centers. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Feb;86(2):423-425. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.003
 50. Delvino P, Bartoletti A, Monti S, et al. Successful treatment with baricitinib in a patient with refractory cutaneous dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Dec 1;59(12):e125-e127. doi: 10.1093/rheumatology/keaa184.
 51. Paolo Delvino, Alice Bartoletti, Sara Monti, et al. Successful treatment with baricitinib in a patient with refractory cutaneous dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Dec 1;59(12):e125-e127. doi: 10.1093/rheumatology/keaa184.
 52. Zhao Q, Zhu Z, Fu Q, et al. Baricitinib for the treatment of cutaneous dermatomyositis: A prospective, open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Aug 20;S0190-9622(22)02549-X. doi: 10.1016/j.jaad.2022.08.025.
 53. Riggle K, Patel A, Aggarwal R. Treatment of refractory dermatomyositis with tofacitinib. *Ann Rheum Dis.* 2020.79(suppl 1):1596.
 54. Julie J Paik, Greg Lubin, Austin Gromatzky, et al. Use of Janus kinase inhibitors in dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Jun 28. doi: 10.55563/clinexprheumatol/hxin60.
 55. Aliza Paudyal, Ming Zheng, Ling Lyu, et al. JAK-inhibitors for dermatomyositis: A concise literature review. *Dermatol Ther.* 2021 Mar 13;e14939. doi: 10.1111/dth.14939.
 56. Hornung T, Janzen V, Wenzel J, et al. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. *N Engl J Med.* 2014;371:2537-2538.
 57. Rochelle Castillo, Jemima Albayda. Refractory alopecia universalis associated with dermatomyositis successfully treated with tofacitinib. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2022 Jun 24;6(2):199-202. doi: 10.1093/mrcr/rxac012.
 58. L Corbella-Bagot, X Bosch-Amate, E Gimeno-Ribes, et al. JAK inhibitors in refractory dermatomyositis: A case series. *Australas J Dermatol.* 2024 Jun 18. doi: 10.1111/ajd.14335.
 59. Xin Huang, Guiying Zhang, Shuaihantian Luo. A case of refractory anti-MDA5-positive amyopathic dermatomyositis successfully treated with upadacitinib. *J Dermatolog Treat.* 2024 Dec;35(1):2391445. doi: 10.1080/09546634.2024.2391445.
 60. Masami Yamazoe, Kazuya Takeda, Yutaro Nagano, et al. Anti-MDA5 Antibody-positive Clinically Amyopathic Dermatomyositis with Rapidly Progressing Interstitial Lung Disease Successfully Treated by Initiation of Combined Immunosuppressive Therapy Plus Plasma Exchange and Subsequently Switching Tacrolimus to Tofacitinib. *Intern Med.* 2024 Sep 15;63(18):2571-2578. doi: 10.2169/internalmedicine.2915-23.
 61. Yui Imai, Takafumi Yorozuya, Taku Hatakeyama, et al. Management of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-induced refractory dermatomyositis complicated by interstitial pneumonia using tofacitinib and its outcomes: a case report. *J Med Case Rep.* 2024 Sep 28;18(1):471. doi: 10.1186/s13256-024-04793-9.
 62. Satoshi Hama, Mitsuhiro Akiyama, Misako Higashida-Konishi, et al. Successful Treatment with Tofacitinib for Relapse of Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease in Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Antibody-Positive Clinically Amyopathic Dermatomyositis. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2022 Jun 10;rxac049. doi: 10.1093/mrcr/rxac049.
 63. C Jalles, A Deroux, M Tardieu, et al. Severe MDA5 dermatomyositis associated with cancer and controlled by JAK inhibitor. *Rev Med Interne.* 2020 Jun;41(6):421-424. doi: 10.1016/j.revmed.2020.02.015.
 64. Satoshi Hama, Mitsuhiro Akiyama, Misako Higashida-Konishi, et al. Successful treatment with tofacitinib for relapse of rapidly progressive interstitial lung disease in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2023 Jan 3;7(1):92-95. doi: 10.1093/mrcr/rxac049.
 65. Shanshan Li, Sizhao Li, Jinping Wang, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Anti-Melanoma Differentiation-Associated 5 Gene Antibody-Positive Dermatomyositis. *J Clin Rheumatol.* 2023 Sep 1;29(6):281-284. doi: 10.1097/RHU.0000000000002010.
 66. Kazuhiro Kurasawa, Satoko Arai, Yumeko Namiki, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology*



(Oxford). 2018 Dec 1;57(12):2114-2119. doi: 10.1093/rheumatology/key188.
67. Takashi Yamane, Midori Kitayama. Successful treatment of Anti-

melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA-5) antibody-positive dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease complicated by bilateral breast cancer

following the additional tofacitinib: A case report. Mod Rheumatol Case Rep. 2024 Sep 27:rxae060. doi: 10.1093/mrcr/rxae060.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Αικατερίνη Τσιόγκα
a.tsiogka@yahoo.com