

מעכבי JAK לטיפול בקרחת אזורית (Alopecia Areata)

תקציר:

מעכבי JAK הם מולקולות קטנות החוסמות תהליכים דלקתיים המתווכים על ידי תאי T. לפיכך, הם יעילים לטיפול במחלות דלקתיות שונות, כדוגמת דלקת מפרקים שגרונתית, ספחת ודלקת מפרקים ספחתית. הטיפול בשלושה מעכבי JAK, רוקסוליטיניב, בריסיטיניב וטופסיטיניב, הביא לצמיחה מחודשת של שיער בחולי קרחת אזורית (alopecia areata), והדבר הודגם גם במודלים של עכבר למחלה. בהתבסס על הממצאים הללו, השימוש במעכבי JAK לטיפול בחולי קרחת אזורית ביוניט עד קשה מתרחב. עם זאת, הטיפול במעכבי JAK עלול לגרום להשפעות לוואי, כשהחשש המרכזי הוא לגבי התפתחות זיהומים. בנוסף, יעילות ובטיחות תרופות אלו לאורך זמן עדיין אינן ידועות. כיום מתקיימים מספר מחקרים קליניים במעכבי JAK, הן במתן פומי והן במתן מקומי, ויש לקוות שמחקרים אלו יאפשרו לנו ידע רחב יותר לגבי הבטיחות והיעילות של תרופות אלה. אם אכן מעכבי JAK יימצאו יעילים ובטוחים לטיפול בקרחת אזורית, יש להניח שנתונים אלו יביאו לאישורם על ידי רשויות התרופות, ובכך יהפכו לטיפול הראשון המאושר בקרחת אזורית.

יובל רמות
אברהם זלוטוגורסקי

מחלקת עור, מרכז רפואי הדסה,
האוניברסיטה העברית, הפקולטה
לרפואה, ירושלים

גילוי נאות: יובל רמות קיבל תשלום עבור
מתן הרצאות מחברת נוברטיס ומחברת
אלי לילי.

מילות מפתח: קרחת אזורית (קרחת סגלגלה); מעכבי JAK; שיער; מחלות אוטואימוניות.
:KEY WORDS Alopecia areata; JAK inhibitors; Hair; Autoimmunity

הקדמה

ליד המזל תמיד היה מקום מרכזי במדע, ובמיוחד בתחום פיתוחן של תרופות חדשות. אולי המקרה הידוע ביותר הוא הגילוי של הפניצילין על ידי אלכסנדר פלמינג, אך תרופות רבות אחרות חשובות התגלו במקרה, כדוגמת סילדנפיל כתרופה לבעיות בתפקוד המיני וליתיום כתרופה למחלות פסיכיאטריות [1]. למזל היה תפקיד חשוב גם בפיתוחן של תרופות רבות בתחום רפואת העור, אך נראה כי דווקא בתחום של רפואת שיער למרכיב המזל היה תפקיד משמעותי במיוחד. כך לדוגמה גם מינוקסידיל, שפותחה במקור כתרופה ליתר לחץ דם, וגם פינסטרید, שפותחה כתרופה לטיפול בהגדלה טבה (benign) של הערמונית, התגלו כמועילות להצמחת שיער באופן מקרי בעקבות דיווחים של מטופלים [2,3]. כמו כן נמצא כי אנלוגים של פרוסטגלנדינים שבהם נעשה שימוש כטיפות לטיפול בברקית (גלאוקומה), מצמיחים את ריסי המטופלים [4]. כזה הוא גם המקרה של מעכבי JAK והטיפול בקרחת אזורית (הידועה גם בשם קרחת סגלגלה) (alopecia areata). המקרים הראשונים שהראו יעילות של מעכבי JAK לטיפול בקרחת אזורית התגלו באקראי, כאשר מטופל חולה ספחת טופל בטופסיטיניב כחלק ממחקר קליני לטיפול במחלת הספחת. אותו חולה סבל במקביל מקרחת אוניברסלית (alopecia universalis), והטיפול בטופסיטיניב הביא לצמיחה מלאה של שיער תוך שמונה חודשים [5]. דיווח נוסף התייחס למטופל צעיר, חולה בתסמונת הדלקתית העצמונית CANDLE, אשר טופל בבריסיטיניב, גם כאן כחלק ממחקר קליני לטיפול בתסמונת CANDLE. טיפול זה הביא לצמיחה מחודשת

של שיער באזור חסר שיער שהיה עמיד מאוד לטיפול [6]. ממצאים אלו פרצו סכר של דיווחים על היעילות של קבוצה זו של תרופות לטיפול בקרחת אזורית. מטרת הסקירה הנוכחית היא לסקור את הממצאים הקיימים בספרות לגבי היעילות והבטיחות של טיפולים אלה לקרחת אזורית, ולהציג את הפוטנציאל הטמון בטיפול זה לעתיד.

קרחת אזורית

קרחת אזורית היא אחת ממחלות השיער הנפוצות ביותר, עם שכיחות של 2% באוכלוסייה לאורך החיים. המחלה ברוב החולים היא קלה ומביאה לאיבוד שיער מחלקים ממוקמים בלבד מהקרפת. עם זאת, בחולים במצב קשה יותר, המחלה יכולה להביא לאיבוד שיער מכלל הקרקפת (alopecia totalis) או אף לאיבוד שיער מכל הגוף (alopecia universalis). בעוד שבחולים הקלים והממוקמים המחלה לעיתים קרובות עוברת החלמה מלאה באופן עצמוני כעבור מספר חודשים, בחולים שמצבם קשה יותר המחלה בדרך כלל עמידה לטיפול, והופכת להיות מחלה כרונית ללא אפשרות להחלמה עצמונית [7]. כיום מניחים כי זוהי מחלה אוטואימונית, שלה מרכיב גנטי משמעותי, המביאה לשפעול מערכת החיסון כנגד אחד מהמרכיבים של זקיקי השיער [7-14]. יחד עם זאת, עדיין רב הנסתר על הגלוי בנוגע למנגנונים החיסוניים העומדים בבסיס המחלה, דבר שהביא לכך שלאורך שנים רבות לא פותחו תרופות חדשות לטיפול במחלה, ולמעשה עד היום אין ולו תרופה אחת המאושרת על ידי מנהל התרופות האמריקאי לטיפול במחלה [15]. התרופות שבהן

טבלה 1:

מעכבי ה־JAK שנבדקו לקרחת אזורית

חומר פעיל (שם מסחרי)	ה־JAK החסום	יצרן	המחלות להן מאושרת התרופה
טופסיטיניב (Xeljanz)	JAK1/3	Pfizer	דלקת מפרקים שגרונתית ודלקת מפרקים ספחתית
רוקסוליטיניב (Jakafi)	JAK1/2	Incyte/Novartis	מיאלופיברוזיס ופוליציטמיה ראשונית
בריטיטיניב (Olumiant)	JAK1/2	Incyte/Eli Lilly	דלקת מפרקים שגרונתית

לזיקק השערה, המאיץ את בואם של תאי דלקת ומביא לגיוסם, והן תאי ה־T עצמם השייכים למערכת החיסון.

עדויות ממחקרים בחיות מעבדה

העובדה כי מעכבי JAK יכולים להועיל במניעת או בטיפול בקרחת אזורית נבדקו בחיות מעבדה. במסגרת מחקרים

- **בשנים האחרונות מתרבים הדיווחים על כך שמעכבי JAK עשויים להועיל לחולים בקרחת אזורית (alopecia areata), והדבר עשוי להוביל לפריצת דרך משמעותית בטיפול במחלה, שבצורתה הקשות היא חשוכת מרפא.**
- **טופסיטיניב הוא מעכב ה־JAK המדווח ביותר בספרות, וטיפול בו יכול להביא לצמיחה מחודשת של שיער, אך בחולים הלוקים בצורות הקשות ביותר של המחלה. עם זאת, מחלה ממושכת, ובעיקר אם משכה מעל עשר שנים, מפחיתה משמעותית את יעילות הטיפול.**
- **למרות שכיום אך מעכב JAK אינו מאושר על ידי משרד הבריאות לטיפול בקרחת אזורית, מחקרים קליניים על השימוש בתרופות מסוג זה, הן במתן פומי והן במתן מקומי, מתקיימים ברחבי העולם, והתקווה היא כי יזבילו להבנה טובה יותר של יעילות ובטיחות טיפולים אלה, ואף לאישור התרופה על ידי רשויות הבריאות המתאימות.**

חלה ירידה בביטוי של גנים הקשורים באינטרפרון-גאמא.

עדויות על יעילות מעכבי JAK באנשים

טופסיטיניב: תרופה זו היא המדווחת ביותר בספרות בהקשר של קרחת אזורית, ככל הנראה בשל הטיפול הנרחב בתרופה

נעשה שימוש כיום הן רחבות טווח ואינן סגוליות, כדוגמת טיפול בסטרואידים, טיפולים אימונותרפיים מקומיים כדוגמת דיפנילציקלופרופנון וטיפולים שלהם עדות מועטה לתועלת כדוגמת מתוטרקסט וציקלוספורין. למחלה השפעה רבה על איכות החיים של הסובלים ממנה, במיוחד בקרב ילדים והסובלים מהצורות הקשות והמפושטות יותר של איבוד השיער, ולכן עולה הצורך למציאת טיפולים הולמים למחלה זו.

מעכבי JAK

המסלול הדלקתי של ה־JAK/STAT משמש כמתווך עבור מגוון רחב של ציטוקינים דלקתיים וגורמי גדילה, והוא עובר שפעול בעקבות הפעלה של קולטנים תאיים. ה־JAK שייך לקבוצת קינאזות הטירוזין (tyrosine kinases) הציטופלסמטיות, ולאחר הפעלתו הוא מזרחה את גורמי השעתוק STAT, דבר שמביא להפעלתם ולגדירתם לגרעין. קיימים ארבעה סוגים שונים של JAK: JAK1, JAK2, JAK3 ו־TYK2 [16]. נמצא, כי לתרופות המעכבות את ה־JAK יש תועלת בטיפול במחלות דלקתיות שונות, וכיום תרופות ממשפחה זו נבדקות למגוון רחב של מחלות דלקתיות, כדוגמת מחלת מעי דלקתית (inflammatory bowel disease) ודלקת חוליות מקשחת (ankylosing spondylitis) [16].

מעכבי ה־JAK המאושרים על ידי סוכנויות התרופות הם טופסיטיניב, שמעכב בעיקר את JAK1/3, המאושר לטיפול בדלקת מפרקים שגרונתית (rheumatoid arthritis) ובדלקת מפרקים ספחתית (psoriatic arthritis); רוקסוליטיניב, המעכב בעיקר JAK1/2, ומאושר לטיפול במיאלופיברוזיס (myelofibrosis) ובפוליציטמיה ראשונית (polycythemia vera); ובריטיטיניב, המעכב גם הוא בעיקר JAK1/2, ומאושר לטיפול בדלקת מפרקים שגרונתית (טבלה 1) [16].

ההיגיון המדעי העומד מאחורי היעילות של מעכבי JAK לקרחת אזורית

בעקבות מספר מחקרים גנטיים שבוצעו בשנים האחרונות, כולל מחקרים הבודקים את כלל הגנום של חולי קרחת אזורית ומשווים אותו לבריאים, נמצא כי יש קשר הדוק לגנים הקשורים למערכת החיסון והפעלתה, כולל ציטוקינים דלקתיים שידועים כמשפעלים את מסלול ה־JAK/STAT, כדוגמת אינטרפרון-גאמא [8]. מעבר לכך, עיכוב של מסלול ה־JAK/STAT ידוע כמונע את שפעולם של תאי T, אשר ידועים כקשורים להתפתחות קרחת אזורית [7, 9, 13, 17]. ספציפית, תאי ה־T שככל הנראה לוקחים חלק פעיל במיוחד בהתפתחות המחלה הם תאי T מסוג CD8+ ו־NKG2D. תאים אלה מפרישים אינטרפרון-גאמא, אשר נקשר לקולטנים מתאימים על גבי תאים השייכים לזיקק השערה עצמו, ומובילים לשפעול של מסלול ה־JAK/STAT. הדבר מוביל ליצירה והפרשה של ציטוקין מסוג אינטרליקין-15, אשר נקשר לקולטן המתאים על גבי תא ה־T, ומוביל בתורו לשפעול של מסלול ה־JAK/STAT וליצירה נוספת של אינטרפרון-גאמא, וכך יוצר מעגל דלקתי [18]. חסימה של מסלול ה־JAK/STAT יכולה להועיל בעיכוב שני השחקנים המרכזיים בהתפתחות המחלה – הן התא השייך

גדול יותר שבוצע בקרב 12 חולי קרחת אזורית שטופלו באותו מינון למשך 3–6 חודשים, הודגם כי 9 מתוך 12 החולים הגיבו מצוין לטיפול, עם 92% שיפור בצמיחה בתום הטיפול [26]. יש גם מספר פרשות חולים המדגימות את יעילות התרופה גם במצבים הקשים ביותר של המחלה (קרחת אוניברסלית) [27].

בריטיניב: עד כה דווח רק על פרשת חולה אחת עם הצלחה טיפולית בתרופה בריטיניב בחולה קרחת אזורית, שטופל בתרופה בשל תסמונת CANDLE שבה הוא לוקה במקביל [28,6–30]. המטופל סבל מהתקרחות כרונית באזור האחורי של הקרקפת (הקרחה מסוג אופיאזיס), שהייתה עמידה למגוון רחב של טיפולים. זמן קצר לאחר התחלת הטיפול חלה צמיחה מחודשת של השיער, וכעת, יותר משש שנים לאחר התחלת הטיפול, השיער עדיין צומח, למרות ירידה במינון התרופה מ-11 מ"ג ביום ל-4 מ"ג ביום. למיטב ידיעתנו, זהו המקרה הממושך ביותר המדווח על טיפול במעכב JAK לקרחת אזורית.

למרות היעילות שנצפתה במודל העכבר למחלה, הנתונים לגבי יעילות הטיפול במעכב JAK באופן מקומי בבני אדם הם חלקיים וסותרים בחלקם ומבוססים על מחקרים שאינם מבוקרים ועם מספר קטן של חולים, כך שלא ניתן כעת להעריך את יעילות הטיפול המקומי.

בטיחות מעכבי JAK בחולי קרחת אזורית

הטיפול במעכב JAK עלול להיות מלווה בהשפעות לוואי, שחלקן עלולות להיות חמורות. אלה כוללות זיהומים (בעיקר של מערכת הנשימה העליונה ושל מערכת השתן), רה-אקטיבציה של נגיפים (לדוגמה התלקחות של שלבקת חוגרת), ירידה בספירות הדם, הפרעה בתפקודי כבד ועליה ברמות כולסטרול. קיים חשש תיאורטי להופעת ממאירות בקרב המטופלים במעכבי JAK, וזאת בשל הדיכוי החיסוני המתלווה לטיפול, ואכן כ-1% ממושתלי הכליה שטופלו בטופסיטיניב פיתחו מחלה לימפופרוליפרטיבית. עם זאת, חולים אלו טופלו במינונים גבוהים של התרופה בשילוב עם תרופות מדכאות חיסון נוספות. בעקבות הטיפול בטופסיטיניב ללוקים במחלות דלקתיות, לא נצפתה עלייה בשכיחות של מחלות ממאירות, וגם לא תועדה עלייה בשכיחות מקרי סרטן בקרב מטופלים ברוקסוליטיניב. חולי קרחת אזורית הם בריאים בדרך כלל, במיוחד כשמשווים את מצבם לזה של החולים שעבורם התרופה רשומה. אכן, מהניסיון שהצטבר בעשייה הקלינית במאות מטופלים שסבלו מקרחת אזורית, השפעות הלוואי היו קלות ולא הצריכו את הפסקת התרופה. עם זאת, יש להקפיד על זהירות יתרה בטיפול ממושך בתרופה זו לחולי קרחת אזורית, בשל העובדה כי הידע הקליני הקיים לגבי מחלה זו מוגבל.

המלצה לטיפול בטופסיטיניב בחולי קרחת אזורית

כיום, אף אחד ממעכבי ה-JAK אינו רשום לטיפול בקרחת אזורית, ולכן הוא מחייב אישור 29 ג לטיפול בתרופה. למרות שיתכן כי רוקסוליטיניב יעיל יותר מטופסיטיניב לטיפול במחלה, הזמינות של טופסיטיניב גבוהה יותר ומחירו זול

במסגרת מחקרים קליניים והעובדה כי מחירה נמוך יותר בהשוואה למעכבי ה-JAK האחרים. מעבר לפרשות חולים מרובות, יעילות התרופה דווחה בשני מחקרים גלויים ובשתי סקירות רטרוספקטיביות.

במחקר הראשון נערך מעקב אחר 66 חולים שנטלו את התרופה במינון של 5 מ"ג פעמיים ביום למשך 3 חודשים [21]. בסוף תקופת המעקב, 32% מהחולים השיגו תגובה שהוגדרה כבינונית (50%–50% שיפור במדד Severity of Alopecia Tool, שהוא מדד לחישוב אחוז ההקרה בקרקפת), ו-32% השיגו תגובה שהוגדרה כתגובה טובה (מעל 50% שיפור במדד SALT). במצבים של מחלה ממושטת, כלומר קרחת אוניברסלית או טוטלית, שיעורי הצלחה היו נמוכים יותר. כן נמצא קשר הפוך בין משך המחלה לבין התגובה לטיפול, כאשר כל שנה שנוספה למשך המחלה הובילה לירידה של 0.78 בשיעורי התגובה במדד SALT. במחקר זה גם עקבו אחר 20 חולים לתקופה של שלושה חודשים, ונמצא כי כולם חוו הישנות של מחלתם, כאשר הזמן החציוני לחזרת הנשירה היה 8.5 שבועות. המחקר הגלוי הנוסף עקב אחר 12 חולים הלוקים בקרחת אזורית בינונית-קשה [22]. הפעם החולים טופלו לתקופות ממושכות יותר, הנעות בין 6–18 חודשים. בחולים שלא הגיבו למינון ההתחלתי של 5 מ"ג פעמיים ביום, הועלה המינון ל-10 מ"ג פעמיים ביום. באמצעות יישום פרוטוקול טיפולי זה, 8 מ-12 החולים הציגו שיפור של מעל 50% במדד ה-SALT. גם כאן, לאחר הפסקת התרופה חלה הישנות של הנשירה, אם כי חולה אחד שמר על שיערו במעקב של שישה חודשים לאחר הפסקת התרופה.

במחקר רטרוספקטיבי גדול דווח על 90 חולים הלוקים בקרחת אזורית בינונית-קשה, אשר טופלו בטופסיטיניב, במינונים שבין 10 מ"ג ל-20 מ"ג ביום, וחלק מהחולים שלא הגיבו לטיפול טופלו גם בטיפול בפעימות (pulse therapy) בסטרואידים במינון גבוה [23]. בקרב 65 החולים שבהם צפויה הייתה להיות תגובה טובה לטיפול (מחלה שמשכה פחות מעשור) נצפתה תגובה של 77% לטיפול, כאשר גם כאן הצורות הקשות יותר של המחלה הגיבו פחות טוב לטיפול.

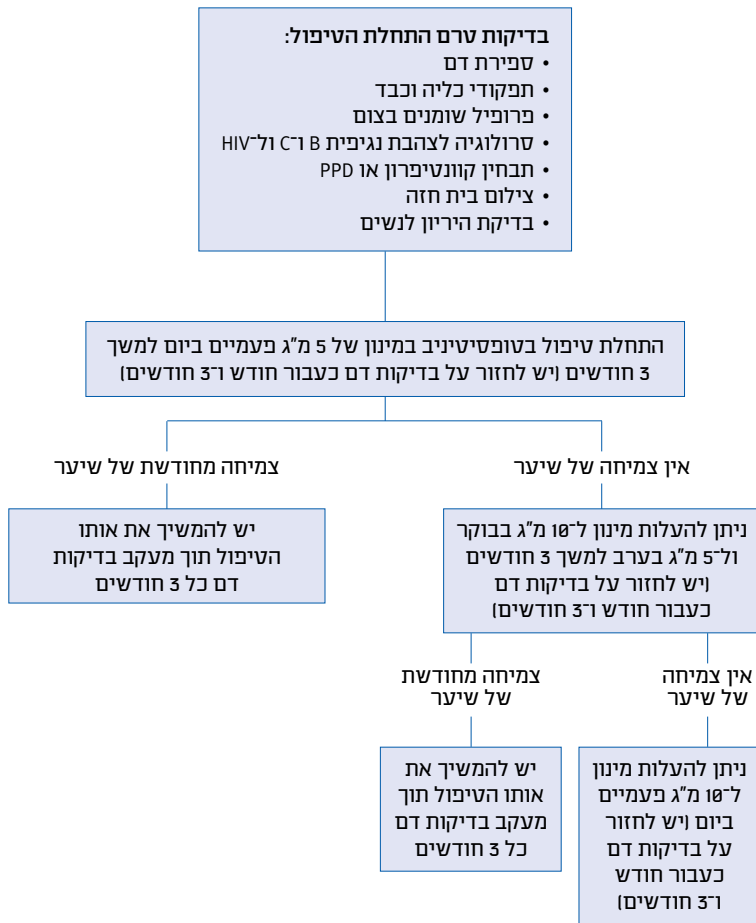
במחקר רטרוספקטיבי נוסף נבדקה השפעת התרופה על 13 נערים בגילי 12–17 [24]. הטיפול ניתן במינון של 5 מ"ג פעמיים ביום לתקופה של 2–16 חודשים (חולה אחד טופל במינון של 15 מ"ג ביום), ונצפתה תגובה טובה לטיפול ב-9 מתוך 13 החולים.

קיים מידע מוגבל בלבד לגבי הטיפול בטופסיטיניב בקרב ילדים הקטנים מגיל 12 שנים. עם זאת, לאחרונה פורסמו מספר מחקרים שהראו יעילות של התרופה אף בילדים החל מגיל 4 [25]. בנוסף, יש לציין כי התרופה נבדקת במסגרת מחקר קליני בילדים בני 2–18 שנים לצורך טיפול בדלקת מפרקים כרונית אידיופטית של גיל הילדות (NCT02592434), כך שיש מקום לשקול טיפול זה בילדים עם אלופסיה אראטה קשה שנכשלו על טיפולים אחרים, לאחר דיון על השפעות לוואי אפשריות בעקבות הטיפול בתרופה.

רוקסוליטיניב: המידע לגבי רוקסוליטיניב וקרחת אזורית הוא מועט בהשוואה לטופסיטיניב. במחקר גלוי קטן שבוצע על שלושה חולים עם מחלה בינונית-קשה שטופלו במינון של 20 מ"ג פעמיים ביום נמצא, כי כל החולים חוו צמיחה כמעט מלאה של שערותיהם תוך 3–5 חודשים [20]. במחקר גלוי

תרשים 1:

אלגוריתם הטיפול בטופסיטיניב עבור חולי קרחת אזורית בוגרים



לסיכום

מעכבי JAK הם אחת מפריצות הדרך המשמעותיות ביותר בטיפול בקרחת אזורית מזה שנים (כנראה שמאז המצאת הסטרואידים), ונותנים תקווה לחולי קרחת אזורית רבים. עם זאת, הנתונים מלמדים כי כדי לשמור על צמיחת השיער הטיפול חייב להינתן באופן מתמשך, ולכן מחייב נתונים רבים יותר לגבי השפעות הלוואי ארוכות הטווח עם טיפולים אלה. בנוסף, המידע הקליני הקיים כיום אינו מבוסס על מחקרים קליניים מבוקרים. יחד עם זאת, יש כיום מספר מחקרי שלב שני המתקיימים עם מעכבי JAK שונים, הן הניתנים באופן פומי והן באופן מקומי. יש לקוות שתוצאות מחקרים אלה יאפשרו מידע מהימן יותר לגבי יעילות ובטיחות טיפולים אלה, וגם שיסללו את הדרך לאישור תרופות ממשפחה זו על ידי רשויות הבריאות לקרחת אזורית, אישור שיקל על הטיפול בלוקים במחלה.

מחבר מכותב: אברהם זלוטוגורסקי

מחלקת עור, המרכז הרפואי של הדסה
האוניברסיטה העברית, הפקולטה לרפואה
ת"ד 12000, ירושלים, 9112001

טלפון: 02-6776366, דוא"ל: zloto@cc.huji.ac.il

ביבליוגרפיה

- Ban TA, The role of serendipity in drug discovery. *Dialogues Clin Neurosci*, 2006;8(3):335-44.
- Drake L, Hordinsky M, Fiedler V & al, The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 1999;41(4):550-4.
- Zappacosta AR, Reversal of baldness in patient receiving minoxidil for hypertension. *N Engl J Med*, 1980;303(25):1480-1.
- Centofanti M, Oddone F, Chimenti S & al, Prevention of dermatologic side effects of bimatoprost 0.03% topical therapy, *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):1059-60.
- Craiglow BG, King BA, Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2014;134(12):2988-90.
- Jabbari A, Dai Z, Xing L & al, Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 Inhibitor baricitinib. *EBioMedicine*, 2015;2(4):351-5.
- Ramot Y, Marzani B, Pinto D & al, IL-17 inhibition: is it the long-awaited savior for alopecia areata? *Arch Dermatol Res*, 2018.
- Biran R, Zlotogorski A & Ramot Y, The genetics of alopecia areata: new approaches, new findings, new treatments. *J Dermatol Sci*, 2015;78(1):11-20.
- McElwee KJ, Gilhar A, Tobin DJ & al, What causes alopecia areata? *Exp Dermatol*, 2013;22(9):609-26.
- Ramot Y, Gural A & Zlotogorski A, Alopecia Areata as a Manifestation of Systemic Lymphoma: Report of Two Cases. *Skin Appendage Disord*, 2016;2(1-2):63-6.
- Ramot Y, Molho-Pessach V, Tenenbaum A & al, Alopecia areata and down syndrome: a true association or a coincidence. *Int J Trichology*, 2013; 5(4):227-8.
- Ramot Y, Thomaidou E, Mali A & al, An extraordinary colocalization of alopecia areata and vitiligo.

- Int J Trichology, 2010;2(2):108-9.
13. Ovcharenko Y, Serbina I, Zlotogorski A & al, Renbok phenomenon in an alopecia areata patient with psoriasis. Int J Trichology, 2013;5(4):194-5.
14. Ramot Y, Sinclair RD & Zlotogorski A, Regrowth of black hair in two red-haired alopecia areata patients. Australas J Dermatol, 2012; 53(4):e91-2.
15. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Gilula Z & al, A systematic review of pulse steroid therapy for alopecia areata. J Am Acad Dermatol, 2016;74(2):372-4.
16. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y & Zlotogorski A, Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. J Am Acad Dermatol, 2017;76(4):745-53 e19.
17. Ramot Y, Tetro T, Levi I & al, Remission of long-standing alopecia universalis after human immunodeficiency virus infection. Clin Exp Dermatol, 2014;39(3):399-400.
18. Divito SJ & Kupper TS, Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata. Nat Med, 2014;20(9):989-90.
19. McElwee KJ, Boggess D, King LE, Jr & al, Experimental induction of alopecia areata-like hair loss in C3H/HeJ mice using full-thickness skin grafts. J Invest Dermatol, 1998;111(5):797-803.
20. Xing L, Dai Z, Jabbari A & al, Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. Nat Med, 2014;20(9):1043-9.
21. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG & al, Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. JCI Insight, 2016;1(15):e89776.
22. Jabbari A, Sansaricq F, Cerise J & al, An open label pilot study to evaluate the efficacy of tofacitinib in moderate to severe patch-type alopecia areata, totalis, and universalis, J Invest Dermatol, 2018.
23. Liu LY, Craiglow BG, Dai F & al, Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. J Am Acad Dermatol, 2017;76(1):22-8.
24. Craiglow BG, Liu LY, King BA, Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents. J Am Acad Dermatol, 2017;76(1):29-32.
25. Dai YX, Chen CC, Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. J Am Acad Dermatol, 2019.
26. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N & al, Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. JCI Insight, 2016;1(15):e89790.
27. Ramot Y & Zlotogorski A, Complete regrowth of beard hair with ruxolitinib in an alopecia universalis patient. Skin Appendage Disord, 2018;4(2):122-4.
28. Liu Y, Ramot Y, Torrello A & al, Mutations in proteasome subunit beta type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity, Arthritis Rheum, 2012;64(3):895-907.
29. Torrello A, Colmenero I, Requena L & al, Histologic and immunohistochemical features of the skin lesions in CANDLER syndrome. Am J Dermatopathol, 2015;37(7):517-22.
30. Ramot Y, Czarnowicki T, Maly A & al, Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: a case report. Pediatr Dermatol, 2011;28(5):538-41.

כרוניקה

הצטברות חולים הלוקים במחלת ריאות הקשורה לסיגריות אלקטרוניות



למערכת, שבו הם מתאים שיטה לאיסוף נתונים על מחלת הריאות, ממקורות דיגיטליים בזמן אמת. החוקרים מציגים את הנתונים בעקום המתאר את הצטברות הלוקים במחלת הריאות הקשורה לסיגריות אלקטרוניות, ברווחים של יומיים. בחודש יולי התגלו שמונת החולים הראשונים, ועד ה־20 בספטמבר הגיעה מספרם ל־908. הדיווחים על החולים הגיעו מ־45 מדינות בארה"ב. באילינוי נמסר על מספר החולים הגדול ביותר (82), ואז בקליפורניה (81) ובניו־יורק (74). שמונה חולים שנפטרו דווחו במדינות קליפורניה, קנזס, אילינוי, אינדיאנה, מינסוטה, אורגון ומיזורי.

החוקרים מציינים, כי מספר החולים המדווח מוערך בחסר, מאחר שאמות המידה לאבחון התסמונת אינן חד משמעיות. הסיבה הישירה למחלה אינה ברורה, אך היא מיוחסת לחומרי טעם הכלולים בחומר המרוסס לריאות, כולל שמני THC או ויטמיני E. בין התצפיות ההיסטופתולוגיות ניתן למנות הססנה של מאקרופגים דמויי־קצף בעלי בוטיות, נזק פיסי לרקמת הריאה, התנפחות ריריות הברונכיאליים ושינויים באפיתל (NEJM, 2019; DOI: 10.1056/NEJMoa1911614).

לעדויות המצטברות על נזקי העישון של סיגריות אלקטרוניות, מתווסף מעקב של לאיידן וחב' אחר מטופלים במדינות וויסקונסין ואילינוי. החוקרים הגדירו "משתמשים" ככאלה שדיווחו על עישון סיגריות אלקטרוניות במשך 90 יום לפני הופעת תסמיני מחלת הריאות, כשהייתה עדות על תסנינים בריאות בבדיקות הדימות והתסמינים לא התאימו לסיבות אחרות.

החוקרים איתרו 53 מטופלים, 83% מהם היו גברים, בגיל חציני של 19 שנים. שיעור של 98% מהמטופלים אובחנו כלוקים בתסמינים בריאות, 81% לקו בתסמינים במעיים, וכולם התלוננו על תסמינים כלליים. בבדיקות דימות של בית החזה, כל המטופלים לקו בהסנה דו צדדית. שיעור של 94% מהם נזקקו לאשפוז, 32% נזקקו להנשמה מלאכותית ואדם אחד נפטר. שיעור של 84% מהמטופלים דיווחו על עישון סיגריה אלקטרונית שהכילה THC, אם כי הדיווחים כללו שונות רבה באמצעי העישון ומוצרי.

סקירת מעקב במדינת אילינוי העלתה, כי ממוצע שיעור הביקורים אצל רופאים עקב מחלת ריאות חדה בחודשים יוני־אוגוסט שנת 2019, היה כפול מזה שהיה באותה תקופה בשנה החולפת. הסוון ובראונשטיין התייחסו למאמרו של לאיידן במכתב

איתן ישראלי