VIA MEDICA

OPIS PRZYPADKU

Hematologia
2019, tom 10, supl. A, A23–A25
DOI: 10.5603/Hem.2019.0007
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2081–0768

Skuteczność zastosowania ruksolitynibu u chorej z wtórnym włóknieniem szpiku w przebiegu wieloletniej czerwienicy prawdziwej powikłanej zakrzepicą w układzie wrotnym

The efficacy of treatment with ruxolitinib in a patient with secondary post polycythemia vera mielofibrosis with thrombosis in portal circulation

Ewa Bodzenta[1], Sebastian Grosicki[1, 2]

[1]Kliniczny Oddział Hematologii i Profilaktyki Chorób Nowotworowych, Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie
[2]Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Leczenie chorych na włóknienie szpiku pozostaje otwartym problemem, zwłaszcza w sytuacji wieloletniego przebiegu choroby powikłanej zakrzepicą w układzie wrotnym. Przedstawiona historia leczenia chorej, u której choroba rozpoczęła się w 1996 roku, ilustruje konieczność stosowania różnych form leczenia dostosowanych do aktualnych możliwości i potrzeb chorego. Zastosowanie w ostatnim czasie ruksolitynibu spowodowało poprawę stanu klinicznego chorej, a także zmniejszenie objawów nadciśnienia wrotnego, ze stabilizacją kliniczną i stopniową normalizacją krążenia.

Słowa kluczowe: wtórne włóknienie szpiku, ruksolitynib, nadciśnienie wrotne, zakrzepica w układzie wrotnym

Hematologia 2019; 10, supl. A: A23–A25

Abstract

Management of mielofibrosis remain still as open task, especially in case of disease lasting many years and complicated by thrombosis in portal vein. The history of treatment started from 1996, and is a good example for adjusting various treatment methods for existing possibilities and patient needs. Therapy using ruxolitinib caused clinical improvement, decrease of portal hypertension symptoms with clinical stability and circulation improvement.

Key words: secondary mielofibrosis, ruxolitinib, portal hypertension, thrombosis in portal circulation

Hematologia 2019; 10, supl. A: A23–A25

Wprowadzenie

Mielofibroza (MF, *myelofibrosis*) jest nowotworem mieloproliferacyjnym (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) o charakterze pierwotnym lub wtórnym rozwijającym się w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (ET, *essential thrombocythemia*) lub czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*). Przed 2011 rokiem leczenie chorych na MF było ograniczone do leczenia paliatywnego lub w wybranych przypadkach do leczenia przeszczepieniem allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych [1]. W 2016 roku WHO (*World Health Organization*) zrewidowała kryteria rozpoznania MPN,

Adres do korespondencji: Sebastian Grosicki, Oddział Hematologii Klinicznej i Profilaktyki Chorób Nowotworowych, Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie, ul. Strzelców Bytomskich 11, 41–500 Chorzów, e-mail: sgrosicki@wp.pl

skupiając się głównie na różnicowaniu między ET a PV, a także na różnicowaniu między ET a pierwotnym włóknieniem szpiku. W tym opracowaniu wyszczególniono fazę prefibrotycznego włóknienia jako niezależne klinicznie stadium choroby, różne od ET i pierwotnego włóknienia szpiku [2].

W celu rozpoznania MF zdefiniowano podstawowe kryteria rozpoznania, które podzielono na duże i małe. Do kryteriów dużych zaliczono:

- obecność w szpiku proliferacji z atypią z towarzyszącym włóknieniem retikulinowym 3. stopnia lub obecność włóknienia kolagenowego;
- obecność mutacji genów *JAK*, *CLR* lub *MPL* lub w przypadku braku tych mutacji potwierdzenie klonalnego markera lub wykluczenie reaktywnej MF;
- niespełnienie kryteriów WHO dla rozpoznania innego MPN.
- Do kryteriów małych zaliczono:
- niedokrwistość bez innych uchwytnych przyczyn;
- wartość leukocytozy przekraczającą 11 G/l;
- badalne powiększenie śledziony;
- wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej;
- leukoerytroblastozę.

Rozpoznanie MF wymaga spełnienia wszystkich trzech dużych kryteriów i przynajmniej jednego małego.

By wdrożyć optymalną strategię terapeutyczną, opracowano kryteria prognostyczne, do których zaliczono:

1) wiek powyżej 65 lat;
2) obecność objawów ogólnych (zmęczenie, utrata masy ciała, poty nocne, podwyższona temperatura ciała, bóle kostne, powikłania zakrzepowe);
3) stężenie hemoglobiny przekraczające 10 g/dl;
4) wartość leukocytozy przekraczającą 25 G/l;
5) obecność blastów we krwi obwodowej powyżej 1%.

W zależności od stopnia ryzyka — niskiego (*score* 0), pośredniego-1 (*score* 1), pośredniego-2 (*score* 2) lub wysokiego (*score* > 2) — u chorych można rozważać różne opcje terapeutyczne, w tym czujną obserwację u chorych bez objawów cechujących się niskim ryzykiem czy stosowanie ruksolitynibu i interferonu alfa w przypadku ryzyka pośredniego-1, natomiast u chorych obciążonych ryzykiem pośrednim-2 i wysokim konieczna jest wstępna kwalifikacja do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), poprzedzona fazą leczenia ruksolitynibem w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Takich chorych należy w pierwszej kolejności kierować na leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych [3].

Opis przypadku

Chora urodziła się w 1976 roku. Po raz pierwszy była hospitalizowana w 20. roku życia na oddziale internistycznym w celu przeprowadzenia diagnostyki stwierdzonej poliglobulii. W wykonanym w tym czasie badaniu cytologicznym szpiku stwierdzono cechy nowotworu mieproliferacyjnego, a w badaniu obrazowym uwidoczniono powiększenie śledziony (ok. 13 cm w osi długiej). W 2000 roku była hospitalizowana na oddziale hematologii, gdzie wykonano badanie trepanobioptyczne szpiku i na podstawie obrazu histopatologicznego rozpoznano PV. W 2005 roku w badaniu mutacji *JAK*V617F uzyskano wynik dodatni.

Od momentu rozpoznania chorą leczono ambulatoryjnie, stosując głównie hydroksykarbamid w dawkach dostosowanych do parametrów morfologii i krwioupusty.

W 2004 roku chora rozpoczęła przygotowania do świadomego macierzyństwa. Odstawiono hydroksykarbamid i włączono leczenie interferonem w dawce 3 mln jednostek 3 razy w tygodniu; tolerancja leczenia nie była najlepsza. Chora zgłaszała objawy ogólnego rozbicia i nastroje depresyjne. W 2005 roku urodziła zdrową córkę. Ciąża przebiegała bez poważniejszych problemów. W końcowych miesiącach ciąży interferon stosowano raz w tygodniu w dawce 3 mln jednostek. W czasie stosowania interferonu parametry morfologii obniżyły się istotnie i trwale — przez ponad rok pacjentka nie wymagała leczenia cytoredukcyjnego.

W 2009 roku pacjentka była kontrolnie hospitalizowana; ponownie wykonano badanie histopatologiczne szpiku, w którym uwidoczniono włóknienie retikulinowe I i II stopnia. W badaniu obrazowym stwierdzono stabilny obraz śledziony (13 cm). Kontynuowano leczenie cytoredukcyjne hydroksykarbamidem i krwioupusty. Te ostatnie były źle tolerowane z powodu skłonności chorej do hipotonii.

W październiku 2014 roku pacjentka była hospitalizowana w trybie pilnym z powodu gwałtownego, bolesnego powiększenia śledziony. Jak ustalono w wywiadzie, u chorej od kilku miesięcy występowały dolegliwości jelitowe. W badaniu histopatologicznym pobranego wycinka błony śluzowej jelita grubego stwierdzono limfocytarne zapalenie jelit. Pacjentka źle tolerowała leki przeciwpłytkowe, okresowo powstrzymywała się od ich stosowania. W wykonanym badaniu ultrasonogra-

ficznym stwierdzono cechy zaburzonego przepływu w żyłach śledzionowej i wrotnej. Zadecydowano o podaniu heparyny drobnocząsteczkowej w dawce terapeutycznej oraz o odstawieniu hydroksykarbamidu i włączeniu anagrelidu. Chora źle tolerowała anagrelid — zgłaszała nasilenie bólów brzucha oraz biegunki i zawroty głowy. Lek odstawiono i po kilkutygodniowej przerwie powrócono do leczenia cytoredukcyjnego hydroksykarbamidem.

Pacjentka, oprócz leczenia cytoredukcyjnego, była również poddana leczeniu przeciwzakrzepowemu — początkowo heparyną drobnocząsteczkową, a następnie preparatem riwaroksabanu, ale lek odstawiono z powodu trudnych do opanowania powikłań krwotocznych. Ostatecznie chora przyjmowała na stałe warfarynę.

Kolejne badania histopatologiczne szpiku wykazały narastanie włóknienia. Nie obserwowano włóknienia kolagenowego, natomiast w badaniu z marca 2017 roku stwierdzono włóknienie retikulinowe II stopnia we wszystkich przestrzeniach międzybeleczkowych badanej próbki szpiku. W badaniach obrazowych potwierdzono zakrzepicę żył śledzionowej i wrotnej oraz jej odgałęzień do prawego płata wątroby. Uwidoczniono także ubytek zakontrastowania w górnej żyle krezkowej. Wykazano także znaczne powiększenie śledziony (23 cm w linii długiej), z nieregularnymi ogniskami hipodensyjnymi, które mogły odpowiadać ogniskom zawałowym. U pacjentki bardzo szybko rozwinęło się krążenie oboczne wymagające obliteracji endoskopowej żylaków przełyku i okolicy dna żołądka. Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego, w tym narastające włóknienie szpiku oraz znaczne i bolesne powiększenie śledziony ograniczające aktywność chorej, zadecydowano o rozpoczęciu leczenia ruksolitynibem w momencie, gdy lek stał się dostępny. Leczenie to rozpoczęto w kwietniu 2017 roku.

Początkowo, zgodnie z zaleceniem, chora rozpoczęła od pełnej dawki leku, tj. 20 mg 2 razy/ /dobę. Bardzo szybko uzyskano efekt kliniczny, w tym zmniejszenie rozmiarów śledziony z wyraźnie odczuwalną poprawą jakości życia chorej. Dawki leku modyfikowano z powodu nasilającej się niedokrwistości. Przez 2 miesiące chora wymagała wspomagającej steroidoterapii.

Obecnie pacjentka przyjmuje największą tolerowaną dawkę ruksolitynibu, tj. 5 mg 2 razy/dobę, niepowodującą anemizacji, i utrzymuje uzyskaną wcześniej redukcję wielkości śledziony. W kontrolnej gastroskopii, wykonanej w listopadzie 2017 i 2018 roku, nie uwidoczniono cech nadciśnienia wrotnego. Utrzymuje się częściowa niedrożność żył śledzionowej, wrotnej i krezkowej górnej. Chora wciąż wymaga stałego leczenia przeciwzakrzepowego. Jej stan poprawił się na tyle, że wróciła do aktywności zawodowej.

Dyskusja

Przedstawiony opis wieloletniego leczenia chorej jest przykładem dostosowywania postępowania terapeutycznego do możliwości i indywidulanych potrzeb pacjenta. Nowotwory mieloproliferacyjne mają najczęściej przebieg wieloletni. Włóknienie szpiku może się rozwijać jako choroba pierwotna, często jednak pojawia się po wieloletnim przebiegu PV lub ET. Rozwój wtórnego włóknienia szpiku najczęściej przebiega z gwałtownie powiększającą się śledzioną, nasileniem objawów ogólnych, pojawieniem się cytopenii. Często również występują powikłania o charakterze zakrzepowym w nietypowej (trzewnej) lokalizacji. Leczenie tych powikłań jest trudne, wymaga dużej czujności i elastyczności w doborze leków i ich dawek. Pojawienie się możliwości włączenia do leczenia ruksolitynibu — leku hamującego szlak pobudzenia komórkowego JAK, z dużą aktywnością antycytokinową — daje szansę uzyskania istotnej poprawy jakości życia w grupie chorych z MPN, nawet w okresie znacznego zaawansowania choroby.

Przedstawiony opis historii i leczenia chorej ukazuje również pozytywne działanie ruksolitynibu w przypadku nadciśnienia wrotnego wywołanego powikłaniem zakrzepowym w przebiegu MPN. Mechanizm działania w tym przypadku nie jest jednoznaczny. Obserwowane u chorej zmniejszenie wymiarów śledziony związane z podaniem ruksolitynibu mogło mieć istotne znaczenie w obniżeniu nadciśnienia wrotnego. Wydaje się, że nie bez znaczenia jest również działanie antycytokinowe leku.

Bezpośredni wpływ ruksolitynibu na krążenie wrotne wymaga dalszych obserwacji.

Piśmiennictwo

1. Harrison CN, McLornan DP. Current treatment algorithm for the management of patients with myelofibrosis, JAK inhibitors, and beyond. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017; 2017(1): 489–497, doi: 10.1182/asheducation-2017.1.489, indexed in Pubmed: 29222297.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20): 2391–2405, doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
3. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. Blood. 2017; 129(6): 680–692, doi: 10.1182/blood-2016-10-695957, indexed in Pubmed: 28028026.