

CASO CLÍNICO 14

Respuesta completa en paciente con mielofibrosis tratada con ruxolitinib

Dra. Elvira Mora Casterá y Dr. Jürgen Solís Ruiz | Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia)

Paciente derivada a nuestra consulta en el año 2000 por trombocitosis.

Anamnesis y exploración

Se trata de una paciente mujer sana, de 31 años de edad, sin hábitos tóxicos ni antecedentes médicos de interés. Únicamente tomaba anticonceptivos orales como medicación habitual.

La paciente se encontraba asintomática y la **exploración física** no evidenciaba esplenomegalia ni otras anomalías.

En el **hemograma** se observaba lo siguiente: hemoglobina: 151 g/l; hematocrito: 44%; leucocitos: $9,4 \times 10^9/l$ (neutrófilos: 68%, linfocitos: 22%, monocitos: 6%); y plaquetas: $904 \times 10^9/l$.

En la **ecografía** se describía un bazo homogéneo de 11,5 cm longitudinalmente, y se solicitó un estudio de médula ósea

Diagnóstico y evolución

La biopsia de médula ósea era compatible con una trombocitemia esencial: en las células hematopoyéticas se encontraba una adecuada relación mielo-eritroide e hiperplasia de megacariocitos sin fibrosis reticulínica. Se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg/24 horas por vía oral e hidroxycarbamida por trombocitosis progresiva de hasta $994 \times 10^9/l$, con buen control de la cifra plaquetaria. Consta una adecuada adherencia al tratamiento, siendo los periodos gestacionales (2001 y 2006) los únicos sin tratamiento activo con hidroxiurea, sin que se hubieran destacado incidencias o complicaciones.

En enero de 2003, se palpó una esplenomegalia de 5 cm por debajo del reborde costal que, nuevamente por ecografía, era de 20 cm de longitud. La paciente permanecía clínicamente asintomática y analíticamente estable, demostrando cifras en rango de hemoglobina y leucocitos y una cifra estable de plaquetas de entre 500 y $600 \times 10^9/l$, por lo que se mantuvo el tratamiento, con evaluaciones por imagen, aproximadamente anuales. En 2008 se realizó la determinación por PCR de la mutación de *JAK2* V617F en sangre periférica, que fue positiva, sin que conste registrada la VAF de dicha mutación.

Sin embargo, en marzo de 2012 la paciente presentó una pérdida de 6 kg de peso respecto a la consulta previa en octubre de 2011, y que se acompañaba de eritema facial, episodios ocasionales de prurito corporal, sofocos y dolor abdominal. En la exploración física se palpaba el bazo, que ocupaba el hemiabdomen izquierdo por completo.

Dado el empeoramiento, se realizó una nueva biopsia de médula ósea que mostró, en comparación con la del diagnóstico inicial en el año 2000, un aumento de megacariocitos, dispuestos en nidos y dispersos, con signos de dishemopoyesis en los mismos y depósito denso y difuso de la reticulina (grado 2 de fibrosis, según la escala EUMNET/OMS). No se evidenciaba fibrosis colágena mediante la tinción con tricrómico de Masson. Analíticamente, la cifra de hemoglobina y leucocitos se encontraban dentro de los límites de normalidad y la cifra de plaquetas mostraba un leve incremento respecto a las habituales, hasta la cifra de $793 \times 10^9/l$, pese a las dosis elevadas de hidroxiurea. En el frotis de sangre periférica se observaban dacriocitos y eritroblastos, pero ausencia de blastos.

Los hallazgos clínicos y complementarios eran compatibles con una evolución a mielofibrosis posttrombocitémica de bajo riesgo según la escala MYSEC-PM (8,35 puntos) y riesgo intermedio 1 según la escala DIPSS (1 punto por síntomas constitucionales). Dada la situación clínica, se propuso a la paciente participar en un ensayo clínico (CINC424A2401) de acceso expandido a INC424 (ruxolitinib), como paciente con mielofibrosis posttrombocitemia esencial de riesgo intermedio 1 y gran esplenomegalia (mayor de 5 cm desde el reborde costal). El tratamiento se inició en mayo de 2012, a dosis de 20 mg/12 horas por vía oral, con muy buena tolerancia.

Durante los meses posteriores, la paciente no presentó incidencias relativas al tratamiento y describió una gran mejora subjetiva de la sensación de plenitud abdominal, constatándose una reducción de la esplenomegalia en la exploración física y cuantificándose el tamaño del bazo mediante ecografía abdominal en 17 cm de longitud.

El ensayo clínico finalizó en abril de 2015, con la posterior comercialización de ruxolitinib, el cual continúa recibiendo la paciente hasta la actualidad a la misma dosis. En marzo de 2016 se confirmó ecográficamente la desaparición de la esplenomegalia (12,6 cm en ese momento), con determinaciones los años posteriores de entre 11,7 y 12,1 cm.

Hasta la fecha actual, abril de 2022, la paciente no ha vuelto a presentar clínica vasomotora o de otro tipo relacionada a la patología inicial, no se han detectado citopenias ni ha existido complicación de otro tipo relativa a la terapia. El hemograma y frotis de sangre periférica, así como la LDH, son rigurosamente normales. Por ello, con afán de estudio y valoración del caso, la paciente accedió a la realización de una biopsia de médula ósea en septiembre de 2019 (**figuras 1A y 1B**), en la que se describió hipocelularidad compatible con aplasia, aunque sin repercusión periférica, y ausencia de blastos o fibrosis (**figura 1C**).

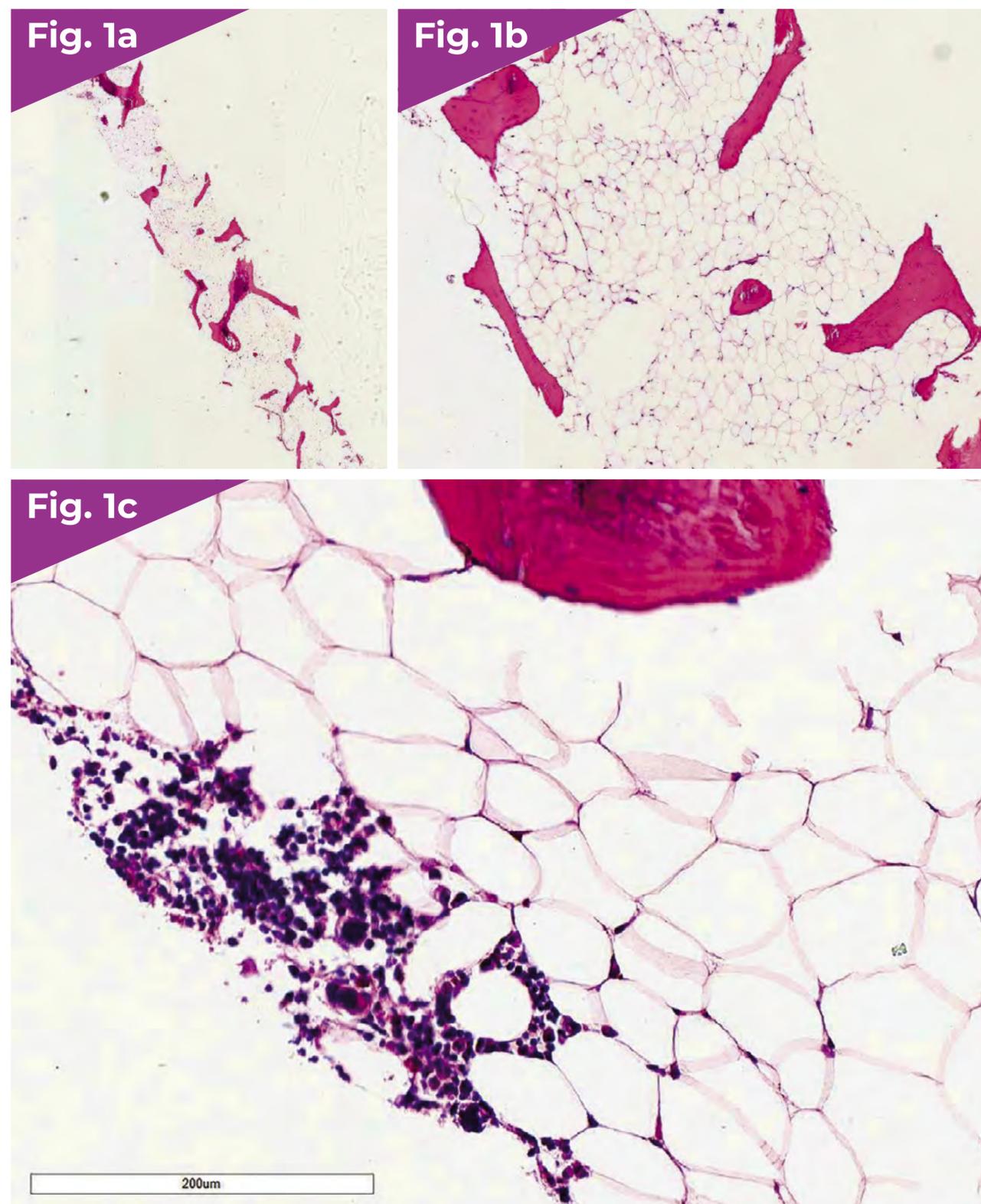


Figura 1A. Médula ósea constituida por 10 espacios intertrabeculares, con marcada hipocelularidad constituida por células mieloides (<5% aproximadamente), sin presencia de celularidad eritroblástica ni megacariocítica, estando los espacios ocupados por celularidad adiposa. **Figura 1B.** Imagen a mayor aumento en la que se observa la sustitución del contenido intramedular por adipocitos. **Figura 1C.** Imagen a mayor aumento en la que se observa el único foco de celularidad mieloides persistente, sin presencia de celularidad eritroide ni megacariocítica.

Conclusión y comentarios

Este caso describe el manejo clínico de una paciente que debuta con una trombocitemia esencial *JAK2 V617F* sin factores de riesgo clásicos (paciente joven sin factores de riesgo cardiovascular), en los cuales la opción terapéutica recomendada actualmente es solo la antiagregación^{1,2}. El inicio del tratamiento con hidroxiurea en este caso se decidió por el aumento progresivo de la cifra de plaquetas, aunque actualmente habríamos esperado sin citorreducción hasta valores más cercanos a $1,5 \times 10^9/l$.

Durante la evolución, la paciente presentó un empeoramiento, tanto clínico como analítico, que obligó a realizar el diagnóstico diferencial de dos condiciones: la resistencia a la hidroxiurea^{1,2} y la progresión a mielofibrosis^{2,3}. La primera de ellas implicaría un cambio en el tratamiento que debía recibir la paciente^{1,2}; sin embargo, la segunda conlleva un cambio diagnóstico y, por tanto, un replanteamiento del caso.

La mielofibrosis posttrombocitemia esencial supone parte de la evolución natural de la enfermedad, si bien solo la desarrollan una minoría de pacientes, alrededor del 10% del total^{1,3}. En este escenario, es capital hacer un adecuado diagnóstico, dadas las diferencias en complicaciones y supervivencia³, si bien el manejo de esta entidad sigue las recomendaciones establecidas para la mielofibrosis primaria^{3,4}.

El caso de nuestra paciente sería el de una mujer joven (43 años en el momento del diagnóstico de la mielofibrosis), potencialmente candidata a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, pero de bajo riesgo, por lo que el objetivo terapéutico consiste en el control de los síntomas hiperproliferativos^{1,4}.

El uso del tratamiento citorreductor en este escenario no es posible, dada la resistencia existente a la hidroxiurea. Por este motivo se inicia, vía ensayo clínico, tratamiento con ruxolitinib, un inhibidor de quinasas asociadas a Janus (*JAK1* y *JAK2*) que interfiere en los efectos inflamatorios desencadenados por citocinas en esta vía, provocando un efecto antiproliferativo^{1,5}.

Nuestra valoración en este caso nos hace destacar, sobretodo, el efecto antiproliferativo del tratamiento. Si bien suele ser causa limitante de dosis por citopenias¹, ha resultado óptimo en este caso, dada no sólo la mejoría clínica y analítica de la paciente, sino también a nivel anatomopatológico, donde no se ha observado progresión de la fibrosis.

Finalmente, hay que concluir destacando el avance en el tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas en los últimos años, ya que se trata de entidades en las que el tratamiento curativo es marginal. Por ello, a nivel individual, casos como este, en el que la paciente agradece literalmente *poder abrazar a sus hijas sin dolor* (abdominal, a causa de la esplenomegalia), ejemplifican bien este progreso.

Bibliografía del caso

1. Ferrer F, García V, Gómez MT, Hernández JM. Manual de Recomendaciones En Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas [Internet]. 3ª ed. GEMFIN (Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas); 2020. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/manuales-publicaciones/124757>.
2. Tefferi A. Prognosis and treatment of essential thrombocythemia [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prognosis-and-treatment-of-essential-thrombocythemia>.
3. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
4. Tefferi A. Management of primary myelofibrosis [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-primary-myelofibrosis>.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica *Jakavi*. 2012. Última revisión 2017.

Comentario de los revisores

El caso expuesto hace referencia a una paciente muy joven con una mielofibrosis posttrombocitemia esencial *JAK2+*, riesgo intermedio 1, con importante esplenomegalia, que accede de forma precoz a un ensayo clínico con ruxolitinib. Recibe tratamiento de forma continuada con este fármaco, constatándose a los 4 años una desaparición de la esplenomegalia y, a los 7, la desaparición de la fibrosis en la médula ósea.

Ruxolitinib ha demostrado, en dos ensayos fase 3, ser capaz de reducir la esplenomegalia y la carga de síntomas en pacientes con mielofibrosis, mejorando de forma concomitante la calidad de vida^{1,2}. Además, los datos a más largo plazo del estudio COMFORT demostraron que ruxolitinib se asociaba con una ventaja en la supervivencia³.

A pesar de la rápida mejoría clínica observada en la mayoría de los pacientes tratados con inhibidores de JAK como el ruxolitinib, en los ensayos COMFORT las evaluaciones realizadas a corto plazo no revelaron un impacto sustancial del tratamiento sobre la histomorfología de la médula ósea.

Sin embargo, estudios como el de MDACC analizaron el efecto del tratamiento con ruxolitinib a largo plazo en la morfología de la médula ósea en 68 pacientes con mielofibrosis avanzada, comparándolo con el de 192 pacientes tratados con la mejor terapia disponible⁴. En este estudio concluyeron que el tratamiento con ruxolitinib se asoció a mayor probabilidad de mejora o estabilización de la fibrosis en la médula ósea, sobre todo en los casos con fibrosis menos avanzada. Estos cambios se asociaron con un nivel más alto de reducción del tamaño del bazo, como sucedió en el caso de la paciente que analizamos, que recibió el tratamiento de forma precoz y prolongada.

En otro estudio se realizó un análisis muy detallado de la médula ósea en 57 pacientes del ensayo COMFORT-1 con largo seguimiento, y en los que se disponía de biopsias basales y durante el seguimiento⁵. En este estudio se observaron cambios de una médula hiper celular hacia normocelular-hipocelular, en la mayoría de los pacientes la fibrosis se estabilizó o mejoró, y solo en un 21% empeoró. Los *clusters* de megacariocitos y las atipias de los megacariocitos también mejoraron.

Por tanto, este caso pone de manifiesto que la terapia a largo plazo con ruxolitinib, además de normalizar el tamaño del bazo, puede en algunos casos revertir o retrasar notablemente la progresión de la fibrosis y las atipias de la celularidad medular, y por lo tanto puede modificar la evolución natural de la enfermedad. Este caso también muestra el beneficio de tratar a los pacientes con mielofibrosis y gran esplenomegalia en estadios precoces.

Dra. M^a Teresa Gómez Casares

Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas

Bibliografía

1. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013; 122: 4047-53.
2. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year followup of COMFORT-I. *Haematologica*. 2013; 98: 1865-71.
3. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016; 30: 1701-7.
4. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al. Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. *J Hematol Oncol*. 2018; 11(1): 42.
5. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al. Ruxolitinib (RUX) Induced Meaningful and Directional Changes in the Bone Marrow Microenvironment of Patients with Myelofibrosis Enrolled in the COMFORT-I Study. *Blood*. 2019; 134 (Supplement_1): 2948.

PREGUNTA 1

La trombocitemia esencial es una neoplasia con una incidencia cercana a los 2 casos cada 100.000 habitantes y cierta predisposición superior en mujeres, como ocurre en nuestro caso. Sin embargo, además de la pronta edad del diagnóstico (31 años), hay una progresión a mielofibrosis posttrombocitemia esencial sobre la cual es cierta la siguiente afirmación:

- A. La presencia de la mutación *JAK2* V617F constituye un factor protector frente a la progresión a mielofibrosis en policitemia vera y trombocitemia esencial.
- B. El manejo clínico de la mielofibrosis secundaria a otras neoplasias mieloproliferativas es esencialmente el mismo que en la primaria.
- C. Es un hecho mayoritario que la trombocitemia esencial evolucione a mielofibrosis.

PREGUNTA 2

En la biopsia del caso, el estudio histológico describe un aumento de megacariocitos, y un depósito denso y difuso de la reticulina sin evidencia de fibrosis colágena que se clasifica como de grado 2 según la escala EUMNET/OMS. Respecto a ello, es cierto que:

- A. La presencia de fibras colágenas implica la clasificación como fibrosis de grado 3
- B. La reticulina no se detecta en una médula ósea normal, por lo que su presencia es patológica.
- C. En caso de fibrosis de alto grado (2-3) se recomienda una tinción de tricrómico adicional.

PREGUNTA 3

Respecto al ruxolitinib, fármaco finalmente empleado en el caso, indique la respuesta falsa:

- A.** Las quinasas asociadas a Janus (JAK1 y JAK2) modulan la transducción de señales relevantes para las funciones inmune y hematopoyética, motivo por el cual son la diana de este fármaco.
- B.** Dado su mecanismo de acción está indicado y aprobado únicamente para neoplasias mieloproliferativas, incluida la mielofibrosis.
- C.** Respecto al manejo clínico del fármaco, debido a su metabolismo debe vigilarse y ajustarse estrechamente en caso de emplear inhibidores potentes de CYP3A4, como claritromicina o posaconazol.



FICHA TÉCNICA JAKAVI®



Ver Ficha Técnica Jakavi®

PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales. PVLn Jakavi 5 mg 56 comprimidos: 1.791,66 €. PVLn Jakavi 10 mg 56 comprimidos: 3.583,33 €. PVLn Jakavi 15 mg 56 comprimidos: 3.583,33 €. PVLn Jakavi 20 mg 56 comprimidos: 3.583,33 €. La información detallada en este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/en>.

