

# Zastosowanie ruksolitynibu w leczeniu przewlekłej opornej na glikokortykosteroidy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Ruxolitinib as a treatment for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease

Ewa Karakulska-Prystupiuik, Kazimierz Hałaburda, Tigran Torosian, Jarosław Sabela, Grzegorz Władysław Basak, Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

## Adres do korespondencji:

Ewa Karakulska-Prystupiuik  
Klinika Hematologii  
Transplantologii i Chorób  
Wewnętrznych  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
e-mail: ewa.karakulska-  
prystupiuik@wum.edu.pl

Hematologia — Edukacja  
2023, tom 3, supl. A, A15–A20  
Copyright © 2023 Via Medica  
ISSN 2720–2240  
e-ISSN 2720–4944

## STRESZCZENIE

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD) występuje u ponad połowy biorców allogenicznych komórek krwiotwórczych i jest najczęstszą przyczyną śmiertelnych powikłań niezwiązanych z nawrotem. Standardem w leczeniu cGvHD pozostają glikokortykosteroidy, ale ponad połowa chorych jest na nie oporna. W pracy przedstawiono przypadek 22-letniego chorego z ciężką steroidooporną cGvHD, bez poprawy po wielu liniach leczenia immunosupresyjnego, u którego zastosowano inhibitor szlaku sygnałowego JAK-STAT — ruksolitynib.

**Słowa kluczowe:** ruksolitynib, przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, steroidooporna przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, wysiękowe zapalenie osierdzia

## ABSTRACT

Chronic graft-versus-host disease (cGvHD) occurs in approximately 50% of recipients who undergo allogeneic stem-cell transplantation and is a leading cause of non-relapse-associated death. Glucocorticoids are the standard of care for cGvHD, but approximately 50% of patients are refractory to such treatment. The study describes a case of a 22-year-old patient with steroid-refractory GvHD, without improvement after multiple lines of immunosuppressive treatment, who was treated with an inhibitor of the JAK-STAT signalling pathway — ruxolitinib.

**Key words:** ruxolitinib, chronic graft-versus-host disease, steroid refractory chronic graft-versus-host disease, pericardial effusion

## WPROWADZENIE

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD, *chronic graft-versus-host disease*) występuje średnio u ponad połowy (30–70%) biorców allogenicznych komórek krwiotwórczych i jest najczęstszą przyczyną śmiertelnych powikłań niezwiązanych z nawrotem. Mediana czasu leczenia immunosupresyjnego chorych na cGvHD wynosi od 1 do 3 lat po zabiegu, a około 20% pacjentów z ciężką postacią choroby wymaga leczenia przewlekłego do końca życia [1–3].

Standardem w leczeniu cGvHD pozostają glikokortykosteroidy (GKS), które niezmiennie od 50 lat stanowią

pierwszą linię terapii, mimo działań niepożądanych i ograniczonej skuteczności. Problem steroidooporności oraz steroidozależności w cGvHD (SR/D-cGvHD, *steroid-refractory/dependent cGvHD*) jest istotny; ponad połowa chorych w ciągu 2 lat leczenia wymaga terapii drugiego rzutu [4, 5].

Wybór dostępnych w Polsce w tym wskazaniu leków immunosupresyjnych do niedawna był ograniczony i mało swoisty. Obejmował inhibitory kalcyneuryny, inhibitory m-TOR, mykofenolan mofetylu, metotreksat oraz rytuksymab. Alternatywą pozostawały zabiegi fotoferezy pozaustrojowej (ECP, *extracorporeal photopheresis*) [2, 6].

W ostatnich latach, wraz z coraz lepszym poznaniem patomechanizmu cGvHD, zaczęły się pojawiać nowe terapie immunomodulujące ukierunkowane na określone szlaki patofizjologiczne tej choroby. Rejestrację w Unii Europejskiej w leczeniu steroidoopornej GvHD uzyskał niedawno inhibitor szlaku sygnałowego JAK-STAT — ruxsolutynib, który w badaniach randomizowanych III fazy u pacjentów z przewlekłą postacią SR/D-cGvHD pozwolił na uzyskanie istotnie wyższego ogólnego wskaźnika odpowiedzi w porównaniu z terapiami alternatywnymi [7].

Przedstawiony opis przypadku obejmuje ocenę efektu leczenia ruxsolutynibem chorego z ciężką steroidooporną cGvHD.

## OPIS PRZYPADKU

Dwudziestodwuletni chory na przewlekłą białaczkę szpikową, rozpoznaną w fazie T-komórkowej kryzy limfoblastycznej z obecnością translokacji t(9;22), z zajęciem węzłów chłonnych oraz ośrodkowego układu nerwowego, był leczony inhibitorami kinazy tyrozynowej oraz chemioterapią systemową i dokanałową według protokołu PALG-ALL5 z efektem całkowitej remisji cytogenetycznej. Następnie został on zakwalifikowany do zabiegu transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) od 25-letniego niespokrewnionego mężczyzny zgodnego w 10/10 badanych antygenów ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*), o zgodnym z biorcą statusie serologicznym CMV IgG(-).

Zabieg transplantacji komórek krwiotwórczych pobranych z krwi obwodowej dawcy drogą aferezy przeprowadzono w 2010 roku po chemioradioterapii kondycjonującej (napromienianie całego ciała [TBI, *total body irradiation*] 1200 cGy, etopozyd 40 mg/kg m.c., cyklofosfamid 60 mg/kg m.c.). Materiał przeszczepowy zawierał  $3,2 \times 10^6$ /kg m.c. komórek CD34(+) oraz  $43,2 \times 10^7$ /kg m.c. limfocytów CD3(+). W profilaktyce GvHD zastosowano metotreksat oraz cyklosporynę A (CsA). Zabieg był powikłany fungemią *Candida krusei*, którą skutecznie leczono amfoterycyną B (2010 r.). Uzyskano wczesną odnowę hematopoezy (liczba płytek krwi > 20 G/L w 12. dobie, liczba granulocytów > 1,0 G/L w 20. dobie).

W okresie regeneracji zaobserwowano zmiany skórne o charakterze ostrej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD, *acute graft-versus-host disease*) (aGvHD w stopniu II; skóra w stopniu 3. wg klasyfikacji Glucksberga) [2]. Chory otrzymał leczenie metyloprednizolonem w dawce 1 mg/kg m.c. oraz kontynuowano podawanie CsA. Po uzyskaniu poprawy klinicznej, w 20. dobie po zabiegu, wypisano go do dalszej opieki ambulatoryjnej, a leczenie immunosupresyjne zmniejszono i stopniowo odstawiono.

W 1. roku po przeszczepieniu wystąpiły powikłania infekcyjne — subkliniczne reaktywacje cytomegalowirusa (CMV, *cytomegalovirus*) i wirusa Epsteina-Bárr (EBV, *Epstein-Bárr virus*). Chory wymagał okresowej suplementacji

immunoglobulin z powodu hipogammaglobulinemii oraz substytucji hormonalnej z powodu wtórnej niedoczynności kory nadnerczy.

Osiemnaście miesięcy po zabiegu allo-HSCT zaobserwowano rumieniowe oraz twardzinopodobne zmiany skórne, a także zmiany zapalne błon śluzowych jamy ustnej z obecnością owrzodzeń. Obraz badania histopatologicznego wycinka skóry przemawiał za GvHD o małej aktywności, o cechach pośrednich między postacią ostrą i przewlekłą (brak ciał apoptotycznych, scieńczyły naskórek z zachowaniem soplí naskórkowych, zwyrodnienie wodniczkowe licznych keratynocytów, skąpe nacieki zapalne z widocznym wnikaniem limfocytów T [CD3+CD20-] w naskórek, widoczne przydatki skóry, bez odkładania kolagenu). Chory skarżył się ponadto na pogorszenie tolerancji wysiłku i narastające obrzęki kończyn dolnych. W badaniach tomografii komputerowej uwidoczniło się obecność płynu w osierdziu (> 20 mm, w dużej ilości wg zaleceń *European Society of Cardiology* [ESC] 2015) [8]. Rozpoznano ciężką postać przewlekłej cGvHD według klasyfikacji *National Institute of Health* (NIH) 2014 [1], z zajęciem skóry w stopniu 2., jamy ustnej w stopniu 1. oraz osierdzia w stopniu 3. Rozpoczęto leczenie metyloprednizolonem w zmniejszonej dawce początkowej 0,5 mg/kg m.c., zgodnie z wytycznymi ESC (wobec braku ostatecznego wykluczenia etiologii infekcyjnej) [1, 2, 8]. W kontrolnych badaniach obrazowych (echokardiografia) wykonanych po 1. i 2. miesiącu terapii ilość płynu nie zmieniała się istotnie. W związku z tym dawkę metyloprednizolonu zmniejszono początkowo do 4 mg/dobę, a następnie lek odstawiono. W badaniach kolejnych (echokardiografia, magnetyczny rezonans jądrowy [NMR, *nuclear magnetic resonance*]) obserwowano stopniowo redukcję ilości płynu w osierdziu, natomiast pojawiło się zwłóknienie blaszki ściennej osierdzia z objawami zaciekającego zapalenia osierdzia. Chory był wielokrotnie konsultowany kardiologicznie; rozważano leczenie operacyjne, ale w związku z dobrym stanem klinicznym został zakwalifikowany do kardioprotekcyjnego leczenia farmakologicznego (beta-adrenolityki) i dalszej obserwacji. W trakcie terapii GKS rozpoznano zapalenie płuc o prawdopodobnej etiologii bakteryjnej.

W 4. roku po transplantacji obserwowano nasilenie twardzinopodobnych zmian skórnych (obejmujących > 50% powierzchni ciała), poikilodermii oraz pojawienie się objawów zapalenia powięzi z ograniczeniem zakresu ruchu w stopniu 2. według NIH 2014 ([P-ROM, *photographic range of motion*] fotograficzny zakres ruchów: 6-6-5-2) [1].

Rozpoczęto 2-lekowe leczenie immunosupresyjne takrolimusem (stężenia terapeutyczne 6–10 ng/ml) i sirolimusem (stężenia 3–8 ng/ml) oraz rozpoczęto zabiegi ECP. Uzyskano stabilizację objawów cGvHD.

Po 6 miesiącach terapii wystąpiły obrzęki kończyn dolnych, przesięki do jam opłucnej i otrzewnej oraz hepatomegalia (165 mm). W badaniach kontrolnych stwierdzono hipokinęzę mięśnia sercowego z obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection*

*fraction*) do minimum 40%. Chory wymagał hospitalizacji. Rozpoznano obukomorową niewydolność serca II klasy według *New York Heart Association* (NYHA) z obecnością zaciskającego zapalenia osierdzia oraz ostrą niewydolność nerek (kreatynina maks. 4,03 mg/dl, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] 17,9 ml/min/m<sup>2</sup>) w przebiegu przewlekłej nefropatii, prawdopodobnie wtórnej do stosowanej terapii immunosupresyjnej. Zastosowano leczenie moczopędne, poprawiające krążenie, modyfikowano przewlekle stosowaną dawkę takrolimusu, odstawił sirolimus. Uzyskano poprawę wydolności nerek, jednak bez powrotu prawidłowej ich funkcji (kreatynina 2,49 mg/dl, eGFR 31 ml/min/m<sup>2</sup>). Po kilku miesiącach powtórzył się kolejny epizod pogorszenia funkcji nerek oraz pogorszenia wydolności obukomorowej serca. Chory ponownie wymagał leczenia szpitalnego, podczas którego zdecydowano odstawić potencjalnie toksyczne leczenie takrolimusem (łącznie po ok. roku terapii). Ze względu na trudności z założeniem centralnego dostępu naczyniowego, nawracające zakażenia okolicy wkłucia centralnego (u chorego z przewlekłymi zmianami skórnymi w przebiegu cGvHD) i brak zgody chorego na powtarzane hospitalizacje, zakończono również leczenie ECP (łącznie wykonano 13 cykli zabiegów ECP). Krótkotrwała próba włączenia leczenia mykofenolanem mofetylu również zakończyła się niepowodzeniem (zła tolerancja, brak efektu leczenia).

Po odstawieniu leków immunosupresyjnych (w 5. roku po zabiegu allo-HSCT) obserwowano objawy zespołu suchości, postępującą utratę masy ciała — około 10 kg w ciągu 6 miesięcy — oraz narastanie twardzinopodobnych zmian skórnych z atrofią naskórka i tworzeniem nieogających się owrzodzeń podudzi. W badaniach biochemicznych krwi obwodowej stwierdzono podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaza asparaginianowa [AspAT, *aspartate aminotransferase*] 41 j./l, aminotransferaza alaninowa [AlAT, *alanine aminotransferase*] 54 j./l, gamma-glutamylotranspeptydaza [GGTP, *gamma-glutamyl transpeptidase*] 572 j./l, fosfataza zasadowa [ALP, *alkaline phosphatase*] 255 j./l), a w badaniu morfologii krwi obwodowej — małopłytkowość poniżej 100 tys./ $\mu$ l. Wykonano badania endoskopowe górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Rozpoznano nadżerkowe zapalenie błony śluzowej antrum. W badaniach histopatologicznych pobranych wycinków stwierdzono rozproszone nacieki z komórek jednojądrowych i wybroczyny, bez jednoznacznych cech GvHD. Na podstawie badań bakteriologicznych wymazu z odbytu stwierdzono obecność lekoopornego szczepu *Klebsiella pneumoniae metallo-beta-lactamase* (MBL+). Wykonano zabieg transplantacji flory jelitowej. Stosowano inhibitory pompy protonowej, leki działające objawowo oraz zdecydowano o powrocie do leczenia sirolimusem w zmniejszonej dawce.

Ze względu na ograniczone możliwości terapii immunosupresyjnej i progresję objawów cGvHD poproszono o wielospecjalistyczne konsylia (dermatologiczne oraz

reumatologiczne), by rozszerzyć diagnostykę oraz rozważyć alternatywne leczenie. Stwardnienie skóry oceniono na 10 punktów według zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS, *modified Rodnan Skin Score*). W powtórzonym badaniu histopatologicznym wycinka skórnego rozpoznano obraz skóry zanikowej. W biopsji ślinianek stwierdzono ogniskowe limfocytarne zapalenie ślinianek z częściowym zanikiem i włóknieniem w przebiegu zespołu Sjögrena (score 0/1 w ultrasonografii gruczołów ślinowych [SGUS, *salivary gland ultrasonography*]), a w badaniu okulistycznym — graniczny wynik testu Schirmera. W szerokim panelu badań (m.in. kapilaroskopia wału paznokciowego, stężenia składowych dopełniacza, profil przeciwciał przeciwjądrowych, kardioproteinowych, przeciwciał dla antygenu Ro52) nie potwierdzono cech typowych dla autoimmunizacyjnych chorób tkanki łącznej.

W kolejnych miesiącach obserwowano narastający stan zapalny podudzi z obecnością sączących się owrzodzeń, a w badaniach biochemicznych — narastającą hipoproteinemię (4,0 g/dl) z hipoalbuminemią i hipogammaglobulinemią, ponownie wymagającą suplementacji immunoglobulin. Podjęto próbę dołączenia do przewlekłej terapii sirolimusem (stężenia 3–7 ng/ml) prednizonu, ale chory przerwał zalecone leczenie ze względu na złą tolerancję i nasilone objawy miopatii.

W 11. roku po allo-HSCT rozpoczęto leczenie ratunkowe ruksolitynibem. Stosowano go początkowo w dawce 2 razy 5 mg, następnie stopniowo zwiększanej do 15 mg/dobę. W pierwszych 12 miesiącach leczenia równolegle stosowano sirolimus. Przed rozpoczęciem kuracji i po 18 miesiącach terapii ruksolitynibem oceniano stopień zaawansowania cGvHD na podstawie kryteriów NIH 2014 [1, 2]. Wyniki oceny zawiera tabela 1. Zdjęcia zmian skórnych przed włączeniem leczenia i po 18 miesiącach terapii przedstawiono na rycinach 1 i 2. Przeprowadzona ocena wykazała poprawę w zakresie nasilenia zmian skórnych (ze stopnia 3. na 2.) oraz zakresu ruchów w stawach (ze stopnia 2. na 1.). Ponadto dokonano analizy nasilenia objawów cGvHD na podstawie zmodyfikowanej skali Lee (*Lee Chronic GVHD Symptom Scale*) według kwestionariusza wypełnionego przez chorego [9]. Analiza wykazała 7-punktową redukcję objawów (2 pkt — redukcja ograniczenia ruchów w stawach, 5 pkt — łączna redukcja objawów skórnych). Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych terapii.

## DYSKUSJA

Omówiony przypadek obrazuje, jak ciężki i powikłany może być przebieg cGvHD po allo-HSCT. Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi jest złożonym zaburzeniem immunologicznym charakteryzującym się różnorodnością objawów klinicznych wynikających z zajęcia wielu narządów.

Ustalenie rozpoznania cGvHD wymaga spełnienia określonych kryteriów tak zwanych diagnostycznych (kluuczowych dla diagnozy) lub wskazujących, które wymagają potwierdzenia w dodatkowych badaniach, na przykład



**Tabela 1.** Ocena stopnia zaawansowania przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD, *chronic graft-versus-host disease*) przed rozpoczęciem leczenia oraz po 18 miesiącach terapii ruksolitynibem

Ocena zaawansowania cGvHD	Przed włączeniem ruksolitynibu	Po 18 miesiącach leczenia ruksolitynibem
ECOG	1	1
Skóra	3	3
% BSA		
Nasilenie zmian	3	2
Jama ustna	1	1
Oczy	0/1	0/1
Przewód pokarmowy	0	0
Wątroba	0	0
Płuca		
Objawy	0	0
FEV <sub>1</sub>	0	0
Stawy i powięzi — na podstawie zakresu ruchu (P-ROM)	2	1
Narządy płciowe	0	0
Inne objawy (wysiek osierdziowy)	1	1
Stopień zaawansowania cGvHD	Ciężki	Ciężki

ECOG — skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*; BSA (*body surface area*) — powierzchnia ciała; FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in one second*) — nasilona pierwszosekundowa objętość wydechu; P-ROM (*photographic range of motion*) — fotograficzny zakres ruchów

**Rycina 1.** Zmiany skórne u chorego przed rozpoczęciem leczenia

badaniach histopatologicznych [1, 2]. W przedstawionej historii choroby wątpliwości może budzić rozpoznanie wysiękowego zapalenia osierdzia (PE, *pericardial effusion*) związanego z cGvHD. Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi NIH 2014 obecność płynu w osierdziu należy do grupy

**Rycina 2.** Zmiany skórne u chorego po 18 miesiącach terapii

„innych objawów” cGvHD, podobnie jak wysięk do jamy opłucnej czy zapalenie błon surowiczych [1, 2, 10].

Według danych literaturowych wysiękowe zapalenie osierdzia może występować u około 6% biorców po allo-HSCT [11]. Eksperti NIH podkreślają, że rozpoznanie PE związanego z cGvHD powinno być zawsze rozpoznaniem z wykluczenia. W piśmiennictwie dyskutuje się nad znaczeniem obecnego w wysięku osierdziowym lub biopsji mięśnia sercowego nacieku limfocytarnego komórek T CD8 $\beta$  dawcy, potwierdzającego tę diagnozę [12, 13]. W codziennej praktyce lekarze nie decydują się jednak zwykle na

tak inwazyjne badanie u obciążonego wysokim ryzykiem powikłań biocytoallo-HSCT.

W diagnostyce różnicowej przyczyn wysiękowego zapalenia osierdzia u prezentowanego pacjenta należy wziąć pod uwagę między innymi stosowaną wcześniej radioterapię (TBI), chemioterapię (m.in. antracykliny, arabinozyd cytozyny, cyklofosfamid), stosowane leczenie immunosupresyjne (np. CsA), a także zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, w tym przeładowanie żelazem czy zakażenia (zwłaszcza wirusowe, grzybicze).

Spełnienie kryteriów koniecznych do rozpoznania cGvHD oraz identyfikacja i zastosowanie odpowiednich metod diagnostycznych, umożliwiających ocenę wskazań do leczenia i jego skuteczność, to istotne problemy w opiece potransplantacyjnej [1, 2, 14, 15]. W opisywanym przypadku, mimo jednoznacznych objawów klinicznych cGvHD (zmiany twardzinopodobne — objaw diagnostyczny klasycznej cGvHD wg NIH 2014 [1], które w krótkim czasie ulegną dalszej progresji), wynik wykonanego badania histopatologicznego wycinka skórno-mięśniowego nie odzwierciedlał nasilenia i dynamiki zmian. Próg zmian stwierdzanych w badaniu histopatologicznym wymagany do uzyskania diagnozy powoduje, że potwierdzenie osiąga się wtedy, gdy prawdopodobnie dochodzi już do nieodwracalnego uszkodzenia narządu. Jak wskazują eksperci grupy roboczej NIH, dodatnia wartość predykcyjna pozytywnej biopsji w przypadku GvHD jest wysoka, natomiast ujemna wartość predykcyjna — niska.

Przebieg cGvHD charakteryzuje się dużą zmiennością, zajęcie poszczególnych narządów nie jest jednoczasowe, co potwierdza przedstawiona historia choroby.

Prezentowany ponad 12-letni przebieg choroby obejmuje okresy intensywnego leczenia i okresy, w których z różnych przyczyn — przede wszystkim obserwowanych powikłań, ale również subiektywnej poprawy i wreszcie braku alternatywnej terapii — leczenie przerywano. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa ds. Transplantacji Krwi i Szpiku (EBMT, *European Society for Blood and Marrow Transplantation*) standardem leczenia pierwszego rzutu w chorobie cGvHD pozostają GKS. Na podstawie liczby zajętych narządów i stopnia nasilenia zajęcia narządowego ustala się stopień zaawansowania cGvHD a leczenie systemowe GKS może być podjęte w postaci umiarkowanej lub ciężkiej cGvHD. Brakuje standardów leczenia PE związanego z cGvHD [1, 2].

W opisanym przypadku po rozpoznaniu ciężkiej cGvHD podano metyloprednizolon w zmniejszonej dawce 0,5 mg/kg m.c., biorąc równocześnie pod uwagę wytyczne ESC z 2015 roku i możliwą wieloczynnikową etiologię zapalenia osierdzia (zwłaszcza infekcyjną). Zastosowane leczenie spowodowało przejściową stabilizację objawów kardiologicznych, ale ostatecznie nie było optymalne, biorąc pod uwagę rozwój zaciskającego zapalenia osierdzia oraz uszkodzenie miokardium (z obniżeniem LVEF i objawami obukomorowej niewydolności krążenia). Leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w omawianym przypadku

nie zabezpieczyło też przed dalszą progresją narządową. Rozpoznano SR-cGvHD (zgodnie z definicją sformułowaną przez grupę roboczą EBMT ds. badań klinicznych z 2014 r.) [4]. Mechanizmy leżące u podstaw oporności na steroidy są niejasne, a rokowanie u pacjentów z tym rozpoznaniem pozostaje niekorzystne [16]. Wielomiesięczna terapia GKS wiązała się ponadto z wystąpieniem licznych działań niepożądanych, między innymi nawracających zakażeń, hipogammaglobulinemią wymagającą suplementacji immunoglobulin, wtórną niewydolnością hormonalną i pogorszeniem mineralizacji kości.

Przedstawiona historia choroby wskazuje na problem alternatywnej terapii — ograniczony wybór dostępnych leków immunosupresyjnych o szerokim spektrum i wysokiej toksyczności. Dotychczas nie ustalono standardowego leczenia drugiego rzutu SR-cGvHD. W wytycznych EBMT zaleca się stosowanie zaleceń instytucjonalnych lub włączanie pacjentów do badań klinicznych. Zastosowane u omawianego chorego kolejne linie leczenia, tj. takrolimus, sirolimus, mykofenolan mofetylu, nie przyniosły poprawy, wiązały się natomiast z wystąpieniem kolejnych powikłań: niewydolności nerek, pogorszenia wydolności krążenia, zakażeń. Zabiegi ECP także okazały się nie do przyjęcia ze względu na konieczność wielokrotnych hospitalizacji u zamieszczonego pacjenta i powikłania związane z zakładaniem wkłucia centralnego.

Z powodu braku możliwości skutecznego leczenia przyczynowego i progresji objawów u opisanego chorego poszukiwano pomocy lekarzy innych specjalności. W szerokim panelu badań reumatologicznych nie potwierdzono cech typowych dla autoimmunologicznych chorób tkanki łącznej. Mimo podobieństwa klinicznego cGvHD nie znaleziono uzasadnienia dla włączenia klasycznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD, *disease-modifying antirheumatic drugs*), które, według danych literaturowych, są wyjątkowo stosowane w terapii empirycznej cGvHD. Istnieje potrzeba dalszej wielospecjalistycznej współpracy w zakresie diagnostyki, monitorowania i leczenia cGvHD [17].

Wkrótce po uzyskaniu rejestracji ruksolitynibu w leczeniu GvHD przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) u omawianego chorego rozpoczęto taką terapię. Skuteczność inhibitora kinazy Janusa (JAK1-JAK2) — ruksolitynibu w leczeniu chorych na SR/D-cGvHD potwierdzono w badaniach randomizowanych III fazy (REACH III). Inhibitory szlaku sygnałowego JAK-STAT hamują produkcję cytokin i migrację komórek zapalnych, istotną w patomechanizmie cGvHD [7].

Podstawami oceny skuteczności leczenia ruksolitynibem były subiektywna obserwacja lekarza prowadzącego oraz analiza skali objawów według rekomendowanej zmodyfikowanej skali Lee [15]. Brakuje obiektywnych, mierzalnych markerów cGvHD możliwych do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Ocena odpowiedzi na leczenie zaleceń grupy roboczej NIH 2014, powinna być oceniana w dwóch kategoriach — odpowiedzi ogólnej oraz

odpowiedzi narządowej. Siedmiopunktowa redukcja w skali nasilenia objawów w stosunku do wartości wyjściowej może być podstawą rozpoznania częściowej odpowiedzi narządowej [15].

Biorąc pod uwagę nieskuteczność i toksyczność wielu linii terapii immunosupresyjnych, stosowanych w opisanym przypadku, uzyskane efekty leczenia ruksolitynibem wydają się zachęcające. Zmniejszenie objawów cGvHD nie było wprawdzie spektakularne, ale dotyczyło chorego z długim wywiadem choroby i zajęciem wielu narządów. Należy podkreślić dobrą tolerancję leczenia mimo licznych współistniejących schorzeń. Rozpoczęcie terapii ruksolitynibem warto rozważyć u pacjentów z cGvHD, również tych z zaawansowaną chorobą o wieloletnim przebiegu.

### Informacje dodatkowe

**Konflikt interesów:** Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

**Finansowanie:** Brak.

### PIŚMIENNICTWO

- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 389–401.e1, doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001, indexed in Pubmed: 25529383.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. ed. *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies.* 7th edition. Springer, Cham 2019.
- Styczyński J, Tridello G, Koster L, et al. Infectious Diseases Working Party EBMT. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(1): 126–136, doi: 10.1038/s41409-019-0624-z, indexed in Pubmed: 31455899.
- Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) Transplant Complications Working Party and the “EBMT–NIH (National Institutes of Health)–CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) GvHD Task Force”. EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(11): 1401–1415, doi: 10.1038/s41409-018-0204-7, indexed in Pubmed: 29872128.
- Wolff D, Fatobene G, Rocha V, et al. Steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(9): 2079–2087, doi: 10.1038/s41409-021-01389-5, indexed in Pubmed: 34218265.
- Oarbeascoa G, Lozano ML, Guerra LM, et al. Grupo Español de Aféresis – Spanish Apheresis Group. Retrospective multicenter study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(4): 651–658, doi: 10.1016/j.bbmt.2019.12.769, indexed in Pubmed: 31917270.
- Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. REACH3 Investigators. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2021; 385(3): 228–238, doi: 10.1056/NEJMoa2033122, indexed in Pubmed: 34260836.
- Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015; 36(42): 2921–2964, doi: 10.1093/eurheartj/ehv318, indexed in Pubmed: 26320112.
- Teh C, Onstad L, Lee SJ. Reliability and validity of the modified 7-day Lee Chronic Graft-versus-Host Disease Symptom Scale. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(3): 562–567, doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.020, indexed in Pubmed: 31759158.
- Kitko CL, Pidala J, Schoemans HM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIa. The 2020 Clinical Implementation and Early Diagnosis Working Group Report. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27(7): 545–557, doi: 10.1016/j.jtct.2021.03.033, indexed in Pubmed: 33839317.
- Karakułska-Prystupiak E, Basak G, Dwilewicz-Trojaczek J, et al. Pericarditis in patients with chronic graft-vs-host disease. *Transplant Proc.* 2018; 50(7): 2218–2222, doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.130, indexed in Pubmed: 30177139.
- Tichelli A, Bhatia S, Socié G. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2008; 142(1): 11–26, doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07165.x, indexed in Pubmed: 18430191.
- Roberts SS, Leeborg N, Loriaux M, et al. Acute graft-versus-host disease of the heart. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47(5): 624–628, doi: 10.1002/pbc.20621, indexed in Pubmed: 16206193.
- Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(4): 589–603, doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.031, indexed in Pubmed: 25639770.
- Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(8): 1343–1359, doi: 10.1016/j.bbmt.2015.05.004, indexed in Pubmed: 25985921.
- Toubai T, Rossi C, Tawara I, et al. Murine models of steroid refractory graft-versus-host disease. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 12475, doi: 10.1038/s41598-018-30814-x, indexed in Pubmed: 30127532.
- Sabela J, Wroński J, Karakułska-Prystupiak E, et al. Rheumatological manifestations of chronic graft versus host disease — case series. *Blood Cells Mol Dis.* 2023; 98: 102709, doi: 10.1016/j.bcmd.2022.102709, indexed in Pubmed: 36371928.