

# Włóknienie szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej — terapia ruksolitynibem a infekcja pasożytnicza

Post-polycythaemia vera myelofibrosis: ruxolitinib therapy and parasitic infection

Justyna Gil

Oddział Hematologii, Szpital Specjalistyczny w Brzozowie

## Adres do korespondencji:

Justyna Gil  
Oddział Hematologii  
Szpital Specjalistyczny  
w Brzozowie  
tel. +48 13 430 97 27  
faks +48 13 430 97 24  
e-mail: gils@interia.pl

Hematologia — Edukacja  
2023, tom 3, supl. C, C14–C16  
Copyright © 2023 Via Medica  
ISSN 2720–2240  
e-ISSN 2720–4944

## STRESZCZENIE

Czerwieńca prawdziwa (PV) i mielofibroza należą do nowotworów mieloproliferacyjnych *BCR/ABL*-ujemnych. U około 10% pacjentów obserwuje się transformację do mielofibrozy po PV. Wprowadzenie do leczenia ruksolitynibu poprawiło jakość oraz długość życia chorych z włóknieniem szpiku — zarówno pierwotnym, jak i poprzedzonym PV lub nadpłytkowością samoistną.

W artykule przedstawiono przypadek pacjenta po transformacji z PV w mielofibrozę, leczonego inhibitorem kinaz JAK1 i JAK2, u którego wystąpiła infekcja pasożytnicza tasiemcem bąblowcowym.

**Słowa kluczowe:** czerwienica prawdziwa, mielofibroza, ruksolitynib, infekcja pasożytnicza

## ABSTRACT

Polycythaemia vera (PV) and myelofibrosis are *BCR/ABL*-negative myeloproliferative diseases. Transformation to myelofibrosis after PV is observed in approximately 10% of patients. The introduction of ruxolitinib to the treatment has improved the quality and length of life of patients with primary myelofibrosis and those preceded by PV or essential thrombocythemia.

The article presents a case of a patient with post-PV myelofibrosis treated with JAK1 and JAK2 kinase inhibitors, who developed a parasitic infection with hydatid tapeworm.

**Key words:** polycythaemia vera, myelofibrosis, ruxolitinib, parasitic infection

## WPROWADZENIE

Czerwieńca prawdziwa (PV, *polycythaemia vera*) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) *BCR/ABL*-ujemnych [1]. Jest najczęściej występującą jednostką w tej grupie chorób. U jej podłoża leżą klonalne zmiany komórek krwiotwórczych prowadzące do zwiększonej liczby erytrocytów, bez obecności przyczyn mogących wywoływać wtórną erytrocytozę. Choroba wiąże się ze zwiększonym występowaniem powikłań zakrzepowych, zarówno tętniczych, jak i żylnych [2]. U około 10% pacjentów obserwuje się transformację do mielofibrozy (MF, *myelofibrosis*) po czerwienicy prawdziwej (post-PV MF) [3]. Średni wiek zachorowania to 60 lat. U większości pacjentów z PV stwierdza się obecność mutacji somatycznych genu kinazy tyrozynowej JAK2 (*Janus kinase 2*; 9p24). U 96% dotyczą one eksonu 14 (mutacja V617F), zaś u 3% eksonu 12. Kinaza JAK2 należy do cytoplazmatycznych kinaz tyro-

zynowych i jest elementem szlaku sygnałowego zależnego od receptorów cytokinowych prowadzącego do aktywacji czynników transkrypcyjnych STAT (*signal transducers and activators of transcription*) [2, 4].

Mielofibroza jest rzadko występującą chorobą należącą do tej samej grupy schorzeń układu krwiotwórczego. Może się rozwijać jako pierwotna choroba lub wtórnie u kilku procent chorych na PV i nadpłytkowość samoistną. Choroba występuje z równą częstością u kobiet i u mężczyzn. Średni wiek chorych w momencie rozpoznania wynosi 65 lat.

Do niedawna nie było leku, który skutecznie hamowałby rozwój choroby i zmniejszał jej objawy. Ruksolitynib — inhibitor kinaz JAK1 i JAK2 — jest pierwszym zarejestrowanym lekiem dla chorych na MF, który zmienił tę sytuację. W badaniach III fazy, tj. COMFORT-I i COMFORT-II, wykazano skuteczność ruksolitynibu w redukcji objętości śledziony i objawów konstytutywnych, zarówno u chorych z mutacją

V617F, jak i bez niej. Łączna analiza przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) po 3 latach obserwacji wykazała w obu badaniach COMFORT ponad 30-procentowe obniżenie ryzyka zgonu w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z najlepszą dostępną terapią lub stosowaniem placebo [5].

### OPIS PRZYPADKU

Pacjent wieku 60 lat zgłosił się w lutym 2012 roku do poradni hematologii z powodu podwyższonych wartości hemoglobiny (Hb) i hematokrytu (Hct, *hematocrit*), wynoszących odpowiednio 18,4 g/dl oraz 58,8%. Objawy zgłaszane przy rozpoznaniu to zaczerwienienie skóry twarzy i śluzówek jamy ustnej oraz świąd występujący po kąpieli od około 2 lat. Chory nie był do tej pory leczony przewlekłe i nie stosował żadnych leków na stałe. Na oddział hematologii skierowano go w celu wykonania upustów krwi. Po przeprowadzeniu trzech zabiegów uzyskano poprawę samopoczucia chorego i obniżenie parametrów morfologii krwi.

Wykonano badania wykluczające inne przyczyny policytemii; wynik echokardiografii serca oraz równowaga kwasowo-zasadowa były prawidłowe. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej stwierdzono splenomegalię (165 × 64 mm). W badaniu molekularnym wykryto obecność mutacji w genie *JAK2 V617F*. Stwierdzono także obniżenie stężenia erytropoetyny do 3,5 mIU/ml (zakres wartości referencyjnych 4,5–29,5 mIU/ml). Na podstawie otrzymanych wyników badań rozpoznano PV i do leczenia włączono hydroksymocznik w dawce 1 g/dobę oraz kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/dobę. Ze względu na utrzymujący się świąd skóry początkowo wdrożono leczenie hydroksyzyną, którą z powodu nieskuteczności zastąpiono następnie bilastyną w dawce 20 mg/dobę. Ponadto u chorego, z powodu podwyższonych wartości Hct, dwukrotnie wykonano upusty krwi — w 2013 i 2014 roku. W kontrolnych badaniach USG jamy brzusznej wykonanych w latach 2014, 2016 i 2018 nie stwierdzono splenomegalii.

Hydroksymocznik stosowano z dobrym efektem, z niewielkimi zmianami dawki (w 2013 r. maks. dawka 2 g/d.) do listopada 2019 roku, kiedy stwierdzono pojawienie się nadpłytkowości 527 tys. oraz obniżenie stężenia Hb do 13,7 g/dl i Hct do 39,1%. Odstawiono hydroksymocznik stosowany w dawce 500 mg/dobę i do leczenia włączono anagrelid w dawce 1 mg/dobę. W badaniu USG jamy brzusznej ponownie pojawiła się splenomegalia 165 × 67 mm. Pacjentka została skierowana na trepanobiopsję szpiku. W badaniu tym, wykonanym w lutym 2020 roku, stwierdzono włóknienie retikulinozowe zrębu dużego stopnia (Gomorii 2+), bez cech włóknienia kolagenowego, beleczki kostne bez cech osteosklerozy. W rozmazie krwi obwodowej były obecne lakrymocyty, blasty stanowiły 1%.

Obraz histopatologiczny w zestawieniu z danymi klinicznymi odpowiadał włóknieniu szpiku w przebiegu PV (*post-PV MF*). W badaniu USG jamy brzusznej uwidoczni

splenomegalię. Śledziona o wymiarach 168 × 136 × 65 mm, dość wyraźnie przesuwająca prawą nerkę.

Ze względu na rozpoznanie włóknienia szpiku w przebiegu PV i spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego od marca 2020 roku do terapii włączono ruksolitynib w dawce 20 mg 2 razy/dobę przy liczbie płytek krwi (PLT, *platelets*) wynoszącej 425 tys./ $\mu$ l. Pacjent uzyskał 20 punktów w skali *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score* (MPN-SAF TSS). Z powodu hiperurykemii dołączono do terapii allopurinol. Tolerancja leczenia była dobra. Po 6 miesiącach stosowania ruksolitynibu wielkość śledziona w badaniu obrazowym w lini pachowej wynosiła 149 mm, w morfologii krwi stwierdzono natomiast: liczbę krwinek białych (WBC, *white blood cells*) 6,7 tys./ $\mu$ l, Hb 10,8 g/dl, PLT 318 tys./ $\mu$ l.

W listopadzie 2020 roku chory przebył objawową chorobę koronawirusową 2019 (COVID 19, *coronavirus disease 2019*), zapalenie płuc niewymagające hospitalizacji.

W kwietniu 2021 roku w morfologii krwi stwierdzono leukocytozę 14,51 G/l, anemię (Hb 9,7 g/dl) i podwyższoną do 559 tys./ $\mu$ l liczbę PLT. W badaniu USG wykonanym po roku od włączenia ruksolitynibu w wątrobie podtorebkowo i w przyleganiu do dna pęcherzyka żółciowego była widoczna lita, niejednorodna zmiana, o policyklicznym obrysie i wielkości 48 mm. Śledziona była powiększona, o wymiarze 142 mm. Chorego skierowano na badanie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej, markerów nowotworowych, gastro- i kolonoskopię. Utrzymano leczenie ruksolitynibem w stosowanej wcześniej dawce. W badaniach endoskopowych nie stwierdzono nieprawidłowości, obraz RTG klatki piersiowej i markery nowotworowe okazały się prawidłowe. Chory nie zgłaszał dolegliwości bólowych ani utraty wagi ciała.

Wykonano badanie rezonansu magnetycznego, w którym była obecna zmiana o wymiarach 34 × 42 × 33 mm w 5. segmencie wątroby, w sąsiedztwie pęcherzyka żółciowego oraz druga zmiana o takiej samej morfologii oraz wymiarach 10 × 18 × 12 mm w 7. segmencie. Obraz opisywanych zmian był niejednoznaczny — do różnicowania zmian neoplazmatycznych i ropni. Innych zmian poza powiększoną do 144 mm śledzioną nie opisano. Chorego skierowano na oddział chirurgii ogólnej w celu wykonania punkcji gruboigłowej zmian. Ponownie wykonano badanie obrazowe jamy brzusznej, na podstawie którego stwierdzo duże prawdopodobieństwo, że opisywane zmiany są torbielami pasożytniczymi. W materiale pobranym w trakcie biopsji w barwieniach dodatkowych uwidocznił się PAS+ fragmenty ściany torbieli, najprawdopodobniej w przebiegu infekcji pasożytniczej. Chorego skierowano w trybie pilnym do poradni chorób zakaźnych, w której, na podstawie przeprowadzonych badań, potwierdzono infekcję tasiecem błabłowcowym. Do leczenia włączono albendazol w dawce 400 mg/dobę.

W celu usunięcia torbieli pasożytniczej wykonania zabiegu chorego skierowano na zabieg do kliniki chorób

tropikalnych i pasożytniczych. Operacja usunięcia zmiany w segmencie 5. wątroby odbyła się bez powikłań w marcu 2021 roku. Chory przez 5 dni w okresie okołozabiegowym nie przyjmował ruksolitynibu. Nie obserwowano objawów związanych z odstawieniem leku i jego ponownym włączeniem.

Obecnie pacjent nadal stosuje albendazol i jest pod stałą kontrolą poradni chorób zakaźnych.

W październiku 2022 roku w wynikach morfologii krwi stwierdzono: liczbę WBC 5,41 tys./ $\mu$ l, stężenie Hb 11,3 g/dl i liczbę PLT 374 tys./ $\mu$ l. Chory przyjmuje ruksolitynib w dawce 40 mg/dobę. Tolerancja leczenia pozostaje dobra. Wyniki badania sktywności enzymów wątrobowych utrzymują się w granicach normy. W badaniu z czerwca 2022 roku śledziona miała wielkość 140 mm. Chory uzyskał 3 punkty w skali MPN-SAF TSS.

### DYSKUSJA

W przedstawionym przypadku nastąpiła transformację PV do MF. Obecnie, dzięki zastosowaniu ruksolitynibu, udało się uzyskać zmniejszenie rozmiarów śledziona i poprawę parametrów morfologii krwi. Ważnym pytaniem pozostaje, czy możliwość wcześniejszego wdrożenia leczenia inhibitorem kinaz JAK1 i JAK2 opóźniłaby wystąpienie MF.

Przebieg choroby dodatkowo skomplikowała infekcja tasiemcem bąblowcowym, która znacząco wpłynęła zarówno na przebieg leczenia, jak i parametry morfologii krwi. U pacjentów, którzy stosują przewlekle ruksolitynib i muszą być poddani procedurze operacyjnej, jeśli istnieje taka konieczność, lek powinno się odstawiać na jak najkrótszy czas (optymalnie do 1 tyg.) [6]. W piśmiennictwie opisano przypadki ciężkich działań niepożądanych, określanych jako „zespół odstawienia ruksolitynibu” (RDS, *ruxolitinib discontinuation syndrome*) [7]. W badaniach klinicznych korzystny wpływ ruksolitynibu wiązał się z istotnym obniżen-

iem stężenia cytokin prozapalnych w osoczu. Sugeruje się, że wystąpienie RDS może być związane z nagłym wzrostem obniżonego uprzednio stężenia cytokin.

Dzięki współpracy między chirurgiem, lekarzem chorób zakaźnych oraz hematologiem przeprowadzono z sukcesem zabieg usunięcia torbieli pasożytniczej. Konieczne jest dalsze monitorowanie chorego pod kątem infekcji tasiemcem, zarówno metodami diagnostyki obrazowej, jak i immunologicznymi.

### Informacje dodatkowe

**Konflikt interesów:** Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

**Finansowanie:** Brak.

### PIŚMIENNICTWO

1. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol.* 2014; 92(4): 289–297, doi: [10.1111/ejh.12256](https://doi.org/10.1111/ejh.12256), indexed in Pubmed: [24372927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372927/).
2. Góra-Tybor J. Czerwienica prawdziwa i nadpłytkowość samoistna — diagnostyka i terapia. *Hematologia.* 2014; 5(2): 105–114.
3. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia.* 2008; 22(2): 437–438, doi: [10.1038/sj.leu.2404914](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404914), indexed in Pubmed: [17728787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17728787/).
4. James C, Ugo V, Le Couédic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 2005; 434(7037): 1144–1148, doi: [10.1038/nature03546](https://doi.org/10.1038/nature03546), indexed in Pubmed: [15793561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15793561/).
5. Warzocha K, Homenda W, Pluta A, et al. Ruksolitynib w terapii chorych na mielofibrozę — pytania i odpowiedzi. *Hematologia.* 2019; 9(4): 269–284, doi: [10.5603/hem.2018.0035](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0035).
6. Gerdts AT, Dao KH. Polycythemia vera management and challenges in the community health setting. *Oncology.* 2017; 92(4): 179–189, doi: [10.1159/000454953](https://doi.org/10.1159/000454953), indexed in Pubmed: [28095380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095380/).
7. Coltro G, Mannelli F, Guglielmelli P, et al. A life-threatening ruxolitinib discontinuation syndrome. *Am J Hematol.* 2017; 92(8): 833–838, doi: [10.1002/ajh.24775](https://doi.org/10.1002/ajh.24775), indexed in Pubmed: [28457008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457008/).