

CASO CLÍNICO 7

Manejo del prurito en el paciente con policitemia vera

Dra. María Cristina Moragues Martínez | Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Francesc de Borja (Gandía)

Paciente varón de 82 años que acudió al hospital para el estudio de una poliglobulia.

Antecedentes personales

En el momento de la consulta el paciente era independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Utilizaba bastón.

Alérgico al ácido acetilsalicílico (hace 30 años había tenido una reacción aguda con edema facial).

Hábitos tóxicos: exfumador de 70 paquetes-año, hábito abandonado hacía 20 años. Refería no consumir alcohol.

Factores de riesgo cardiovascular: no hipertensión, no dislipemia, no diabetes *mellitus*.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Cardiopatía isquémica crónica. Tuberculosis pulmonar en la juventud. Enfermedad de Raynaud diagnosticada tras un estudio en Francia en 1973, con afectación de pies y manos, en remisión tras el abandono del hábito tabáquico. Hemorroides externas y estreñimiento crónico. Esteatosis hepática. Anemia perniciosa diagnosticada en 2010, en tratamiento sustitutivo con vitamina B₁₂ mensual. Intervenido de hernia inguino-escrotal en 1963.

Tratamiento habitual: aerosol de bromuro de ipratropio (2 pulsaciones cada 6 h), vitamina B₁₂ intramuscular mensual, clopidogrel 75 mg (1 comprimido al día), atorvastatina 40 mg (1 comprimido al día), parches de nitroglicerina de 10 mg diarios, y omeprazol 20 mg (1 cápsula al día).

Enfermedad actual

Varón de 82 años que acudió desde Atención Primaria para el estudio de una poliglobulia. Presentaba prurito en relación con el agua desde hacía un año. No tenía cefaleas ni pérdida de visión. No presentaba cuadro constitucional.

Exploración física

A la exploración física, el paciente no presentaba eritrosis ni adenopatías periféricas palpables. Mantenía una saturación de oxígeno normal, con discreta hipertensión.

A la auscultación respiratoria tenía un murmullo vesicular conservado, tonos rítmicos y puros sin soplos a nivel cardiaco. El abdomen era globuloso, blando y depresible, sin palpase masas o megalias.

A nivel de las extremidades inferiores los pulsos estaban presentes, sin edemas ni signos de insuficiencia venosa.

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	---------------------------------------	-------------------------	-------------------------	------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

Pruebas complementarias

Al tratarse de un paciente con poliglobulia, se inició el estudio para realizar el diagnóstico diferencial entre poliglobulia secundaria y policitemia vera.

Se solicitó radiografía de tórax, saturación de oxígeno, ecografía abdominal, estado mutacional de *JAK2*, eritropoyetina y biopsia de médula ósea.

En el hemograma se objetivó hemoglobina de 19,6 g/dl, con **hematocrito del 58,5%**; 694×10^9 plaquetas/l (VN: 130-450) y $15,8 \times 10^9$ leucocitos/l (VN: 4,4-11,3), con la siguiente fórmula:
 neutrófilos absolutos: $11,5 \times 10^9/l$ (VN: 1,8-7,7); linfocitos absolutos: $2,5 \times 10^9/l$ (VN: 1,0-4,0); monocitos absolutos: $1,5 \times 10^9/l$ (VN: 0,2-0,8); eosinófilos absolutos: $0,3 \times 10^9/l$ (VN: 0-0,5); basófilos absolutos: $0,1 \times 10^9/l$ (VN: 0-0,2).

En la bioquímica presentaba una función renal y hepática normal, y metabolismo lipídico normal. TSH: 4,47 $\mu U/ml$ (VN: 0,27-4,20), con tiroxina libre: 1,22 ng/dl (VN: 0,93-1,70); ácido úrico: 4,3 mg/dl (VN: 3,40-7,00); vitamina B₁₂: 441 pg/ml (VN: 197-771); ferritina: 67,8 ng/ml (VN: 30,0-400,0); lactato deshidrogenasa: 172 U/l (VN: 120-480); y eritropoyetina: 2,85 U/l (VN: 3,70-31,00). En el proteinograma no se observaba componente monoclonal. La serología fue negativa para VHA, VHB, VHC y VIH.

Como pruebas de imagen se realizaron una radiografía de tórax, en la que no se observaban imágenes de condensación ni pinzamiento de senos costofrénicos, y una ecografía abdominal, en la que se describía un bazo de tamaño en el límite alto de la normalidad (13 cm de eje craneocaudal), homogéneo, sin lesiones focales valorables, y un hígado de tamaño normal, de contornos lisos, de ecogenicidad homogénea, sin lesiones focales valorables, una vía biliar no dilatada y una litiasis de 1,7 cm en la vesícula biliar.

Se completó el estudio con biología molecular, siendo negativo el reordenamiento *BCR/ABL* en sangre y detectando la mutación *JAK2* V617F en el 30% de los granulocitos.

Por último, se realizó una biopsia-aspirado de médula ósea para descartar la transformación a mielofibrosis. La biopsia se describió como cilindro de médula ósea de 1,3 cm. Presentaba 6-7 espacios medulares valorables, con una celularidad hematopoyética del 30%. Se observaba un discreto aumento del número de megacariocitos, dispuestos de forma dispersa sin formar acúmulos paratrabeculares, algunos de ellos hiperlobulados y, de forma muy aislada, monolobulados. La relación mieloeritroide se mantenía dentro de los límites de la normalidad, sin alteraciones madurativas significativas en ambas series. El número de células positivas para CD34 fue <5%. Ausencia de fibrosis reticulínica (**figuras 1 a 5**).

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------------------	--------------------------------	-------------------------	------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

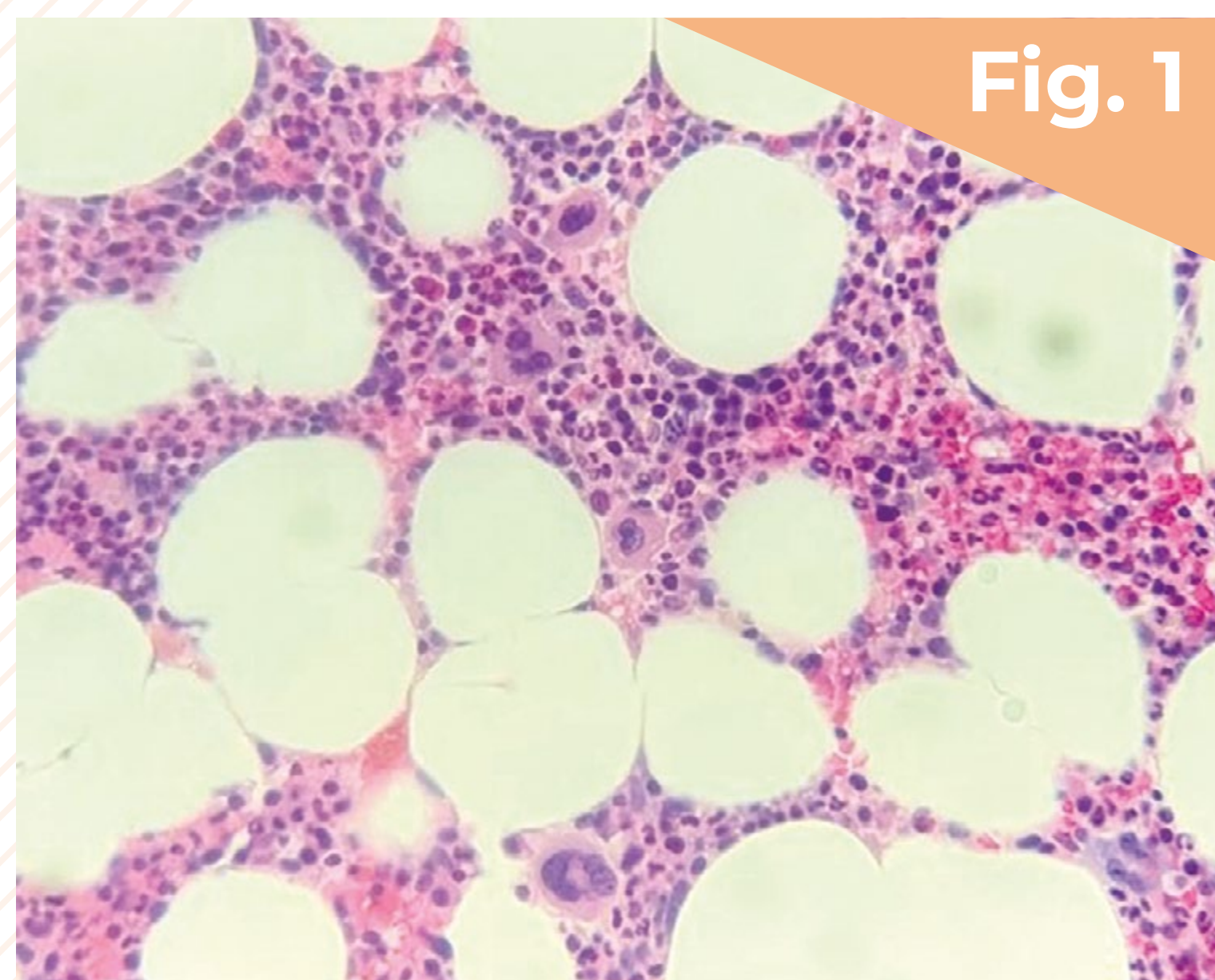


Fig. 1

Médula ósea, tinción con hematoxilina-eosina.

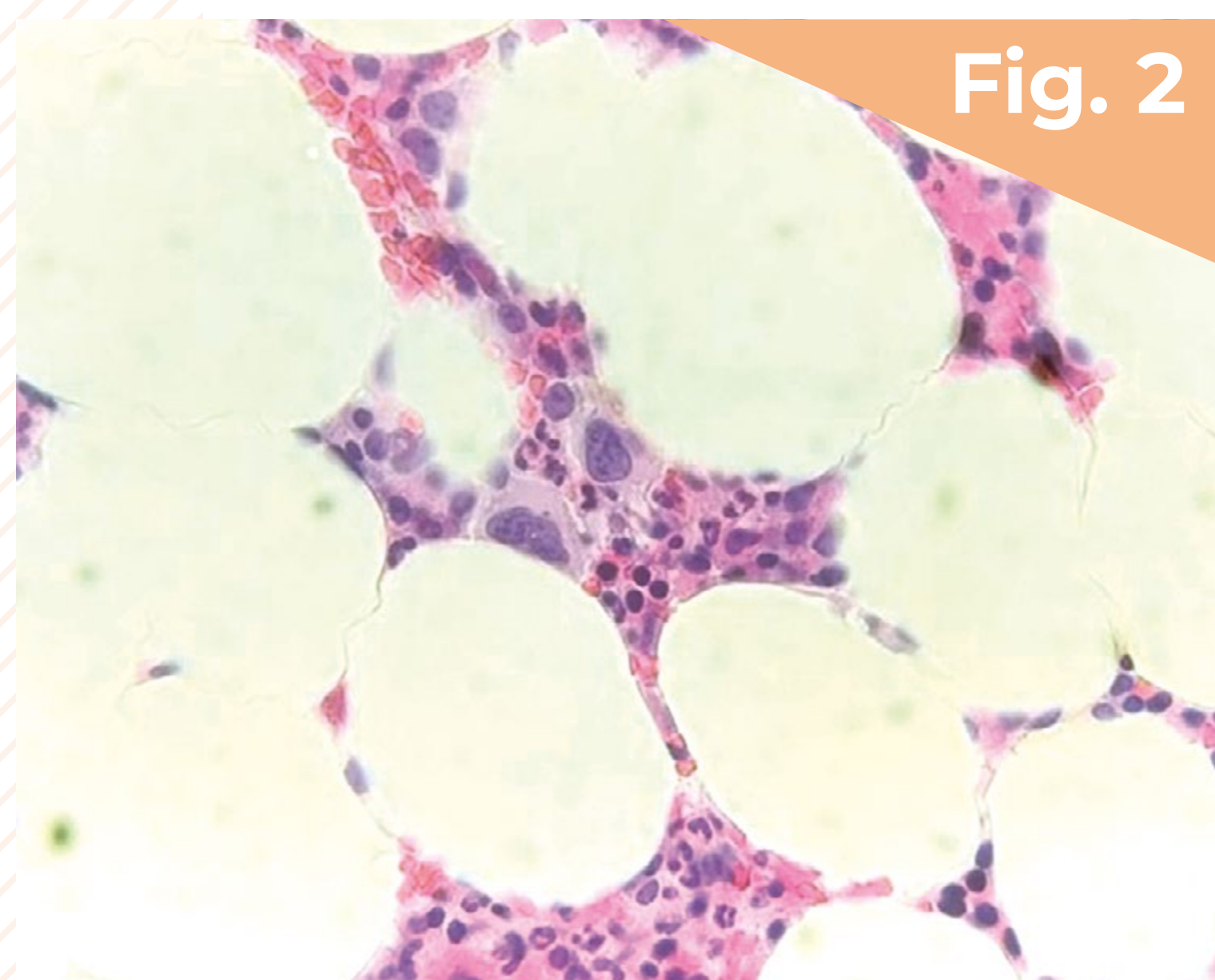


Fig. 2

Médula ósea, tinción con hematoxilina-eosina. Se observan megacariocitos monolobulados.

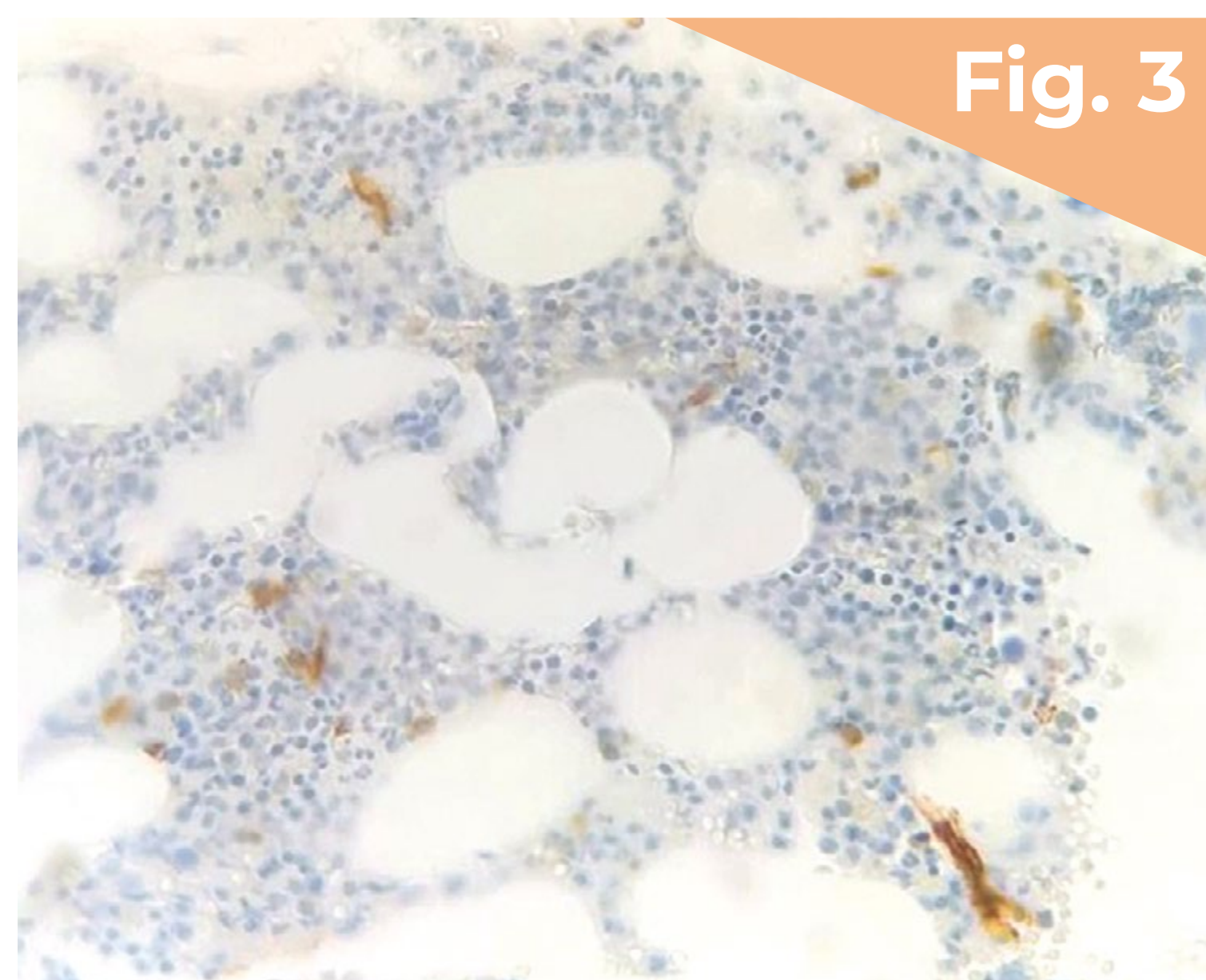


Fig. 3

Médula ósea. CD 34 con muy aislada positividad (<5%).

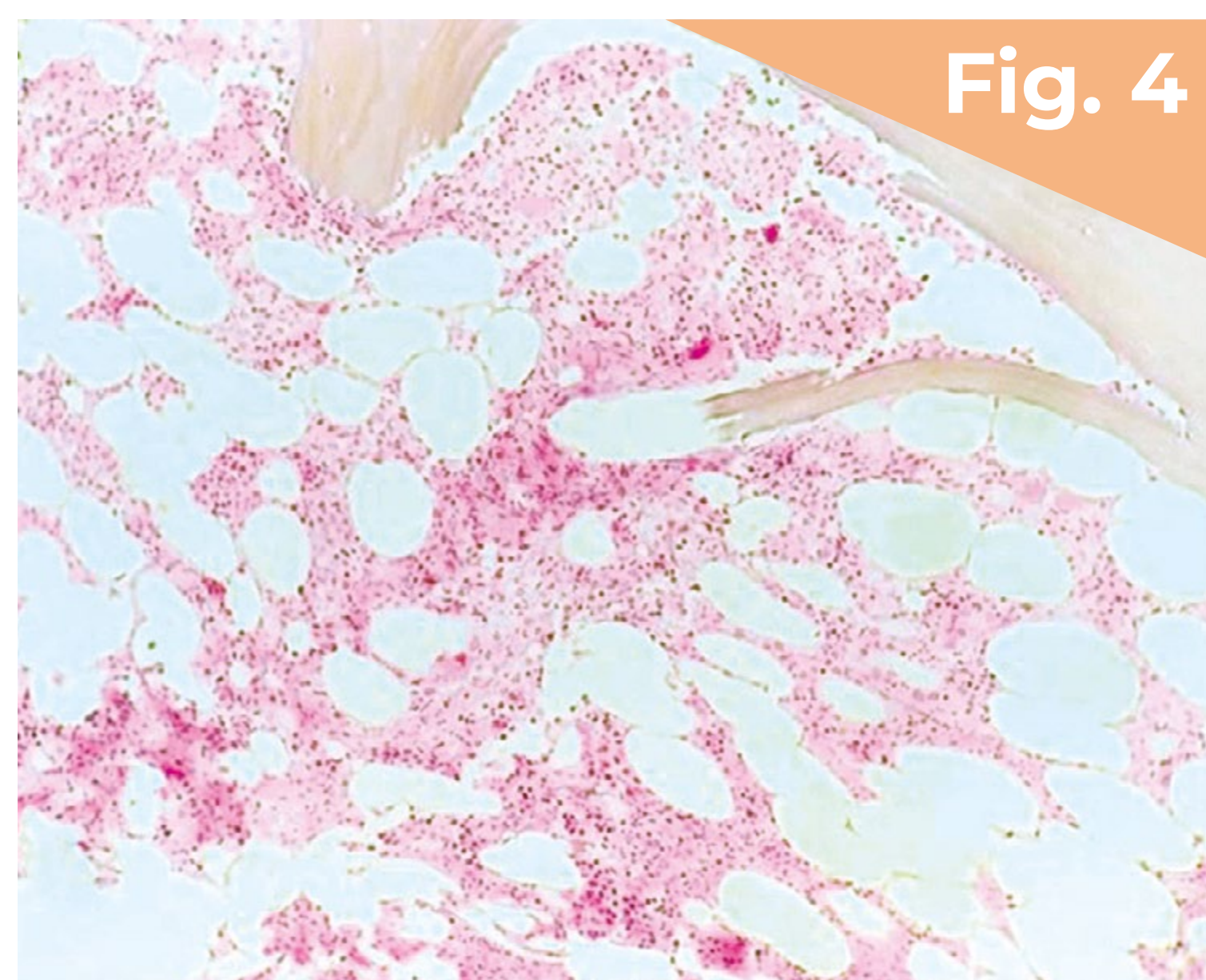


Fig. 4

Médula ósea. Reticulina con escasas fibras incompletas.

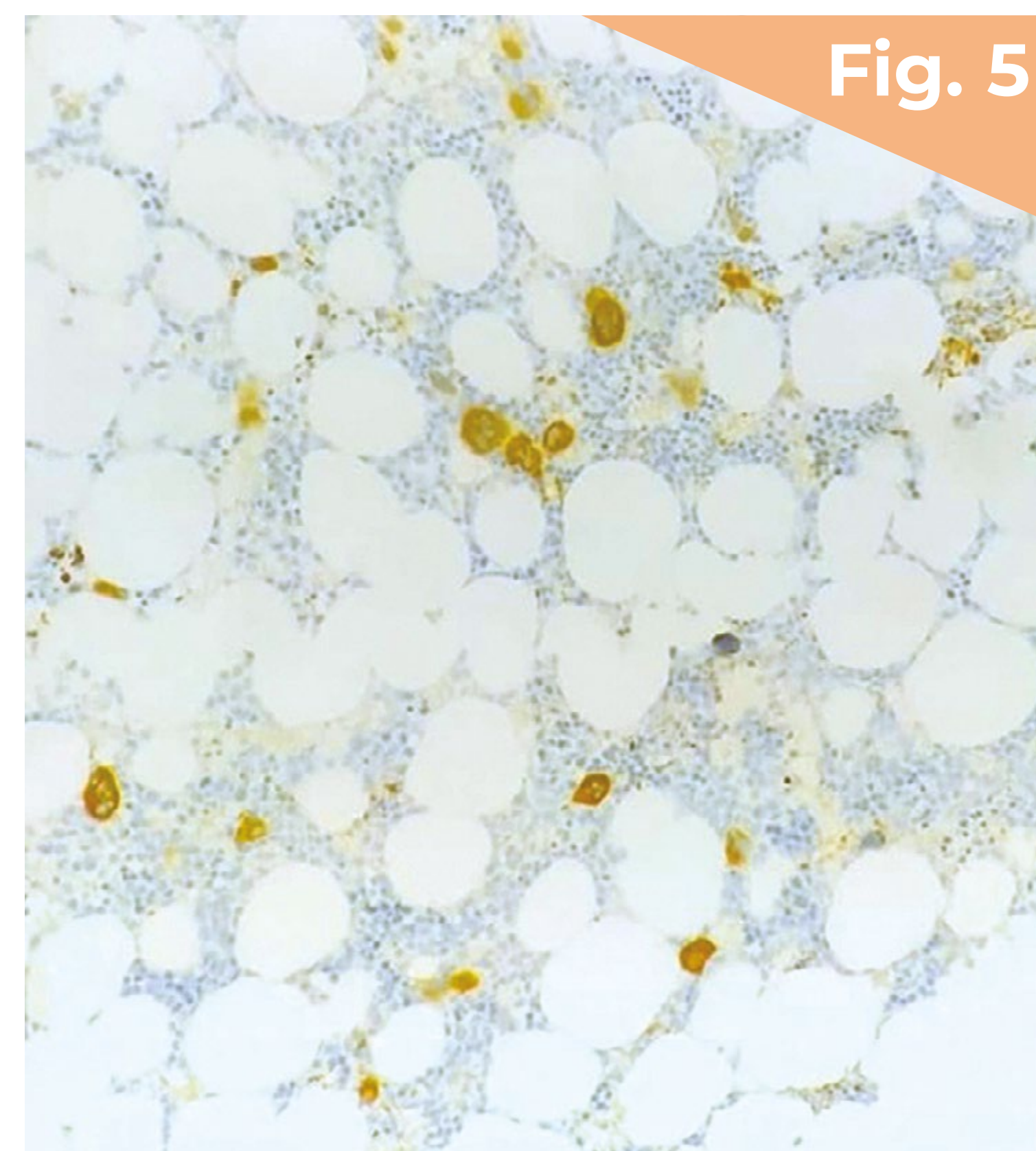


Fig. 5

Médula ósea. La tinción con CD 61 nos muestra los megacariocitos, pero no forman acúmulos ni están dispuestos de forma paratrabecular.

Diagnóstico y evolución

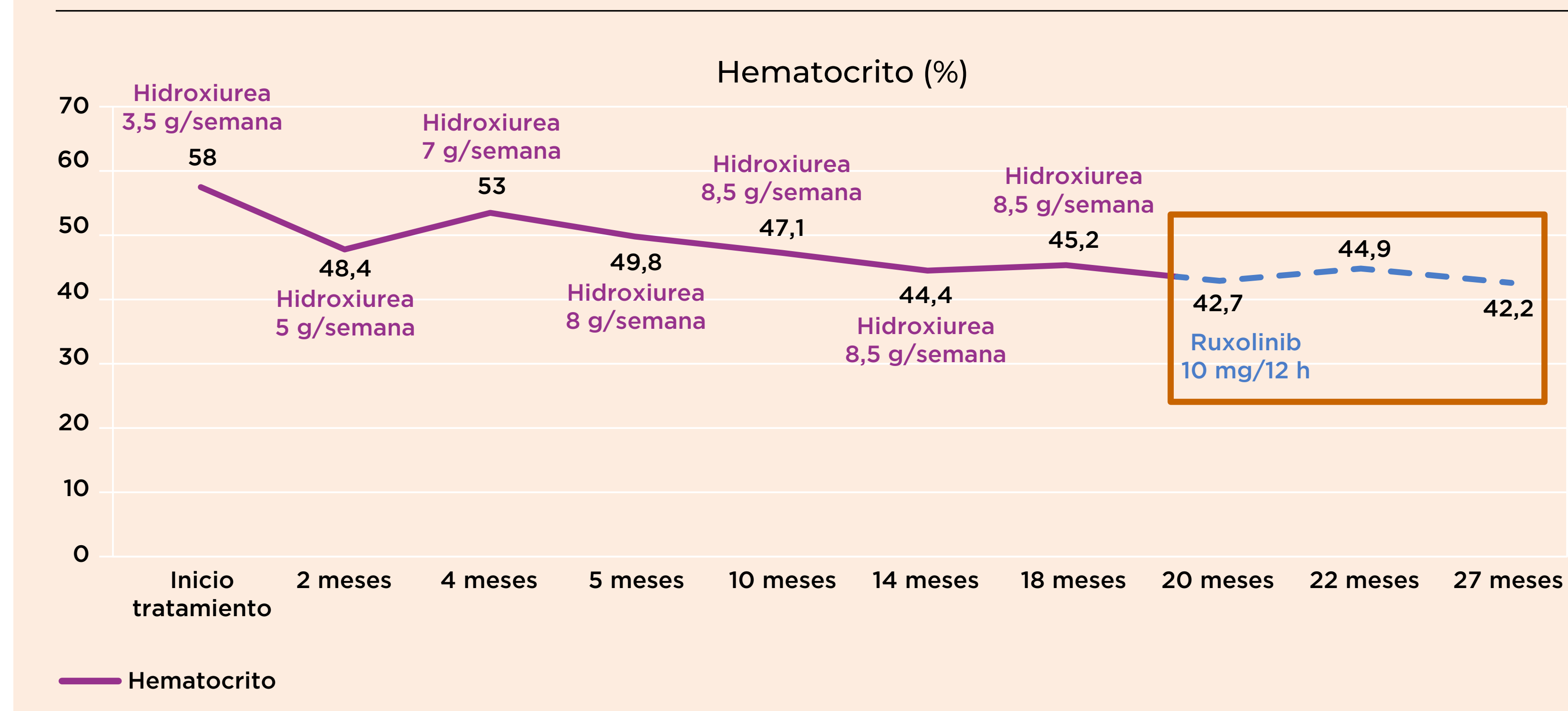
Como hallazgo para el diagnóstico de sospecha de policitemia vera¹ teníamos un hematocrito >0,51%. El diagnóstico se confirmó por presentar el paciente 2 criterios mayores: hemoglobina >18,5 g/dl y la mutación de V617F del gen *JAK2*. Como criterio menor, había una eritropoyetina sérica por debajo del valor normal.

Si estudiamos a nuestro paciente teniendo en cuenta los criterios de policitemia vera en la 4^a Edición revisada de la *WHO Classification of tumors of haematopoietic and Lymphoid Tissues*², requiere el cumplimiento de los 3 criterios mayores, pudiendo obviarse el criterio de la hiper celularidad para la edad del paciente y la hiperplasia

de la 3 series en la biopsia de la médula ósea, si el paciente presenta una eritrocitosis con hemoglobina >18,5 g/dl y hematocrito >55%, valores que cumplía nuestro paciente, además de la presencia del *JAK2* mutado y, como criterio menor, los niveles de eritropoyetina bajos. Por tanto, cumpliría los criterios diagnósticos de las 2 clasificaciones diagnósticas.

Con el diagnóstico de policitemia vera y con clínica principal de prurito, se inició tratamiento citorreductor con hidroxiurea, 3,5 g semanales. A los 2 meses aproximadamente, persistía un hematocrito elevado acompañado de proliferación de la serie blanca y plaquetar. Se decidió el aumento de dosis a 5 g de hidroxiurea a la semana, con buena tolerancia al tratamiento, pero presentando sudoración importante y astenia. A nivel analítico, presentaba un aumento del hematocrito al 53%; hemoglobina: 17,4 g/dl (VN: 12-16 g/dl); VCM: 107 fl (VN: 80-99); leucocitos: 24,56 x 10⁹/l (VN: 4,1-11), con neutrófilos absolutos: 21,28 x 10⁹/l (VN: 2,5-7,5); monocitos absolutos: 2,12 x 10⁹/l (VN: 0,2-0,8); y plaquetas: 423 x 10⁹/l (VN: 140-400), descartando causa infecciosa y confirmando la toma correcta del tratamiento. Se aumentó la dosis a 7 g a la semana (figura 6).

FIGURA 6 Evolución del hematocrito según la respuesta al tratamiento recibido.



Tras seis semanas de tratamiento, el paciente mejoró la cifra de hematocrito a 49,8%, aunque continuaba superior al dintel deseable para un buen manejo de la policitemia vera (hematocrito <45%). Normalizó la cifra de leucocitos y plaquetas, pero persistía la clínica con la que debutó la enfermedad, con prurito principalmente con la ducha. Ante estos datos, se aumentó la dosis del tratamiento a 8 g a la semana, consiguiéndose una discreta mejoría en el hematocrito, pero con empeoramiento del prurito. En todo momento presentaba buena tolerancia al tratamiento, sin lesiones cutáneas ni aftas bucales. Se volvió a aumentar la dosis a 8,5 gramos semanales y se pautó tratamiento con antihistamínicos para el control de los síntomas de la enfermedad.

Con esta dosis se consiguió, tras dos visitas, un hematocrito <45% pero el prurito persistía igual, con muy mala tolerancia, especialmente ante el calor. Ante la imposibilidad de control de los síntomas de la enfermedad con hidroxiurea, a pesar de mantener en varios controles el nivel óptimo de hematocrito, y no mejorar con antihistamínicos, teniendo en cuenta los resultados de los estudios RESPONSE, donde se observó respuesta importante del control del prurito en pacientes con estas características, se decidió suspender el tratamiento con hidroxiurea e iniciar ruxolitinib, 10 mg/12 h por vía oral. Se realizó una ecografía abdominal previa al inicio del tratamiento, que mostró un bazo normal, además de realizar una analítica completa para ver el control de la función renal y hepática, con resultado normal, hemograma normal y LDH: 166 U/l (VN <250).

En el primer análisis tras el inicio del tratamiento, el paciente mantenía un buen control del hemograma, con buena respuesta del prurito a las 24 horas de iniciado el tratamiento, con desaparición completa del mismo.

En los controles posteriores que se han realizado desde el inicio del tratamiento, el paciente refiere una importante mejoría de su calidad de vida, sin haber vuelto a presentar prurito en ningún momento, con buena tolerancia al tratamiento y manteniendo un hemograma normal sin requerir ajuste de dosis.

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------------------	-------------------------	-------------------------	------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

Conclusión

Los objetivos del tratamiento de la policitemia vera se centran en prevenir los eventos tromboembólicos y la transformación de la enfermedad a mielofibrosis y leucemia aguda, así como en aliviar los síntomas de la enfermedad³⁻⁴.

Los resultados de los estudios RESPONSE y RESPONSE 2 han demostrado que ruxolitinib aporta un buen control del hematocrito y mejora la sintomatología de la enfermedad, y por tanto, supone una mejoría de la calidad de vida en estos pacientes³.

Por tanto, hemos de tener en cuenta que es importante tener un buen control del hematocrito para prevenir los eventos tromboembólicos, que es el objetivo principal del tratamiento, pero no debemos olvidar que un mal control de síntomas de la enfermedad puede mermar la calidad de vida de nuestros pacientes³.

El prurito puede aparecer en el 80% de los pacientes con policitemia vera. Puede ser espontáneo o precipitado por el contacto con el agua o cambio de temperatura, y puede tener un impacto negativo en la calidad de vida del paciente, no permitiendo su descanso, su participación en actividades sociales y bañarse. La intensidad del prurito puede variar, pero puede producir depresión, ansiedad e incluso ideas suicidas^{5,6}.

El prurito acuagénico se caracteriza por desarrollo de intenso picor, escozor y quemazón producido por el contacto con el agua a cualquier temperatura, sin observan lesiones cutáneas.

El prurito acuagénico se ha reconocido como un signo patognomónico de la policitemia vera⁶.

Si decidimos realizar el cambio de tratamiento, debe ser una decisión del paciente con el hematólogo, teniendo en cuenta el balance de costes, beneficios, efectos secundarios (mielosupresión, riesgo de infecciones y efectos gastrointestinales) y la expectativa de los beneficios esperables con este tratamiento⁴.

También se debe recordar que es necesario historiar a los pacientes sobre el control de síntomas en nuestras visitas periódicas, dado que muchos de ellos asumen que los síntomas propios de la enfermedad no se pueden tratar y no realizan comentarios al respecto, teniendo, en consecuencia, una calidad de vida disminuida, como era el caso de nuestro paciente.

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

Bibliografía del caso

1. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Tefferi A, Birgegard. Polycythaemia Vera. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of tumors of haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition. Lyon: International Agency for research on Cancer (IARC), 2008; 40-3.
2. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Tefferi A, Birgegard G, Barbui T Polycythaemia Vera. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of tumors of haematopoietic and Lymphoid Tissues. Review 4th Edition. Lyon: International Agency for research on Cancer (IARC), 2017; 39-43.
3. Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, Benevolo G, Egyed M, et al Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly: 80-week follow up from the RESPONSE-2. Annals of Hematology. 2018; 97: 1591-600.
4. Blum S, Martins F, Alberio L. Ruxolitinib in the treatment of polycythemia vera: patient selection and special considerations. J Blood Med. 2016; 7: 205-15.
5. McMullin MF, Mead AJ, Cargo C, Chen F, Ewing J, Garg M. A guideline for the management of specific situation in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis. Br J Hematol. 2019; 184; 161-75.
6. Lelonek E, Matusiak L, Wroble T, Kwiatkowski J, C.Szepietowski. Burden of Aquagenic Pruritus in Polycythaemia Vera. Acta DV. 2018; 98: 185-90.

Comentario de los revisores

Aproximadamente el 50% de los pacientes con policitemia vera (PV) tienen síntomas relacionados con la enfermedad en el momento del diagnóstico. Estos síntomas pueden desarrollarse o empeorar con el tiempo, y se ha demostrado que afectan negativamente la calidad de vida e interfieren con las actividades diarias. Un estudio reciente (REVEAL; NCT02252159) ha evaluado la relación entre el control del recuento sanguíneo y los síntomas¹ y ha concluido que la carga de síntomas en pacientes con PV puede persistir a pesar del control de los recuentos sanguíneos.

El prurito, y más concretamente el acuagénico, es uno de los principales síntomas de la PV. Puede aparecer hasta en el 41,2% de los individuos con una intensidad considerable, hasta el punto de que, según estudios², un tercio de los pacientes con prurito acuagénico evitaron cualquier contacto con el agua. El tratamiento con hidroxiurea (HU) es poco efectivo para el prurito, aunque controle el hematocrito, y es necesario asociar fármacos como los antihistamínicos. A pesar de ello, en muchos casos el control es insuficiente. Además, los médicos a menudo no valoran adecuadamente la relevancia clínica del prurito y no adoptan cambios en el tratamiento.

El caso descrito por la Dra. Moragues Martínez hace referencia a un paciente con PV sin esplenomegalia y con clínica principal de prurito acuagénico, tratada en primera línea con HU, que consiguió un buen control de los recuentos sanguíneos pero no del prurito. Ruxolitinib consigue una mejoría rápida del prurito hasta su desaparición, manteniendo un hemograma normal sin requerir ajuste de dosis.

En el estudio RESPONSE-2, que evaluó ruxolitinib *versus* la mejor terapia disponible en pacientes con PV resistente o intolerante a la hidroxiurea sin esplenomegalia, se detectó una mejoría rápida en la gravedad del prurito en los pacientes tratados con ruxolitinib; por el contrario, los pacientes que recibieron la mejor terapia disponible tuvieron un empeoramiento en el prurito en la mayoría de las evaluaciones³.

En conclusión, la monitorización regular de la carga de síntomas debe tenerse en cuenta en el seguimiento de la PV para la evaluación del control de la enfermedad, ya que la sintomatología puede ser independiente de los recuentos sanguíneos y empeorar la calidad de vida del paciente.

Dra. M^a Teresa Gómez Casares

Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------------------	-------------------------	-------------------------	------------	-----------------------	------------------------------------	-----------------------------

Bibliografía

1. Grunwald MR, Burke JM, Kuter DJ, Gerds AT, Stein B, Walshauer MA, Parasuraman S, Colucci P, Paranagama D, Savona MR, Mesa R. Symptom Burden and Blood Counts in Patients With Polycythemia Vera in the United States: An Analysis From the REVEAL Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Jun 13. pii: S2152-2650(19)30312-X. doi: 10.1016/j.clml.2019.06.001. [Epub ahead of print]
2. Lelonek E, Matusiak Ł, Wróbel T, Szepietowski JC. Aquagenic Pruritus in Polycythemia Vera: Clinical Characteristics. *Acta Derm Venereol*. 2018; 98(5): 496-500.
3. Passamonti F, Grieshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, Callum J, Vannucchi AM, Sivgin S, Bensasson C, Khan M, Mounedji N, Saydam G. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1): 88-99.

PREGUNTA 1

Las guías vigentes en PV recomiendan lo siguiente:

A. Mantener el Htc por debajo de 45 con flebotomías (si bajo riesgo) o citorreducción (si alto riesgo).

B. Antiagregación salvo contraindicación médica y control de factores de riesgo cardiovascular.

C. Ambas cuestiones son ciertas.

PREGUNTA 2

En los criterios diagnósticos de la OMS para la policitemia vera, la biopsia de médula ósea:

A. Hay que hacerla siempre.

B. No hay que hacerla nunca.

C. La OMS la considera como criterio mayor, pero también indica que podría evitarse si se cumplen los umbrales de Hgb de 18,5g/dl en hombres y 16,5 g/dl en mujeres además de el otro criterio mayor y el menor.

PREGUNTA 3

El objetivo clínico de mantener el Htc<45% en pacientes de PV es:

A. Disminuir la probabilidad de trombosis.

B. Evitar la progresión a MF.

PREGUNTA 4

En la policitemia vera, si el paciente tiene síntomas como el prurito, se debe tener en cuenta lo siguiente:

A. Si se controla el hematocrito, los síntomas terminan remitiendo.

B. El control el hematocrito no implica necesariamente el control de todos los síntomas.

C. No se da en pacientes jóvenes.

Bibliografía de la autoevaluación

1. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, Verstovsek S, Mesa R, Kiladjan JJ, Hehlmann R, Reiter A, Cervantes F, Harrison C, Mc Mullin MF, Hasselbalch HC, Koschmieder S, Marchetti M, Bacigalupo A, Finazzi G, Kroeger N, Grieshammer M, Birgegard G, Barosi G. Philadelphia chromosome- negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32(5): 1057-69.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391- 405.
3. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, De Stefano V, Elli E, Iurlo A, Latagliata R, Lunghi F. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368:22-33.



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>.

