

CASO CLÍNICO 11

Paciente con policitemia vera de larga evolución intolerante a los tratamientos recibidos

Dra. María Ángeles Foncillas García y Dr. José Ángel Hernández Rivas | Servicio de Hematología. Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid)

Mujer de 73 años con policitemia vera de larga evolución derivada a nuestro Servicio de Hematología para seguimiento tras un episodio de tromboembolismo pulmonar.

Anamnesis y exploración

Paciente mujer de 75 años de edad, diagnosticada en otro centro en 1999 (a la edad de 60 años) de neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPC) tipo policitemia vera (PV) con mutación JAK-2. Presentaba, como antecedentes personales de interés, hipertensión arterial en tratamiento con valsartán (80 mg/día por vía oral), hiperuricemia en tratamiento con alopurinol (100 mg/día por vía oral) y cefalea crónica hemicraneal en seguimiento por Neurología.

En la exploración física al diagnóstico no se palpaban visceromegalias.

Al tratarse de una PV de alto riesgo vascular por la edad de la paciente, recibió durante varios años tratamiento con hidroxiurea (HU), flebotomías ocasionales y ácido acetilsalicílico (100 mg/día por vía oral).

Desde el inicio del tratamiento con HU presentó toxicidad cutánea leve (melanoniquia y xerosis), hasta que en 2012, ante el diagnóstico de un carcinoma escamoso en la mano derecha que requería intervención quirúrgica, se suspendió la HU.

Inició tratamiento con interferón pegilado (PEG-INF) en enero de 2013, suspendiéndolo al cabo de unos meses por depresión e iniciando entonces flebotomías mensuales.

Diagnóstico y evolución

En julio de 2013 ingresó en nuestro Centro a través del Servicio de Urgencias por dolor torácico y disnea.

En la exploración física presentaba taquipnea de 30 respiraciones por minuto, crepitantes en la base pulmonar derecha, no se palpaban visceromegalias abdominales ni presentaba signos aparentes de trombosis ni edemas en miembros inferiores.

Se realizaron las siguientes pruebas analíticas y radiológicas:

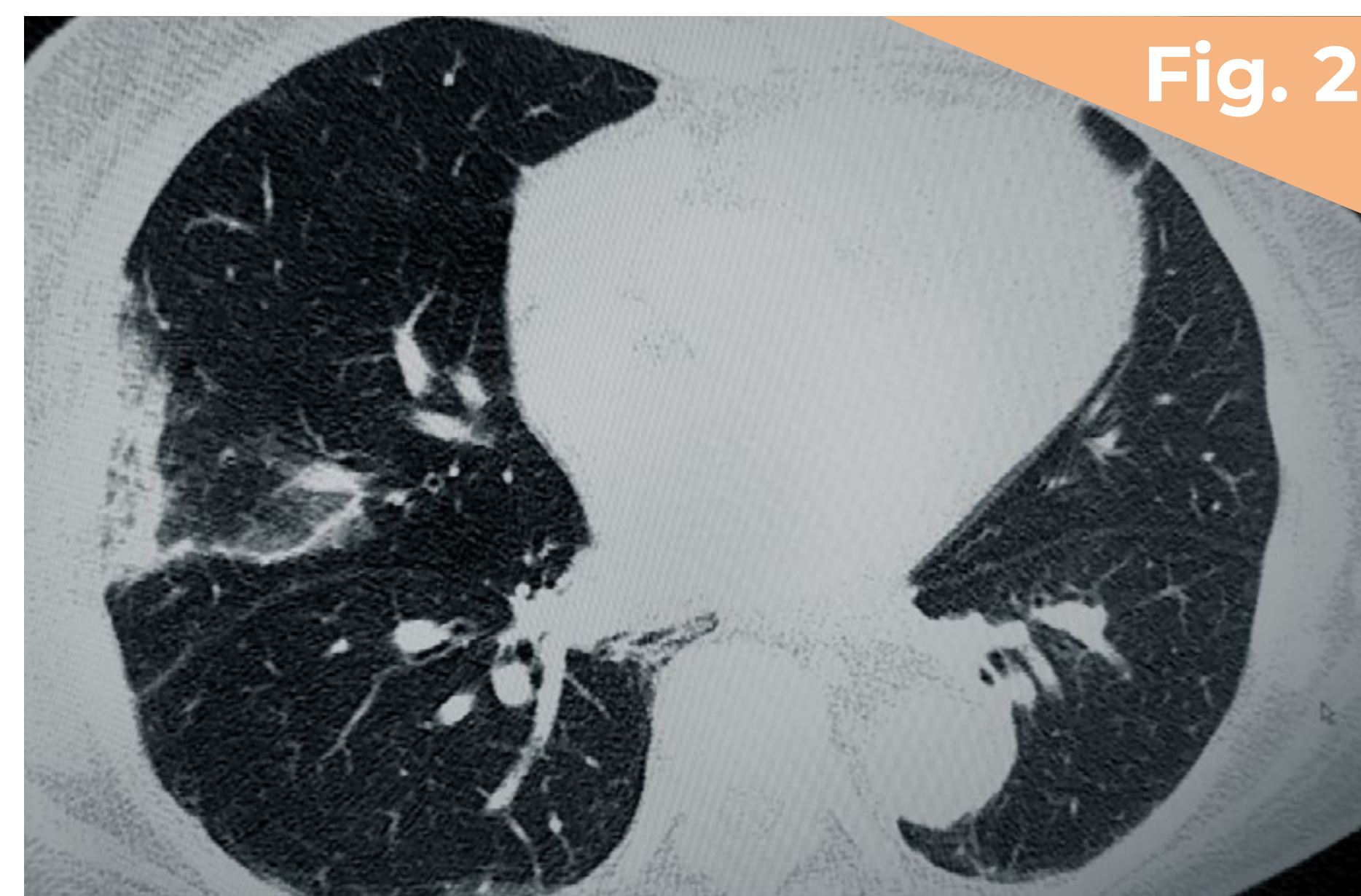
- Hemograma: leucocitos: $6,11 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 3,60-10,50), neutrófilos: $5,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 1,5-7,7). Hemoglobina: 13,8 g/dl (VN: 12,0-16,0); hematocrito: 43,2% (VN: 36,0-46,0). Plaquetas: $477 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 160-380).
- Bioquímica normal, excepto LDH: 382 U/l (VN: 81,0-234,0).
- Estudio de coagulación básico normal, excepto dímero-D (turbidimétrico): 4.410,0 $\mu\text{g/l}$ (VN: 0,0-500,0).
- Radiografía de tórax: valorar la opacidad que se proyecta sobre el seno costofrénico lateral derecho, que podría corresponder con una consolidación alveolar o una atelectasia (**figura 1**).
- Angio-TAC torácica: se observan defectos de repleción en ramas segmentarias del lóbulo medio y subsegmentarias de lóbulo superior derecho en relación con tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo. Consolidación alveolar de morfología triangular y base periférica en el segmento lateral del lóbulo medio, compatible con infarto pulmonar (**figura 2**).

Ante el diagnóstico de TEP en una paciente con PV conocida nos consultaron para decidir la actitud terapéutica y continuar el seguimiento de su patología hematológica en nuestro Servicio.

Nos encontramos ante una paciente con una PV de alto riesgo vascular, tanto por edad como por haber sufrido un episodio de trombosis. Se inició anticoagulación con heparina de bajo peso molecular, seguida de



Radiografía de tórax de la paciente, que muestra consolidación en la base pulmonar derecha.



Angio-TAC torácica de la paciente, que muestra TEP e infarto pulmonar derecho.

acenocumarol, y ante la falta de otros tratamientos disponibles en 2013 para la PV, se reinició la administración de HU, con buen control de cifras hematológicas.

A los 3 meses del reinicio de la HU, la paciente comenzó de nuevo con toxicidad mucocutánea: melanoniquia, sequedad y queratosis, además de úlceras bilaterales en miembros inferiores que fueron valoradas y tratadas sin éxito por los servicios de Dermatología y Cirugía vascular, lo que motivó la suspensión de la HU en diciembre de 2014, con resolución de las úlceras cutáneas durante los meses posteriores.

Ante la intolerancia de la paciente a los tratamientos previos, se reiniciaron las flebotomías cada 4-6 semanas, aproximadamente.

En marzo de 2015 se evidenció una esplenomegalia palpable de unos 3 cm bajo el reborde costal, y analíticamente, una leucocitosis y trombocitosis progresiva: leucocitos: $21,68 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 3,60-10,50); neutrófilos: $18,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 1,5-7,7); hemoglobina: 12,8 g/dl (VN: 12,0-16,0); hematocrito: 41,2% (VN: 36,0-47,0); plaquetas: $1.300 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 160-380).

Se repitió la biopsia de médula ósea, que mostraba gran hipercelularidad con hiperplasia eritroblástica y megacariocítica compatible con el diagnóstico previo de PV y fibrosis grado 1.

Se intentó incluir a la paciente en un ensayo clínico con ruxolitinib, pero en ese momento no fue posible al no cumplir todos los criterios de inclusión del ensayo.

Se inició tratamiento con anagrelida, manteniendo las flebotomías cada 4-6 semanas y consiguiendo una rápida reducción de la cifra de plaquetas pero con empeoramiento de su cefalea habitual, que fue resistente a diversos tratamientos analgésicos, por lo que suspendió también el tratamiento con anagrelida.

Finalmente, en 2016, ante la aprobación y disponibilidad de ruxolitinib en España para pacientes con PV con intolerancia/resistencia a HU, la paciente inició tratamiento con ruxolitinib a dosis de 10 mg/12 horas por vía oral, suspendiéndose las flebotomías. En ese momento, la paciente presentaba el siguiente hemograma: leucocitos: $12,92 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 3,60-10,50); neutrófilos: $8,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 1,5-7,7); hemoglobina: 13,7 g/dl (VN: 12,0-16,0); hematocrito: 45,1% (VN: 36,0-47,0); plaquetas: $595 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 160-380), con bioquímica normal, incluyendo la LDH. A los 3 meses del inicio del tratamiento se redujo la dosis de ruxolitinib a 5 mg/12 horas por anemia (hemoglobina: 10,4 g/dl; VN: 12,0-16,0), que fue recuperándose progresivamente.

Tras 4 años de tratamiento con ruxolitinib, actualmente a la dosis de 10 mg - 5 mg/12 h, junto con acenocumarol y ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg/día por vía oral, presenta un buen control de las cifras hematológicas, como muestra el último hemograma realizado: leucocitos: $8,22 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 3,60-10,50); neutrófilos: $6,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 1,5-7,7); hemoglobina: 12,8 g/dl (VN: 12,0-16,0); hematocrito: 42,3% (VN: 36,0-47,0); plaquetas: $390 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 160-380), con bioquímica normal. Ha desaparecido la esplenomegalia palpable y no ha vuelto a presentar toxicidad cutánea ni ha tenido ningún otro episodio tromboembólico ni hemorrágico.

Conclusión y comentarios

La HU es el agente citorreductor más frecuentemente utilizado en el tratamiento de pacientes diagnosticados de PV de alto riesgo vascular (edad mayor de 60 años y/o antecedentes de trombosis). La mayoría de los pacientes consiguen un control adecuado de la enfermedad con aceptable tolerancia con este tratamiento¹.

No obstante, entre un 10 y un 24% de los pacientes, según las distintas series publicadas, desarrollarán intolerancia o resistencia a HU^{2,3}.

En el año 2011, la *European Leukemia Net* (ELN) definió los criterios de respuesta de los pacientes con PV a la terapia citorreductora convencional, así como los criterios de intolerancia/resistencia a la HU⁴.

Uno de estos criterios es la presencia de úlceras en las piernas (como fue el caso de nuestra paciente) u otras toxicidades no hematológicas inaceptables relacionadas con HU, tales como manifestaciones mucocutáneas, síntomas gastrointestinales, neumonitis o fiebre a cualquier dosis de HU.

La aparición de algún tipo de toxicidad mucocutánea durante el tratamiento con HU es muy frecuente, llegando incluso al 70% de los pacientes con NMPc tratados con este fármaco. Aunque la mayoría de las manifestaciones son leves y no tienen repercusión en la calidad de vida de los pacientes, otras suponen un riesgo importante para su salud, como las úlceras mucocutáneas y varios tipos de cáncer de piel. Además, esta toxicidad es dosis-dependiente y acumulativa, por lo que una vez que aparece es un problema a largo plazo de difícil solución si no se suspende la HU.

Son especialmente frecuentes la hiperpigmentación cutánea y ungueal, la xerosis y la atrofia de piel y tejidos subcutáneos, y menos frecuentes la alopecia, las úlceras orales y maleolares, la hipersensibilidad solar y el mayor riesgo de aparición de carcinomas cutáneos basocelulares y de células escamosas⁵.

En el caso de la paciente que presentamos, no solamente había tenido una intolerancia cutánea muy importante durante el tratamiento con HU, sino que también había presentado toxicidad extrahematológica con el resto de tratamientos recibidos y disponibles en ese momento para PV.

Varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el inhibidor de JAK ruxolitinib es superior a la terapia estándar utilizada para PV en cuanto al control del hematocrito, la reducción del volumen del bazo y la mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes con una respuesta inadecuada o efectos secundarios inaceptables con la HU^{6,7}.

Antes de la aprobación y disponibilidad de ruxolitinib para pacientes con PV intolerantes a HU, nuestra paciente ya no tenía opciones terapéuticas para el tratamiento de su enfermedad. Ruxolitinib ha aportado un claro beneficio clínico a nuestra paciente que, a pesar de no ser resistente a HU, tenía una intolerancia muy importante. Además del buen control de la enfermedad a nivel hematológico, no ha vuelto a presentar toxicidades limitantes de su calidad de vida.

Bibliografía del caso

1. Kilarjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chormienne C, et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 3907-13.
2. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, et al. Assessment and prognostic value of de ELN criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in P vera. *Blood*. 2012; 119: 1363-69.
3. Alvarez-Larran A, Kergelen A, Hernández-Boluda JC, Pérez-Encinas M, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with P Vera. *Br J Haematol*. 2016; 172(5): 786-93.
4. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011; 29(6): 761-70.
5. Antelo M, De las Heras N, González Porras Jr, et al. Management of side effects of bcr/abl-negative chronic myeloproliferative neoplasm therapies. *Expert Rev Hematol*. 2015; 8 (6): 819-35.
6. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015; 372: 426-35.
7. Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, et al. Long-term efficacy and safety of Ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7: 226-37.
8. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi A, et al. Philadelphia chromosome negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32: 1057-69.

Comentario de los revisores

Los Dres. Foncillas y Hernández han presentado el caso de una paciente diagnosticada de policitemia vera (PV) en el año 1999, con una larga historia destacando las toxicidades cutáneas asociadas a hidroxycarbamida, intolerancia también a interferón y una complicación trombótica grave. Estos problemas se controlaron desde el cambio a ruxolitinib.

Los pacientes con PV de alto riesgo deben recibir citorreducción, además de antiagregación y el control estricto de los factores de riesgo cardiovasculares. Ruxolitinib o interferón son las opciones terapéuticas recomendadas por la ELN en la policitemia vera de alto riesgo cuando hay fallo o intolerancia a hidroxycarbamida¹. Al menos un 25% de los pacientes presentan resistencia o intolerancia a hidroxycarbamida o a interferón.

Los criterios de resistencia o intolerancia a hidroxycarbamida son muy precisos y se basan en una necesidad determinada de flebotomías, datos de mieloproliferación, esplenomegalia, citopenias, úlceras cutáneas u otra toxicidad inaceptable^{2,3}. Estos estrictos criterios no se adaptan a la práctica asistencial, por lo cual se han sugerido unos criterios más flexibles en las cuales se añade el concepto de “fallo a la máxima dosis tolerable” y el “mal control de los síntomas” o la aparición de “trombosis o hemorragia”⁴. En cualquier caso, la causa más frecuente de intolerancia son las úlceras cutáneas^{3,5}. Ante una úlcera típica perimaleolar y dolorosa hay que suspender la hidroxycarbamida y buscar una alternativa, pues la úlcera suele recidivar en caso de reintroducir el fármaco. Hidroxycarbamida puede causar otros tipos de toxicidades cutaneomucosas, lesiones precancerosas y cáncer no melanoma, cuyo manejo requiere una aproximación individualizada.

La ELN, hasta ahora, no ha definido unos criterios de fallo o intolerancia específicos para el interferón. Por lo tanto, en caso de utilizar interferón se usarán los criterios generales de respuesta de la ELN⁶, y para la intolerancia, el grado de severidad CTCAE o el juicio clínico. La intolerancia a interferón es frecuente, y las principales causas son la fatiga, la depresión u otros síntomas psiquiátricos, hipertransaminitis y complicaciones autoinmunes (psoriasis, tiroiditis, etc.). La intolerancia de tipo psiquiátrico del presente caso es características de este fármaco. Existe una nueva formulación de interferón que parece asociarse a mejor tolerancia que los interferones clásicos⁷, todavía no aprobada en España.

Por último, queremos señalar que la paciente no ha vuelto a tener trombosis ni ha necesitado flebotomías desde el cambio a ruxolitinib. El objetivo último del tratamiento citorreductor en la PV es prevenir la trombosis, pero como marcador se utiliza el control del hematocrito. Los ensayos RESPONSE⁸ y RESPONSE-2⁹ han demostrado que ruxolitinib consigue un excelente control del hematocrito ($\leq 45\%$) sin necesidad de flebotomías: 66% vs. 19% con BAT (el cual incluyó interferón, entre otros) en los pacientes que han fallado a hidroxycarbamida. Con un seguimiento del ensayo RESPONSE de 5 años, el 65% de los pacientes siguen con ruxolitinib, indicando una respuesta mantenida y buena tolerancia¹⁰.

Dado el buen control del hematocrito, es de esperar que ruxolitinib reduzca el riesgo de eventos trombóticos, pero el efecto sobre la trombosis no fue objetivo en el ensayo RESPONSE. En una revisión sistemática y metaanálisis¹¹ que analizó los ensayos RESPONSE y RESPONSE-2, entre otros, la trombosis fue menor con ruxolitinib que BAT, pero las diferencias no fueron significativas. Alvarez-Larran *et al.* han estudiado el brazo de ruxolitinib del ensayo RESPONSE con pacientes de vida real del registro GEMFIN, con superior supervivencia y menor riesgo de trombosis en el grupo tratado con ruxolitinib¹².

Dra. M^a Teresa Gómez Casares

Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas

Bibliografía

1. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32(5): 1057-69.
2. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010; 148(6): 961-3.
3. Alvarez-Larrán A, Kerguelen A, Hernández-Boluda JC, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Báez A, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2016; 172(5): 786-93.
4. McMullin MF, Wilkins BS, Harrison CN. Management of polycythaemia vera: a critical review of current data. *Br J Haematol*. 2016; 172(3): 337-49.
5. Latagliata R, Spadea A, Cedrone M, Di Giandomenico J, De Muro M, Villivà N, et al. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: the Mister Hyde face of a safe drug. *Cancer*. 2012; 118(2): 404-9.
6. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian J-J, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013; 121(23): 4778-81.
7. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropoginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(3): e196-208.
8. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015; 372(5): 426-35.
9. Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, Benevolo G, Egyed M, Callum J, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. *Ann Hematol*. 2018; 97(9): 1591-600.
10. Kiladjian J-J, Zachee P, Hino M, Pane F, Masszi T, Harrison CN, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(3): e226-37.
11. Masciulli A, Ferrari A, Carobbio A, Ghirardi A, Barbui T. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020; 4(2): 380-6.
12. Alvarez-Larrán A, Verstovsek S, Pérez-Encinas M. Comparison of ruxolitinib and real-world best available therapy in terms of overall survival and thrombosis in patients with polycythemia vera who are resistant or intolerant to hydroxyurea. EHA 2018, abstract PF628.

PREGUNTA 1

¿Qué características tienen las úlceras cutáneas secundarias al tratamiento con HU?

A. Lesiones únicas, no dolorosas, localizadas en miembros superiores.

B. Lesiones múltiples localizadas en miembros superiores.

C. Lesiones múltiples, dolorosas y localizadas en miembros inferiores.

PREGUNTA 2

¿Qué grupo de pacientes presentan con mayor frecuencia intolerancia/resistencia a HU?

A. Mujeres, edad superior a 60 años al diagnóstico, mayor dosis de HU recibida.

B. Varones, edad inferior a 60 años al diagnóstico.

C. No hay diferencia según el género, no depende de la dosis de HU ni del tiempo de exposición al fármaco.

PREGUNTA 3

¿Cuál es el tratamiento de elección recomendado para la mayoría de los pacientes con intolerancia/resistencia HU?

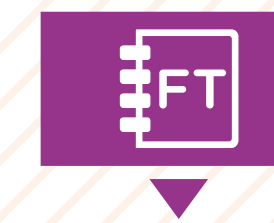
A. Ruxolitinib.

B. Anagrelida.

C. No existe una clara recomendación.

Bibliografía de la autoevaluación

1. Alvarez-Larrán A, Kerguelen A, Hernández-Boluda JC, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Báez A, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2016; 172(5): 786–93.
2. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(3): e196–208.
3. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015; 372(5): 426–35.



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>.

