

CASO CLÍNICO 15

# Ruxolitinib en un paciente con policitemia vera y enfermedad de Crohn concomitante

Dr. Antoni García Guiñón | Servicio de Hematología Clínica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida)



## Motivo de consulta

Paciente varón con antecedentes de talasemia *minor*, anticoagulado con acenocumarol por el antecedente de trombosis de repetición (trombosis venosa profunda en la extremidad inferior derecha en 2010; trombosis de las venas suprahepáticas y esplénica en 2012), y portador de la mutación en heterocigosis C677T del gen *MTHFR* sin asociar déficit de homocisteína como única alteración del estudio de trombofilia.

Diagnosticado en 2013 de enfermedad de Crohn con afectación predominantemente de íleo terminal, y tratado con budesonida, mesalazina y azatioprina.

En 2015 presentó un absceso con perforación intestinal de una fístula entero-enteral ileocólica, por lo que se realizó una resección de intestino delgado y una hemicolectomía derecha. El estudio anatomopatológico mostró la presencia de afectación por enfermedad de Crohn focalmente en fase moderada-severa, así como la presencia de un infiltrado linfocitario transmural compatible con un linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) (CD20+, CD79+, CD3-, CD4-, CD30+, CD15-, ciclina D1-, bcl6-, CD10, Ki-67: 70%). Se realizó un estudio de extensión con PET-TAC, que mostró afectación adenopática abdominal a nivel adyacente a la afectación colónica, en la cadena ilíaca externa bilateral y a nivel axilar; y un estudio medular con biopsia ósea, que descartó afectación a dicho nivel.

Con el diagnóstico de LDCG-B en estadio IIIE-A y R-IPI de 2 (estadio III y LDH elevada), recibió tratamiento inmunquimioterápico con esquema R-CHOP (6 ciclos), consiguiendo una remisión completa mantenida hasta la actualidad. Ante el diagnóstico de linfoma se suspendió el tratamiento con azatioprina por su enfermedad de Crohn.

En 2016, con 57 años de edad, el paciente inició una progresiva poliglobulia sintomática en forma de prurito intenso generalizado de predominio en el tronco, por lo que se llevó a cabo un estudio de poliglobulia. En la exploración física destacaba la presencia de esplenomegalia de 4 cm por debajo del reborde costal.

**Analítica:** hemoglobina: 17,9 g/dl (normal: 13-18); hematocrito: 60,5% (38-52); leucocitos:  $8,74 \times 10^9/l$  (4-11); plaquetas:  $153 \times 10^9/l$  (140-450). Bioquímica: funcional renal y hepática normales. LDH: 579 U/l (208-378). Eritropoyetina sérica: 3,7 mU/ml (2,6-18,5). El estudio molecular del gen *JAK2* mostró la mutación V617F (carga alélica no disponible).

Tras la presencia de poliglobulia progresiva en los últimos 6 meses, niveles de eritropoyetina en el límite bajo y la mutación del gen *JAK2*, se diagnosticó al paciente de síndrome mieloproliferativo crónico tipo policitemia vera. Se inició tratamiento con flebotomías y también tratamiento sintomático para el prurito. Ante los antecedentes trombóticos, se asoció tratamiento citorreductor con hidroxiurea, consiguiendo normalizar la cifra de hemoglobina, con resolución del prurito.

En febrero de 2018, en el contexto de un empeoramiento de su enfermedad de Crohn en forma de diarreas persistentes, presentó una anemización, por lo que precisó suspender las flebotomías y la hidroxiurea. Desde el Servicio de Digestivo se modificó el tratamiento,

aumentando la pauta de corticoterapia, y mejorando parcialmente la sintomatología digestiva. En las semanas posteriores, tras la resolución de la anemia, se reintrodujo el tratamiento con hidroxiurea. A pesar de ello, posteriormente, se requirieron ajustes de tratamiento citorreductor debido a nuevos episodios de anemización, coincidiendo con episodios de sangrado digestivo en el contexto de su patología digestiva.

En junio de 2020, estando bajo tratamiento con hidroxiurea, el paciente inició un incremento progresivo de la esplenomegalia de forma sintomática, acompañado de dolor abdominal en el hipocondrio izquierdo y plenitud posprandial. Coincidiendo con el incremento de la esplenomegalia, presentó un empeoramiento desde el punto de vista digestivo, con aumento de nuevo de las diarreas, así como deterioro generalizado, con astenia y anorexia importantes y pérdida de más de 10 kg de peso en 3 meses.

Ante dicha situación se decidió realizar una reevaluación de ambas patologías.

INICIO DEL CASO	<b>MOTIVO DE CONSULTA</b>	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN Y COMENTARIOS	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	---------------------------	-------------------------	-------------------------	--------------------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------



## Anamnesis y exploración

**Hemograma:** hemoglobina: 15,2 g/dl (normal: 13-18); hematocrito: 53,1% (38-52); leucocitos:  $13,77 \times 10^9/l$  (4,8-10,8), plaquetas:  $310 \times 10^9/l$  (140-450). Fórmula leucocitaria: 88% neutrófilos, 8% linfocitos, 2% monocitos, 1% eosinófilos, 1% basófilos, y 2 eritroblastos).

**Bioquímica:** uratos: 9,0 mg/dl (3,5-7,2); bilirrubina total: 2,0 mg/dl (indirecta: 1,7 mg/dl); LDH: 728 U/l (208-378); resto de parámetros dentro de la normalidad.

**Estudio férrico:** sideremia: 18  $\mu g/dl$  (59-158), índice de saturación de la transferrina: 3,4% (15-45), ferritina: 15 ng/ml (30-400).

Niveles de calprotectina en heces: 323 mg/kg (0-50).

**TAC abdominal:** esplenomegalia de 24 cm, con desarrollo de vasos colaterales en el eje esplenoportal por antigua trombosis. Permeabilidad de la vena porta en todo su recorrido, de la vena cava inferior y venas renales. Varicocele izquierdo. En el parénquima esplénico no se observan zonas de infarto. Hígado y vesícula sin alteraciones. Asas intestinales desplazadas inferiormente debido a la esplenomegalia (**figura 1**).

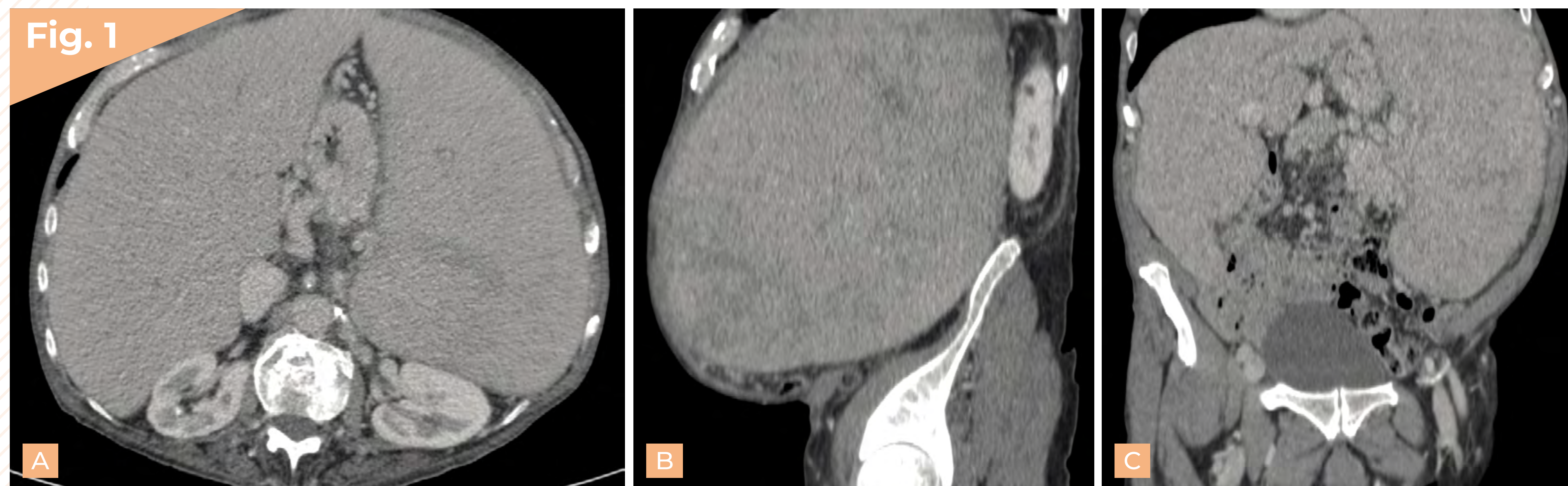
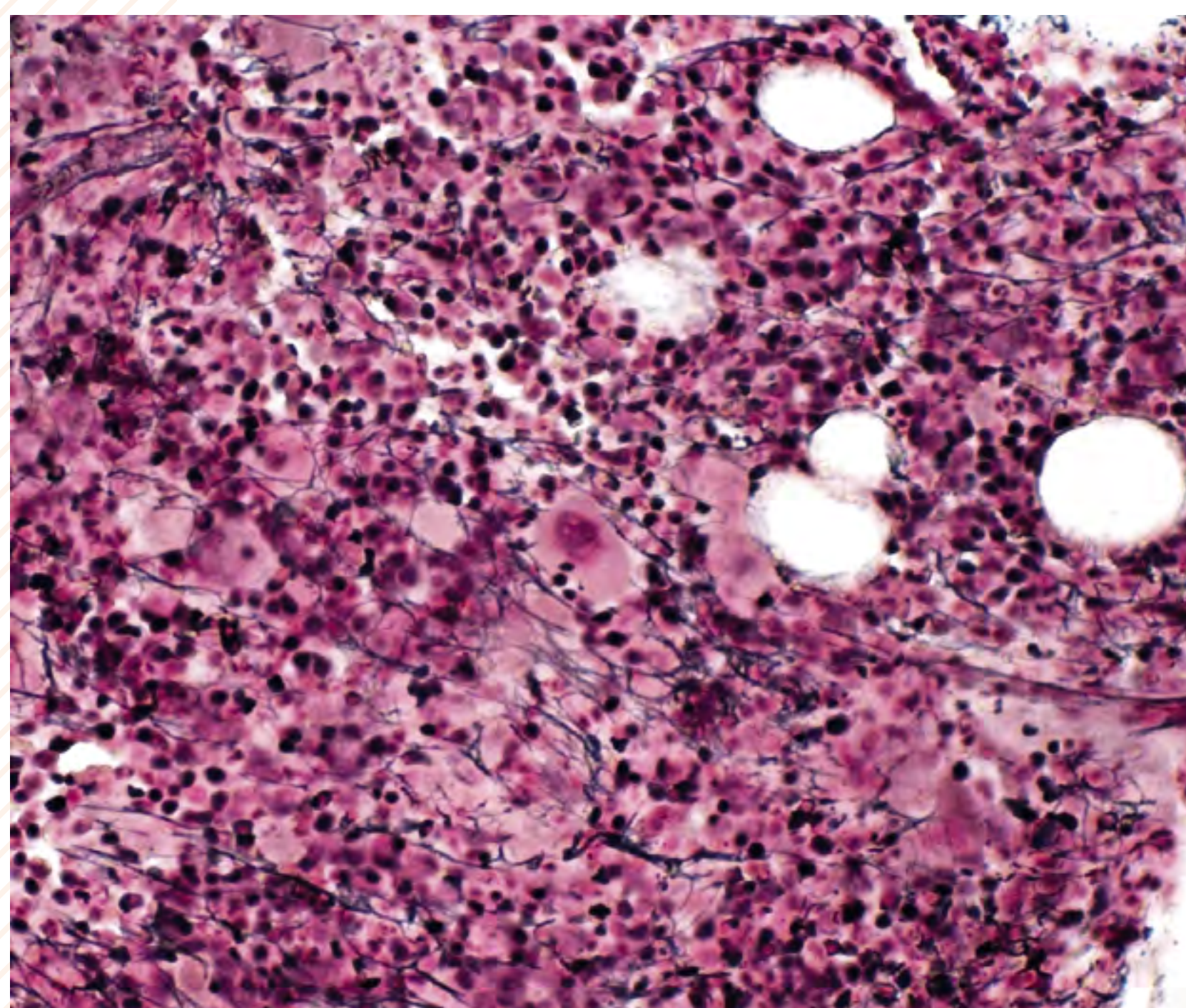
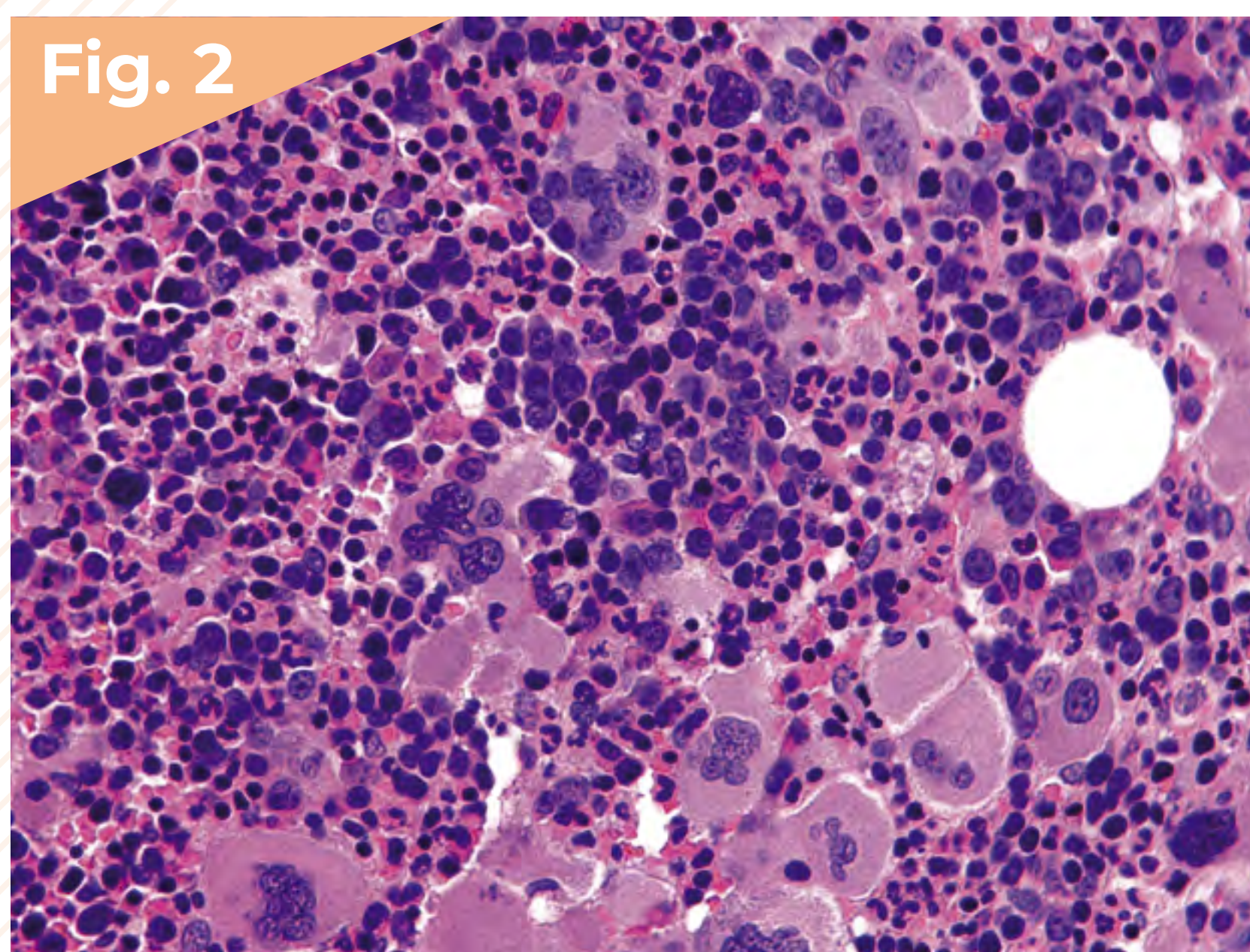


Imagen tomográfica del abdomen que muestra esplenomegalia severa en los planos axial (A), coronal (B) y sagital (C)

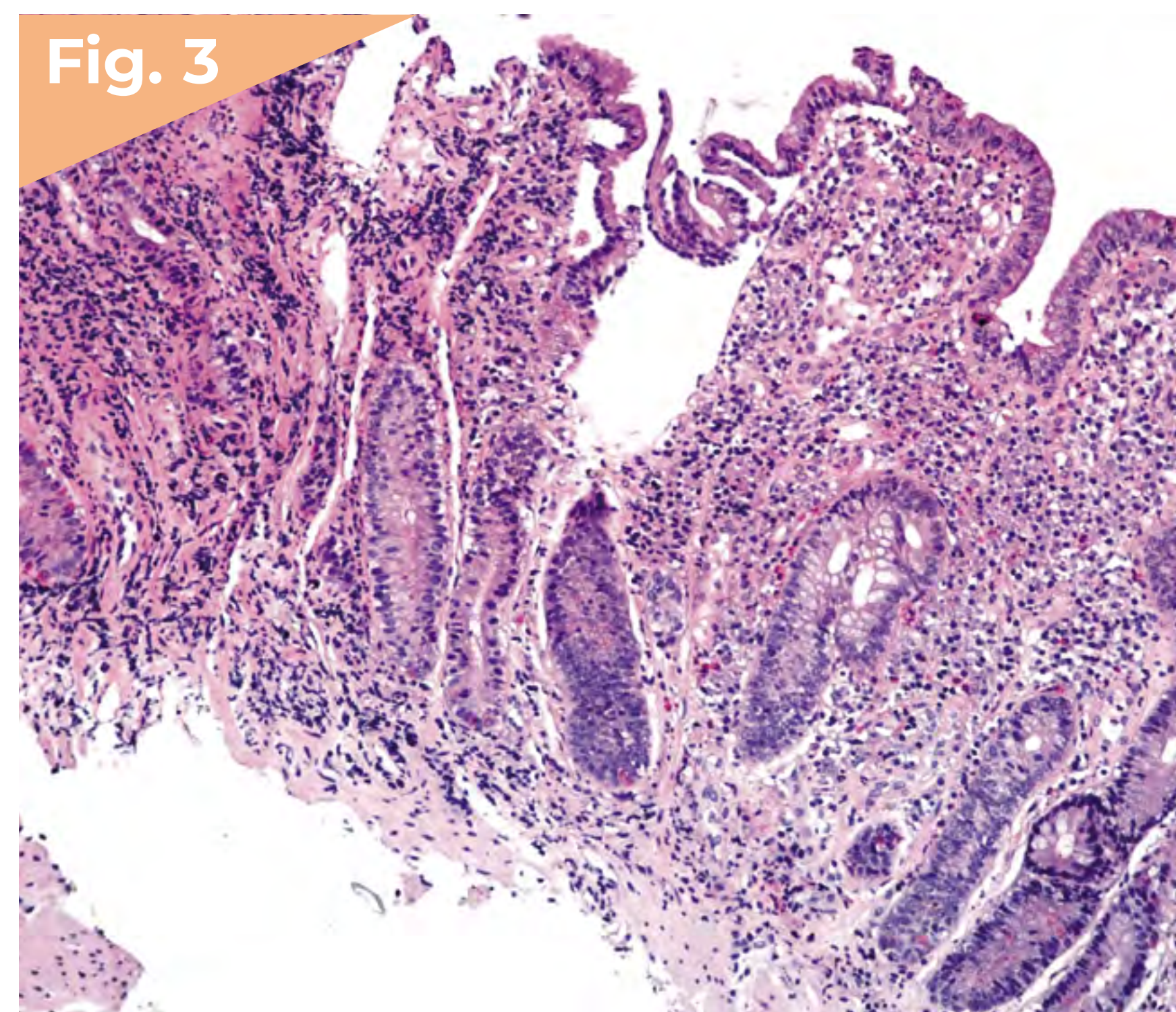
INICIO DEL CASO	MOTIVO DE CONSULTA	<b>ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN</b>	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN Y COMENTARIOS	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------	--------------------------------	-------------------------	--------------------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------





**Aspirado medular:** celularidad muy aumentada con disminución de la grasa. Presencia de las 3 series hematopoyéticas en todos sus estados madurativos, con hiperplasia a expensas de megacariocitos y serie roja. Serie blanca: discreta eosinofilia. Serie eritroide hiperplasiada con tendencia a formas inmaduras, algún defecto de Hemoglobinización. Serie megacariocítica hiperplasiada con anisotrombia, con predominio de megacariocitos pequeños unilobulados, con alguno más grande e hiperlobulado. Blastos: 2%.

**Biopsia ósea:** médula ósea hipercelular compacta, con presencia de elementos celulares de las tres series en diferentes estadios de maduración. Se observa hiperplasia de serie roja y marcada hiperplasia de la serie megacariocítica, con agregados laxos de megacariocitos, algunos de ellos con núcleos hiperlobulados. Aumento de la malla de reticulina compatible con fibrosis medular grado 1 (figura 2).



**Estudio molecular:** *BCR/ABL*: negativo. *JAK2*: positivo (carga alélica: 68,6%).

**Colonoscopia:** zona de anastomosis ileocólica con múltiples úlceras confluentes, compatible (>75% de la circunferencia) con recidiva posquirúrgica severa por enfermedad de Crohn (índice de Rutgeerts i4).

**Biopsia de colon:** colitis crónica, con actividad inflamatoria compatible con enfermedad inflamatoria intestinal (figura 3).

Imagen tomográfica del abdomen que muestra esplenomegalia severa en los planos axial (A), coronal (B) y sagital (C)

Biopsia de colon que muestra colitis crónica con actividad inflamatoria intestinal.



## Diagnóstico y evolución

Ante la esplenomegalia progresiva sintomática, y descartada la presencia de progresión a mielofibrosis o crisis blástica, en septiembre de 2020 se decidió asociar tratamiento con ruxolitinib (10 mg/12 h) para el control de la esplenomegalia, manteniendo la hidroxiurea a dosis bajas.

Tras iniciar dicho tratamiento, se objetivó una disminución de la esplenomegalia con mejoría sintomática asociada. Paralelamente se objetivó una progresiva mejoría de la enfermedad de Crohn, con disminución del número y grado de las diarreas, así como mejoría de los parámetros analíticos, con disminución progresiva de la calprotectina fecal (115 mg/kg), y que se confirmó también por colonoscopia con disminución de la ileítis ulcerativa, afectando en torno al 25% de la circunferencia (índice de Rutgeerts i3). Clínicamente, el paciente presentó una mejoría importante del estado general, con resolución de la anorexia y de la astenia, disminución importante de las diarreas y recuperación de peso.

En la actualidad, el paciente se mantiene estable de su síndrome mieloproliferativo, con cifra normal de hemoglobina y estabilidad de la esplenomegalia (12 cm bajo el reborde costal), actualmente asintomática. Desde el punto de vista digestivo, a pesar de la mejoría clínica de la enfermedad de Crohn, que se atribuyó al tratamiento con ruxolitinib, en los meses posteriores se inició tratamiento con ustekinumab por la persistencia de la actividad inflamatoria intestinal.

## Conclusión y comentarios

El caso presenta un paciente diagnosticado de un síndrome mieloproliferativo crónico tipo policitemia vera (*JAK2+*) con la concomitancia de una enfermedad inflamatoria crónica tipo Crohn en la que el tratamiento con ruxolitinib permitió controlar la enfermedad hematológica y reducir la enfermedad intestinal.

De los antecedentes del paciente cabe destacar la presencia de trombosis de repetición, una de ellas a nivel abdominal. Se realizó un estudio de trombofilia que únicamente mostró la presencia de la mutación del gen *MTHFR* en heterocigosis que, en ausencia de déficit de homocisteína, en la actualidad no se considera un factor protrombótico<sup>1</sup>. En relación con el diagnóstico de enfermedad de Crohn, existe evidencia de un aumento de la incidencia de eventos trombóticos en relación con las enfermedades inflamatorias intestinales, por lo que podría existir una relación entre ambos en nuestro paciente<sup>2</sup>. Donde sí existe una mayor evidencia es en la relación entre eventos trombóticos y síndromes mieloproliferativos, en los que las complicaciones trombóticas y hemorrágicas constituyen la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. Asimismo, presentan una alta prevalencia de eventos trombóticos previos al diagnóstico del síndrome mieloproliferativo, en especial trombosis venosas en zonas no habituales, como las abdominales<sup>3</sup>.

En nuestro caso, a pesar de que en el momento del diagnóstico de las trombosis el paciente no presentaba poliglobulia y no disponemos del estudio molecular de *JAK2*, la presencia de trombosis de repetición y, además, en zona abdominal, podría sugerir que ya presentara el síndrome mieloproliferativo.

En 2015, a raíz de una perforación intestinal a nivel ileal, se detectó la presencia de afectación por linfoma difuso de células grandes B. A pesar de que no existe un consenso sobre la relación causal entre enfermedad inflamatoria intestinal y linfoma, sí existe evidencia de un incremento en la incidencia de linfomas no Hodgkin en estos pacientes<sup>4</sup>. El paciente recibió tratamiento inmunquimioterápico estándar con esquema R-CHOP, consiguiendo una remisión completa que se mantiene en la actualidad.

Posteriormente a raíz de una poliglobulia progresiva sintomática, el paciente fue diagnosticado de policitemia vera ante la presencia de poliglobulia con niveles de hemoglobina >16 g/dl, la presencia de mutación V617F del gen *JAK2* y los niveles de eritropoyetina en el límite bajo de la normalidad. Cabe destacar que no se realizó estudio medular en ese momento, dado que no se consideró necesario para su diagnóstico. El paciente inició tratamiento con flebotomías, asociando hidroxiurea ante los antecedentes trombóticos, y manteniéndose la anticoagulación con acenocumarol. Tras el inicio del tratamiento, mostró un buen control de la policitemia y resolución de los síntomas, pero presentó posteriormente episodios de anemización que precisaron ajustes del tratamiento, con suspensiones puntuales. La anemización presentada fue debida a episodios de sangrado digestivo, habitualmente microscópico, debido a su enfermedad intestinal con presencia de lesiones crónicas colónicas y con necesidad de anticoagulación por los antecedentes trombóticos.

Posteriormente, en 2020, tras 4 años del diagnóstico de la policitemia vera, el paciente presentó una esplenomegalia progresiva sintomática en ausencia de una nueva trombosis, síntomas constitucionales en forma de astenia y anorexia y la presencia de fibrosis

INICIO DEL CASO	MOTIVO DE CONSULTA	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	<b>CONCLUSIÓN Y COMENTARIOS</b>	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------	-------------------------	-------------------------	---------------------------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------



medular grado 1. Paralelamente a los signos de progresión de su enfermedad mieloproliferativa, presentó una descompensación de su enfermedad de Crohn, con aumento importante de las diarreas, confirmado todo ello por el estudio colonoscópico y por el incremento de la calprotectina fecal.

Ante el control inadecuado de su enfermedad mieloproliferativa con hidroxiurea y la enfermedad de Crohn sintomática, se decidió iniciar tratamiento con ruxolitinib. Ruxolitinib es un potente inhibidor selectivo de JAK1/JAK2 quinasas responsables de la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento implicados en la hematopoyesis. La mutación del gen V617F del gen *JAK2* es la mutación más prevalente de los síndromes mieloproliferativos *BCR/ABL* negativos, estando implicado en la génesis de la policitemia vera en más del 95% de los casos<sup>5</sup>. Ruxolitinib ha demostrado su eficacia en el control de la policitemia vera mediante el control del hematocrito, reduciendo la esplenomegalia y mejorando los síntomas asociados a la policitemia en pacientes resistentes o intolerantes a hidroxiurea<sup>6</sup>. Diferentes estudios sugieren que ruxolitinib podría reducir la recurrencia de fenómenos trombóticos en pacientes con policitemia vera, si bien es cierto que los resultados no son concluyentes, por lo que se considera que deberán realizarse estudios específicos para determinar el efecto de ruxolitinib en la prevención de la trombosis en estos pacientes<sup>7,8</sup>.

Existe evidencia del efecto de los inhibidores de JAK en las enfermedades inflamatorias intestinales, con datos más prometedores en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn. Tofacitinib, un inhibidor JAK no selectivo, y filgotinib, un inhibidor selectivo JAK1, han sido aprobados para el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerosa activa con respuesta subóptima al tratamiento convencional. Los datos de los inhibidores de JAK en los pacientes con enfermedad de Crohn son más controvertidos y en la actualidad están en estudio<sup>9</sup>. En nuestro caso, tras iniciar la administración de ruxolitinib como tratamiento para la policitemia vera, se observó una mejoría sintomática de la enfermedad de Crohn, con disminución de las diarreas y de las molestias abdominales. Este dato se confirmó con la mejoría de las lesiones en la colonoscopia y con la disminución de la calprotectina fecal, biomarcador de inflamación intestinal.

En resumen, este caso presenta un paciente con policitemia vera con episodios trombóticos previos, inicialmente tratado con flebotomías e hidroxiurea, y que tras progresión recibe tratamiento con ruxolitinib, con buena respuesta. El interés del caso radica en que el tratamiento con ruxolitinib para su policitemia vera consiguió mejorar la sintomatología asociada a su enfermedad inflamatoria intestinal, con una reducción de las lesiones colónicas asociadas a su enfermedad de Crohn. En la actualidad existen diferentes estudios que determinarán el impacto de los inhibidores de JAK en los pacientes con enfermedad de Crohn.

INICIO DEL CASO	MOTIVO DE CONSULTA	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	<b>CONCLUSIÓN Y COMENTARIOS</b>	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------	-------------------------	-------------------------	---------------------------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------



## Bibliografía del caso

1. Bezemer ID, Doggen CJM, Vos HL, et al. No Association Between the Common MTHFR 677C→T Polymorphism and Venous Thrombosis Results From the MEGA Study. *Arch Intern Med.* 2007; 167(5): 497-501.
2. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet.* 2010; 375: 657-63.
3. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood.* 2012; 120(25): 4921-8.
4. Roon AC, Reese G, Teare J, et al. The Risk of Cancer in Patients with Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum.* 2007; 50: 839-55.
5. McKeage K. Ruxolitinib: A Review in Polycythaemia Vera. *Drugs.* 2015; 75(15): 1773-81.
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. Masciulli A, Ferrari A, Carobbio A, et al. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2020; 4(2): 380-6.
8. Alvarez-Larraneal A, Garrote M, Ferrer-Marin F, et al. Real-world analysis of main clinical outcomes in patients with polycythemia vera treated with ruxolitinib or best available therapy after developing resistance/intolerance to hydroxyurea. *Cancer.* 2022 Apr 13. doi: 10.1002/cncr.34195.
9. Parigi TL, Sollitano V, Peyrin-Biroulet L, et al. Do JAK inhibitors have a realistic future in treating Crohn's disease?. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2022; 18(3): 181-3.



## Comentario de los revisores

El Dr. García presenta un complejo e interesante caso de un paciente con policitemia vera. La historia se inicia con dos episodios de trombosis venosa antes del diagnóstico de la policitemia vera, incluyendo una trombosis de las venas suprahepáticas. En el momento de la trombosis de las venas suprahepáticas se realizó un estudio de trombofilia hereditaria, pero no un estudio de la mutación en *JAK2* V617F. La trombosis del área esplácnica es una forma relativamente frecuente de debut de la policitemia vera, y a menudo se presenta con hemograma normal o casi normal, lo cual hace difícil sospechar un proceso mieloproliferativo<sup>1</sup>. Es muy importante conocer este hecho, y solicitar la mutación *JAK2* V617F con independencia de los datos hematimétricos, sobre todo si no hay una causa evidente que justifique la trombosis. Es altamente probable que el paciente ya tuviera la mutación en *JAK2* V617F, ya que ésta puede aparecer décadas antes del debut del proceso hematológico, y que la sola mutación se asocia a trombosis sin necesidad de cumplir criterios de neoplasia mieloproliferativa crónica (NMP)<sup>2,3</sup>. Actualmente, el estudio de la mutación *JAK2* V617F ya está incluido en las guías de estudio de las trombosis suprahepáticas y portales, y tanto los hematólogos como los especialistas en patología digestiva son conscientes de la necesidad de realizar este estudio<sup>4,5</sup>.

Hasta ahora es una historia típica de un paciente con policitemia vera, pero el caso es mucho más complejo. Un año después de la trombosis de las suprahepáticas presenta una enfermedad de Crohn tratada con budesonida, mesalazina y azatioprina. Dos años más tarde se complica con una perforación intestinal que precisó una hemicolectomía, y en la histología, además de los datos de colitis, aparece un linfoma B difuso de células grandes. Se ha sugerido que la coocurrencia de una NMP y un linfoma se asocia a un mal pronóstico<sup>6,7</sup>. Sin embargo, en el caso que comentamos, la respuesta y la evolución posterior del linfoma fueron buenas con un tratamiento estándar tipo R-CHOP y la suspensión de la azatioprina.

Seis años después de la primera trombosis, 4 después de la trombosis de las suprahepáticas, se llega al diagnóstico de la policitemia vera con una hemoglobina de 17,9 g/dl, *JAK2* V617F presente, prurito y esplenomegalia a 4 cm bajo reborde costal. De acuerdo con las recomendaciones de la *European LeukemiaNet* (ELN) basadas en el riesgo de trombosis, el paciente fue tratado con citorreducción (hidroxicarbamida) más flebotomías para el control del hematocrito. Las recomendaciones ELN también incluyen interferón como opción terapéutica en primera línea, pero este fármaco puede inducir o agravar patologías autoinmunes<sup>8</sup>; por ello debería evitarse en un paciente con enfermedad de Crohn.

La evolución durante los siguientes años estuvo condicionada por la enfermedad de Crohn, con frecuentes episodios de sangrado y anemia, lo cual dificultó el manejo de la hidroxicarbamida. Además, en el año 2020 se objetivó un crecimiento del bazo no asociado a la transformación a mielofibrosis. Ante esta situación se decidió iniciar tratamiento con ruxolitinib. El cambio está justificado tanto por la dificultad para controlar el hematocrito como por la esplenomegalia progresiva<sup>8</sup>. Ruxolitinib está indicado para la policitemia vera con resistencia o intolerancia a hidroxicarbamida, y es la opción más recomendada en segunda línea, especialmente si además hay una gran esplenomegalia, como ocurría en el caso que se presenta<sup>8,9</sup>. La eficacia de ruxolitinib está basada en los ensayos RESPONSE, con datos

INICIO DEL CASO	MOTIVO DE CONSULTA	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN Y COMENTARIOS	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------	-------------------------	-------------------------	--------------------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------



ya disponibles a 5 años de seguimiento<sup>10,11</sup>. Estos ensayos demuestran que ruxolitinib consigue un control adecuado y mantenido del hematocrito tanto en pacientes con o sin esplenomegalia, después de fallo o intolerancia a hidroxycarbamida. Otros estudios también indican una reducción de eventos trombóticos con ruxolitinib<sup>12,13</sup>.

No solo el control del hematocrito mejoró con ruxolitinib, también la diarrea y los marcadores inflamatorios. Aunque la respuesta de la colitis pueda parecer llamativa, no es inesperada dados los efectos inmunosupresores de ruxolitinib y la eficacia de algunos anti-JAK en la colitis ulcerosa, aspectos revisados excelentemente por los autores del artículo que comentamos. En la literatura hemos encontrado un caso de policitemia vera y colitis ulcerosa con respuesta de ambos procesos a ruxolitinib<sup>14</sup>. No hemos encontrado casos de enfermedad de Crohn y policitemia vera, de ahí lo excepcional e interesante del caso presentado por el Dr. García.

*Dra. M<sup>a</sup> Teresa Gómez Casares*

*Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas*



## Bibliografía

1. Sant'Antonio E, Guglielmelli P, Pieri L, Primignani M, Randi ML, Santarossa C, et al. Splanchnic vein thromboses associated with myeloproliferative neoplasms: An international, retrospective study on 518 cases. *Am J Hematol.* 2020; 95(2): 156-66.
2. Williams N, Lee J, Mitchell E, Moore L, Baxter EJ, Hewinson J, et al. Life histories of myeloproliferative neoplasms inferred from phylogenies. *Nature.* 2022; 602(7895): 162-8.
3. Nielsen C, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Kofoed KF, Birgens HS. JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. *Haematologica.* 2014; 99(9): 1448-55.
4. 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.
5. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(1): 18-40.
6. Bucelli C, Fattizzo B, Cattaneo D, Giannotta JA, Barbullushi K, Pasquale R, et al. Co-Occurrence of Myeloid and Lymphoid Neoplasms: Clinical Characterization and Impact on Outcome. A Single-Center Cohort Study. *Front Oncol.* 2021; 11: 701604.
7. Marchetti M, Ghirardi A, Masciulli A, Carobbio A, Palandri F, Vianelli N, et al. Second cancers in MPN: Survival analysis from an international study. *Am J Hematol.* 2020; 95(3): 295-301.
8. Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, Harrison C, Koschmieder S, Gisslinger H, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol.* 2022; 9(4): e301-11.
9. Myeloproliferative neoplasms. NCCN Guidelines version 2.2022 [Internet]. NCCN. [cited 2022 May 14]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>
10. Kiladjian JJ, 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. Passamonti F, Palandri F, Saydam G, Callum J, Devos T, Guglielmelli P, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): 5-year follow up of a randomised, phase 3b study. *Lancet Haematol.* 2022; S2352-3026(22)00102-8.
12. 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.
13. Alvarez-Larrán A, Garrote M, Ferrer-Marín F, Pérez-Encinas M, Mata-Vazquez MI, Bellosillo B, et al. Real-world analysis of main clinical outcomes in patients with polycythemia vera treated with ruxolitinib or best available therapy after developing resistance/intolerance to hydroxyurea. *Cancer.* 2022; 128(13): 2441-8.
14. Swei EC, Fox CM, Bowles DW, Rizeq MN, Onyiah JC. Use of Ruxolitinib for the Simultaneous Treatment of Severe Refractory Ulcerative Colitis and Polycythemia Vera. *ACG Case Rep J.* 2022; 9(1): e00741.



## PREGUNTA 1

---

En la actualidad, tras el diagnóstico de una trombosis del área esplácnica:

**A.** El estudio de la mutación *JAK2* V617F solo estaría indicado en el caso de que existan otros datos de síndrome mieloproliferativo.

**B.** Debe realizarse el estudio de la mutación *JAK2* V617F, con independencia de otros datos.

**C.** Únicamente estaría indicado el estudio de trombofilia hereditaria.



## PREGUNTA 2

---

En el actual paciente con policitemia vera, que presenta mal control de la hemoglobina y esplenomegalia progresiva, ¿cuál de los tratamientos de 2º línea considera más recomendado?

**A.** Interferón alfa.

**B.** Busulfán.

**C.** Ruxolitinib.



### PREGUNTA 3

---

En relación con la resistencia a la hidroxiurea, es cierto que:

**A.** Se asocia a peor pronóstico, con disminución de la supervivencia.

**B.** Es necesaria la realización de una reevaluación de la enfermedad mieloproliferativa.

**C.** Ambas opciones son correctas.



