

# Ruksolitinib Tedavisinin Aniden Kesilmesi Sonrasında Post-ET Myelofibrozis Bulgularında Alevlenme: Akılda Kalması Gereken Bir Klinik Tablo

## A Flare of Post-ET Myelofibrosis Findings After Ruxolitinib Discontinuation: An Entity to be Recognized

Ufuk DEMİRCİ<sup>ID</sup>, Sedanur KARAMAN GÜLSARAN<sup>ID</sup>, Volkan BAŞ<sup>ID</sup>, Elif Gülsüm ÜMİT<sup>ID</sup>, Hakkı Onur KIRKIZLAR<sup>ID</sup>, Ahmet Muzaffer DEMİR<sup>ID</sup>

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

### ÖZ

Miyeloproliferatif neoplazmalar (MPN'ler), kök hücre kaynaklı klonal miyeloproliferasyon ile karakterizedir. Janus kinaz 2 (JAK2) genindeki mutasyonların keşfedilmesinden sonra tedaviler için önemli bir hedef haline gelmiştir. Ruksolitinib kullanımının, sağkalımı arttırması, splenomegaliyi azaltması, JAK2 V617F varyant alel sıklığını azaltmasının yanında ayrıca hastalarda JAK1 inhibisyonu ile konstitusyonel semptomlarda önemli iyileşme ve sitokin salınımını azalttığı görülmektedir. Anemi ve trombositopeni gibi yan etkileri nedeniyle tedaviye devam edilemediği durumlar olabilir. Tedavinin hızla kesilmesinden sonra farklı kliniklerde ilerleyebilen "Ruksolitinib Bırakma Sendromu" adı verilen klinik bir durum ortaya çıkabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ruksolitinib; Myelofibrozis; Konstitusyonel semptomlar

### ABSTRACT

Myeloproliferative neoplasms (MPNs) are characterized by stem-cell derived clonal myeloproliferation. After mutations in the Janus kinase 2 (JAK2) gene is discovery in MPNs, it has become an important target for therapies. The use of Ruxolitinib increased survival, decreased splenomegaly, decreased JAK2 V617F variant allele frequency, as well as significant improvement in constitutional symptoms with JAK1 inhibition and decreased cytokine release in patients. However, besides its effectiveness, there may be important reasons for inability to continue treatment, such as mild severe anemia and thrombocytopenia side effects. After the rapid cessation of the treatment, a clinical condition called "Ruxolitinib Discontinuation Syndrome", which may progress with different clinics, may occur.

**Key Words:** Ruxolitinib; Myelofibrozis; Constitutional symptoms

### GİRİŞ

Myeloproliferatif neoplaziler (MPN) (Polisitemia Vera (PV), Esansiyel Trombositoz (ET), Myelofibrozis (MF)) hematolojik kök hücrelerin klonal proliferasyonu ile seyredir. Bu hastalıkların hematoloji kliniklerinde tanı ve tedavi süreçleri sırasında sitokin salınımına ve miyeloproliferasyona bağlı oluşan konstitusyonel semptomların yönetimi önemli bir basamaktır.

**Makale atfı:** Demirci U, Karaman Gülsaran S, Baş V, Ümit EG, Kırkızlar HO, Demir MA. Ruksolitinib tedavisinin aniden kesilmesi sonrasında post-ET myelofibrozis bulgularında alevlenme: akılda kalması gereken bir klinik tablo. LLM Dergi 2021;5(2):52-5.

### Yazışma Adresi

Ufuk DEMİRCİ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
Edirne-Türkiye

**Geliş:** 15.07.2021 - **Kabul:** 13.10.2021

**E-posta:** ufukdemirci3232@gmail.com

Janus Kinaz 2 (JAK2) genindeki mutasyonların keşfi, MPN hastalıklarında tedavide hedefe yönelik bir yaklaşımı gündeme getirmiştir. ATP mimetik JAK1-2 inhibitörü olan Ruksolitinin MPN hastalıklarında kullanılan hedefe yönelik ilk tedavi yöntemidir. Ayrıca bu hastalarda yaşam kalitelerini de anlamlı bir şekilde artıran ilk ilaç özelliğindedir. COMFORT, RESPONSE ve MAJIC-ET çalışmaları, MPN yönetiminde önemli değişikliklere neden olmuştur (1,2,3). Ortalama sağ kalımda artışa neden olan Ruksolitinin tedavisi kullanımı dalak hacmini ve JAK2 V617F variant allel frekansını (VAF) da azaltmaktadır. Bunların yanı sıra, JAK1 inhibisyonu ile sitokin salınımını azaltarak konstitusyonel semptomları belirgin olarak baskılamaktadır (2,4,5). Sitokinler üzerine olan bu etkisi, son zamanlarda, steroid dirençli akut graft-versus-host (GVHH) hastalığı yönetiminde de kullanılmasını sağlamıştır (6,7). Ancak, tedavi etkinliğinin yanı sıra, ciddi anemi ve trombositopeni gibi yan etkilerin nedeni ile tedavi devamlılığı aksayabilir. Tedavideki aniden ara verme, "Ruksolitinin bırakma sendromu" (RBS) olarak adlandırılan, klinik bulgulara neden olabilir.

## OLGU SUNUMU

68 yaşında kadın hasta tarafımızca ET tanısı ile 11 yıldır takip edilmekteydi. Hidroksiüre ile takiplerinde yeterli yanıt alınamayan hastada yorgunluk, erken doyma, karında şişlik hissi, kilo kaybı vardı ve MPN10 skoru (Myeloproliferatif Hastalıklar Semptom Ölçme - Total Semptom Skoru) (6) 23 olduğu görüldü. Dalak boyutu 23 cm'di. Kemik iliği biyopsisinde grade III retiküler fibrosis görüldü. Bu dönemde bakılan JAK2 V617F VAF %50-78 saptandı (Real-Time PCR - DNA analizi ile). ET sonrası MF olarak kabul edilen hastaya günde çift doz olmak üzere 20 mg Ruksolitinin başlandı. Tedavinin 1. yılında dalak boyutu 20 cm'e geriledi, trombositopenisi ve lökositozu düzeldi ve MPN10 skoru 12'ye geriledi. İzleminde önemli bir yan etki görülmedi.

Tedavinin 18. ayında, nefroloji hekimi önerisi ile, saptanan akut renal hasarın nedeni olabileceği düşünülerek tedavisine ara verildi ve hidrasyon ile takibe alındı. Ruksolitinin kesilmesinin 5. gününde hasta acil servise yorgunluk, beslenmede azalma ve uyku hali ile başvurdu. Laboratuvar değerlerinde yeni gelişen pansitopeni olduğu görüldü (Hemoglobin 6.7 gr/dl, Lökosit 1.600/mm<sup>3</sup>, Nötrofil 900/mm<sup>3</sup>, Trombosit 25.000/ml), mevcut hemogram bulguları periferik yayma ile doğrulandı. Dispnesi ve takipnesi olması nedeni ile çekilen toraks bilgisayarlı tomografi anjiyografide her iki akciğer alt lobunda subsegmenter emboli saptandı. MPN10 skoru 30 olarak hesaplandı. Koroner arter hastalığı öyküsü olması ve trombositopenisi nedeniyle eritrosit süspansiyonu ve trombosit aferezi ile birlikte antikoagulan tedavi başlandı. Pandemi nedeniyle bakılan COVID-19 PCR normal saptandı.

Ön tanı olarak "Ruksolitinin bırakma sendromu" düşünülerek yatışının 2. gününde deksametazon 8 mg günde

2 kez başlandı. Deksametazon tedavisinin 2. gününde dramatik olarak kliniğin düzeldiği görüldü ve laboratuvar değerleri düzelmeye başladı. Deksametazon tedavisinin 2. gününde Ruksolitinin (Günde 2 kez 10 mg) başlandı ve 3. gününde hastanın transfüzyon ihtiyacı kalmadı (Şekil 1). MPN10 skoru 18'e geriledi.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

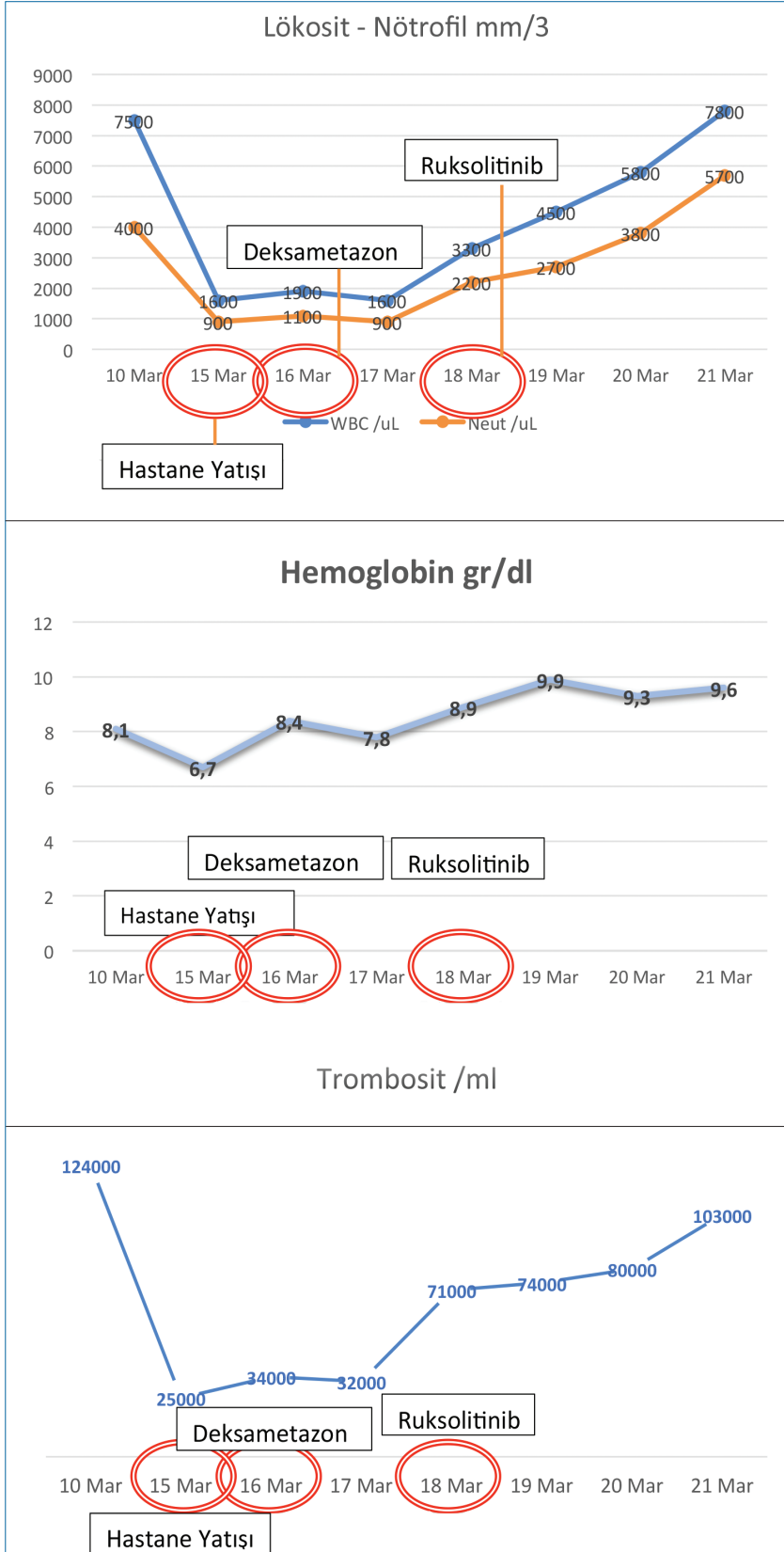
Ruksolitinin tedavisinin hematolojide daha sık kullanılabacağı mevcut verileri eşliğinde beklenen bir gerçek olarak görünmektedir. Konstitusyonel semptomlara etkisi, JAK2 yanıtı ve akut GVHH yönetimindeki etkileri günümüzdeki en sık kullanım nedenleridir. Klinisyenlerin kullanımı sırasında yan etkilerinin yanı sıra RBS'na da dikkat etmeleri gerekmektedir. Hastalar RBS gelişince, sitopeniler, şiddetli konstitusyonel şikayetler ve semptomatik dalak büyüklüğü ile gelebilir (9).

Verstovsek ve arkadaşları (10) Ruksolitinin ile MF hastalarında yaptığı Faz ½ çalışmasında, hastaların büyük kısmında ilacın bırakılması sonrasında semptomların geri geldiği ve 5/47 hastada hayatı tehdit edici klinik olduğu görülmektedir. Palandri ve arkadaşları (11) yaptığı çalışmada, Ruksolitinin tedavisinin aniden kesildiği 162 hastanın %13.5'ünde RBS geliştiği görülmektedir. Bu tablonun ilaç bırakılmasından ortalama 7 gün (2-21 gün) içerisinde görüldüğü izlenmiştir. Hastaların %29.4'ünde bu tablonun orta ağırlıkta, 3/34 hastada ciddi olduğu görülmektedir. Ciddi RBS tablosu hızlı geliştiği, 48 saat içinde ortaya çıktığı görülmüştür. Orta dereceli RBS'lu hastalar ortalama 8,5 günde şikayetleri gelişmekte ve sıklıkla artan konstitusyonel semptomlar ve artmış dalak boyutu nedeniyle başvurmaktalardır.

Olgumuzda da literatürdeki bulgulara benzer şekilde ilacın kesilmesinin 5. gününde RBS geliştiği ve hastanede yatış gerekliliği oluşturduğu görüldü. Hastamızda konstitusyonel semptomların belirginleştiği, sitopenilerinin olduğu ve dalak boyutunda artış olduğunu gördük. Mevcut bulguları ve orta dereceli RBS olarak değerlendirdik. Olgumuzda mevcut klinik tablonun ve sitopenilerinin deksametazon başlanması ile belirgin olarak azaldı ve tedavinin tekrar hızlıca başlanması ile kısa sürede olgu taburcu edildi.

Sitokin salınımının rebound etki ile ortaya çıkması sonucu oluşan RBS hayatı tehdit edici bir tabloda olabilir. Ruksolitinin tedavisinin IL-6, IL-1ra, TNF-a, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1B, C-reaktif protein üzerine baskılayıcı etkisi bilinmektedir. İlacın bırakılması ile bu sitokinlerin rebound olarak arttığı düşünülmektedir (12).

Myeloproliferatif hastalıklarda sıklıkla tedavi yönteminin bir parçası olan Ruksolitinin, gün geçtikçe daha sık kullanılır olmaktadır. Nadir görülen bu klinik tabloya gerek tanı süreci gerek ise yönetimi konusunda uygun bir örnek



Şekil 1. Ruksolitinib kesilmesi sonrasında gelişen laboratuvar değişiklikleri.

olabileceği düşünülerek bu olguyu paylaşmak istedik. Ayrıca RBS olgu paylaşımlarının bu konuda farkındalığı artırması açısından da önemli olduğunu düşünmekteyiz. İlaç kesilmesinin gerekli olduğu durumlarda kademeli azaltılması ve gerekirse düşük doz steroid eklenmesi RBS gelişimini engelleyebilir. Klinik tablo oluşur ise steroid ve düşük doz Ruxolitinib tedavisine tekrar başlanması önerilir (8,11). İlaç kesilmesi sırasında gelişen yeni sitopenilerde, şiddetli konstitüsyonel semptomların varlığında veya dalak boyutu artışında RBS akılda tutulmalıdır. Bu tablo Ruxolitinib kullanımını kısıtlamamalı, önlem alınır ise önenebileceği ve oluştuğu durumda iyi yönetilir ise kontrol altına alınabileceği bilinmelidir.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

### YAZAR KATKISI

Literatür taranması: UD; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: SKG, VB, HOK; Verilerin toplanması: UD; Makalenin yazımı: UD, EGU; Onaylama: AMD.

### HASTA ONAMI

Hastadan yazılı onam alınmıştır.

### KAYNAKLAR

1. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Dipersio JF, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012 Mar 1;366(9):799-807.
2. Vannucchi AM, Kiladjan 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 Jan 29;372(5):426-35.
3. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, Fox S, Yap C, Gbandi E, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood* 2017 Oct 26;130(17):1889-97.
4. Vannucchi AM, Verstovsek S, Guglielmelli P, Griesshammer M, Burn TC, et al. Ruxolitinib reduces JAK2 p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. *Ann Hematol* (2017) 96:1113-20.
5. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjan J-J, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses *J Hematol Oncol* 2017 Sep 29;10(1):156.
6. Abedin SM, and Hamadani M. Ruxolitinib: a potential treatment for corticosteroid refractory acute graft-versus-host disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2020 May;29(5):423-7.
7. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2020 May 7;382(19):1800-10.
8. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjan J-J, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: Prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol* 2012;30(33):4098-103.
9. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during Ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc* 2011;86(12):1188-91.
10. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, and et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010 Sep 16;363(12):1117-27.
11. Palandri F, Palumbo GA, Elli EM, Polverelli N, Benevolo G, Martino B, et al. Ruxolitinib discontinuation syndrome: incidence, risk factors, and management in 251 patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J* 2021 Jan 7;11(1):4.
12. Coltro G, Mannelli F, Guglielmelli P, Pacilli A, Bosi A, Vannucchi M. A life-threatening ruxolitinib discontinuation syndrome. *Am J Hematol* 2017;92:833-8.