

Hipertensión portal en paciente con mielofibrosis

Portal hypertension in patient with myelofibrosis

Almeida L, Boedo L, Flores A, Mandrile A, Sgromo M

Servicio de Hematología, Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

amadrile@silver-cross.com.ar

Fecha de recepción: 15/02/2017

Fecha de aprobación: 30/5/2017



ATENEO

HEMATOLOGÍA

Volumen 21 n° 2: 197-202

Mayo - Agosto 2017

Palabras claves: Mielofibrosis,
Hipertensión portal siniestra,
Inhibidor de JAK2,
Ruxolitinib.

Keywords: Myelofibrosis,
Sinister portal hypertension,
JAK2 inhibitor,
Ruxolitinib.

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 54 años con diagnóstico de policitemia vera, que consultó por hematemesis, presentando al ingreso palidez cutáneo-mucosa, esplenomegalia masiva, leucocitosis, anemia y LDH elevada. Entre los estudios diagnósticos se realizaron FEDA, que mostró varices gástricas, *doppler* y angiotomografía de abdomen, que evidenciaron hipertensión portal y descartaron trombosis esplácnica. En la biopsia de médula ósea se informaron signos compatibles con neoplasia

mieloproliferativa crónica en etapa mielofibrótica. Posteriormente la paciente presentó múltiples internaciones por hemorragias digestivas altas de origen varicoso, no pasibles de tratamiento local. Debido a la tórpida evolución con medidas de soporte, TIPS e hidroxiurea, e interpretando la HTP como secundaria a esplenomegalia, se decidió iniciar tratamiento con ruxolitinib 15 mg cada 12 horas, logrando mejoría clínica, disminución del tamaño esplénico e interrupción de los episodios de hemorragia digestiva.

Abstract

We present the clinical case of a 54 year old female, previously diagnosed with polycythemia vera, consulting because of haematemesis and anemic syndrome. She also showed pallor, massive splenomegaly, leukocytosis, anemia and elevated LDH. An upper endoscopy reported gastric varicose veins, while abdominal doppler ultrasound and tomography reported signs of portal hypertension and ruled out splanchnic thrombosis. A bone marrow biopsy showed a myeloproliferative neoplasm in myelofibrotic stage.

The patient was admitted at the hospital in several opportunities with varicose gastrointestinal bleeding, being local treatment unfeasible. Due to her lack of response with supportive treatment, TIPS and hydroxyurea, and assuming that portal hypertension as secondary to splenomegaly, a JAK2 inhibitor was started, ruxolitinb 15 mg bid, achieving clinical improvement, decrease of spleen size and stopping gastrointestinal bleeding episodes.

Introducción

La hipertensión portal (HTP) de origen no cirrótico constituye una complicación de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas BCR/ABL negativas, principalmente asociada a trombosis del eje esplenoportal y, más raramente, como consecuencia de metaplasia mieloide, hepática o esplénica. En el siguiente caso clínico se intentarán revisar las estrategias disponibles para abordar esta patología.

Caso clínico

Paciente de 54 años, sexo femenino, con antecedentes de HTA, policitemia vera diagnosticada a los 38 años. Recibió tratamiento con hidroxiurea e interferón alfa con regular adherencia.

Ingresó a internación en nuestra institución en abril de 2014 por hematemesis.

Al examen físico: paciente en regular estado general, adelgazada, hemodinámicamente estable. Paliidez cutáneo-mucosa generalizada. Se palpó esplenomegalia grado III.

Laboratorio de ingreso: anemia (Hto 24,5%, Hb 7,7 g/dL), leucocitosis (GB 14600/mm³, N 83%), plaquetas 160000/uL y LDH 820 UI/L. Serologías HBV, HCV, CMV, EBV y HIV negativas.

Estudios complementarios

- Ecografía abdominal: esplenomegalia homogénea. Bazo 260 mm diámetro longitudinal.
- FEDA: esófago normal. Varices gástricas grandes con signos rojos. No pasibles de tratamiento local (*banding* o escleroterapia) (**Figura 1**).

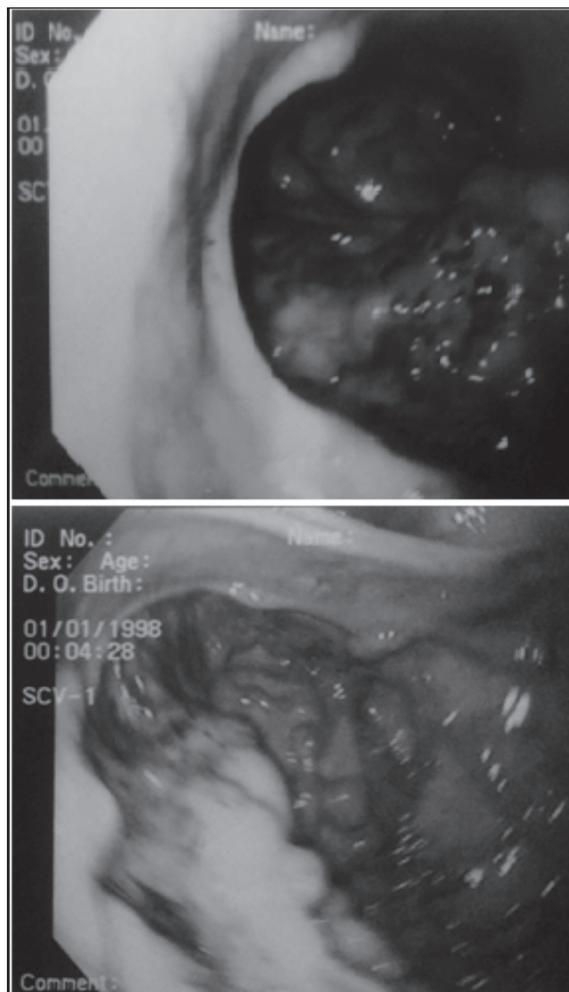


Figura 1. La endoscopia evidenció várices gástricas grandes con signos rojos, compatibles con sangrado reciente.

- *Doppler* esplenoportal: vena mesentérica superior y vena esplénica dilatadas, de 13 mm, con inversión de flujo. Vena porta permeable de 17 mm, confluyente portal de 23 mm con flujo de dirección hepatofugo. Venas porta derecha e izquierda permeables. Circulación colateral, periesplénica, coronaria estomáquica de 6 mm. Arteria hepática permeable con patrón espectral de flujo normal, con IR de 0,68. Venas suprahepáticas permeables con variación cardíaca, de flujo conservado. Estudio sugestivo de hipertensión portal.
- AngioTC de abdomen: hallazgos congruentes con *doppler* esplenoportal. Sin evidencia de trombosis en los vasos explorados.

Dado que la paciente no presentaba hepatopatía crónica ni trombosis en eje esplenoportal, se decidió realizar medición de presiones y gradiente portosistémico con toma de biopsia hepática por vía transyugular.

Se informó presión de vena suprahepática libre de 15 mmHg, presión de vena suprahepática enclavada de 13 mmHg, con gradiente de 3 mmHg y vena porta dilatada con flujo permeable.

Biopsia transyugular con tejido hepático con cambios reactivos. Sin evidencia de tejido hematopoyético.

- BCR/ABL negativo. JAK2 V617F detectable. Citogenético médula ósea: 46 XX, normal.
- CMF médula ósea: hallazgos fenotípicos compatibles con proceso mieloproliferativo clonal. CD34+ 0,3%.
- BMO: espacios intertrabeculares obliterados debido a panhiperplasia con celularidad hematopoyética 98%. Serie eritroide dispersa, disminuida en número (glicoforina A). Serie mieloide predominante en el fondo con desviación a izquierda (MPO). MGK CD61+ aumentados en relación a celularidad, con presencia de formas de tamaño variado, con elementos atípicos con tendencia a agruparse y formar *clusters*. Se observan aislados elementos intravasculares. Trama fibrilar reticular incrementada con fibras gruesas que contactan y se entrecruzan con trazos de fibrosis colágena. Fibrosis G2 de Eunmet.

Se interpretaron los hallazgos anteriormente descritos como MF post policitemia vera, complicada con sangrado variceal por hipertensión portal, a su vez la presencia de HTP en el territorio izquierdo se interpretó como secundaria a aumento del flujo

esplénico en contexto de esplenomegalia por metaplasia mieloide.

En cuanto a la estratificación de riesgo de acuerdo al puntaje DIPSS/DPSS plus corresponde a MF de riesgo intermedio 2 por presencia de síntomas constitucionales, Hb < 10 g/dL y requerimiento transfusional.

Evolución

En los meses siguientes la paciente se internó en múltiples ocasiones por hemorragia digestiva alta con requerimiento transfusional, internación en UTI por descompensación hemodinámica y para tratamiento con terlipresina. Por esta razón, se planteó, en conjunto con el Servicio de Gastroenterología, la colocación de TIPS, a pesar de lo cual la paciente persistió con episodios de hemorragia digestiva.

Concomitantemente se inició hidroxiurea, que debió discontinuarse por intolerancia, sin evidenciarse mejoría de la esplenomegalia luego de 6 meses de tratamiento.

Discusión

El 7 a 18% de los pacientes con NMP BCR/ABL negativas presentan, como complicación durante la evolución de la enfermedad, HTP, cuyas principales manifestaciones clínicas son ascitis y/o várices gastroesofágicas.

La HTP representa el 29% de las causas de muerte en pacientes con mielofibrosis primaria (MFP) y 40% de las causas de muerte en pacientes con policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE)^(1,2). Por el momento no se conocen los mecanismos exactos a través de los cuales se genera HTP en pacientes con NMP. Uno de los mecanismos propuestos es el desarrollo de trombosis venosa esplácica (portal, mesentérica o esplénica), que se presenta más frecuentemente en pacientes con PV en comparación con otras NMP (76% vs 26%)⁽¹⁾. En este caso, el estado de hipercoagulabilidad e hiperviscosidad vinculable a la enfermedad subyacente, o bien la estasis secundaria a la elevada presión sinusoidal, serían responsables del desarrollo de HTP⁽³⁾. Por otro lado, la presencia de la mutación JAK2 V617F y la alta carga alélica se han asociado con riesgo aumentado de trombosis⁽⁴⁾.

En ausencia de trombosis, el desarrollo de HTP se ha relacionado con resistencia intrahepática aumentada, estrechamiento sinusoidal debido a metaplasia

mieloide y/o aumento marcado en el flujo portal consecuencia de la esplenomegalia⁽³⁾. La mielofibrosis, ya sea primaria o secundaria, es la causa más común de esplenomegalia masiva^(1,5) y en estos casos la HTP es de causa izquierda o siniestra derivando el flujo al fundus gástrico.

El diagnóstico de HTP se contempla ante la presencia de sus manifestaciones clínicas características (ascitis, hemorragia digestiva). En el caso de pacientes con NMP los síntomas secundarios a HTP se presentan tardíamente en la evolución de la enfermedad, aproximadamente a los once años del diagnóstico. Teniendo en cuenta que la supervivencia de los pacientes con metaplasia mieloide es de cuatro años aproximadamente, sería más probable que estos pacientes mueran por progresión de enfermedad antes de evidenciar síntomas vinculables a HTP. Por esta razón se postula que la prevalencia de HTP en pacientes con metaplasia mieloide podría estar subestimada⁽³⁾.

Las estrategias generales para el manejo de las complicaciones asociadas a HTP incluyen: tratamiento de la ascitis (diuréticos y profilaxis antibiótica), del sangrado agudo (sostén hemodinámico, *banding*, escleroterapia) y, en casos en que la HTP fuera causada por obstrucción portal o intrahepática, podría recurrirse a la implantación de *shunt* transyugular intrahepático portosistémico (TIPS)^(3,6).

En nuestra paciente se implantaron TIPS, pero éstos no lograron disminuir la presión portal, ya que el mecanismo de HTP era izquierdo.

En el tratamiento de la HTP por esplenomegalia secundaria a metaplasia mieloide sería coherente plantear como objetivo principal la reducción del volumen esplénico. Entre las estrategias disponibles, la **esplenectomía** se ha utilizado con el objetivo de aliviar los síntomas. Demostró mejoría de la HTP en 50% de los pacientes, una morbilidad del 31% y una mortalidad del 9%. Las principales complicaciones de la esplenectomía son el sangrado, las infecciones, la trombosis y la metaplasia mieloide compensatoria en hígado, que se desarrolla en 16-24% de los pacientes esplenectomizados y, en algunos casos, puede provocar la muerte por falla hepática. Al considerar la esplenectomía como una posibilidad de tratamiento en pacientes con HTP y NMP deben contemplarse por un lado las comorbilidades y la expectativa de vida del paciente y, por otro, la respuesta a otros tratamientos.

La **radioterapia esplénica** constituye otra alternativa de tratamiento en pacientes no candidatos a cirugía y el principal objetivo es aliviar el dolor severo por infarto esplénico. La duración del efecto de la radioterapia esplénica es corto, y se asocia a mayor riesgo de citopenias severas y prolongadas, con los riesgos subsecuentes de infecciones y sangrados.

La efectividad de la hidroxiurea (HU) no ha sido demostrada en estudios clínicos, pero constituye uno de los agentes más utilizados en MF para tratamiento de la esplenomegalia. Los principales beneficios obtenidos con hidroxiurea son: alivio del dolor óseo (100% de los casos), mejoría de los síntomas constitucionales (82%), mejoría del prurito (50%) y reducción de la esplenomegalia (40%). El beneficio inicial del tratamiento suele estar oscurecido por la pérdida progresiva de eficacia y/o el desarrollo de resistencia o intolerancia a la HU.

Los agentes inmunomodulares: **talidomida**, **lenalidomida** y **pomalidomida** tienen efectos antangiogénicos e inhiben varias citoquinas, pero no han mostrado efectos beneficiosos en el tratamiento de esplenomegalia sintomática⁽⁷⁾.

Los **agentes alquilantes**, los **hipometilantes** y el **cladribine** han presentado grados variables de respuesta en cuanto a la reducción del bazo, pero las citopenias constituyen la principal limitación para la utilización de estas drogas.

El descubrimiento de la mutación JAK2 V617F en 2005 ha permitido el desarrollo de inhibidores de JAK2 como terapias dirigidas para el tratamiento de la PV y la MF.

Ruxolitinib, un potente inhibidor de JAK-1/JAK-2, produce un descenso significativo en los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, los cuales se han implicado en la patogenia de las NMP. Es destacable que la respuesta clínica, principalmente vinculada con la disminución de los síntomas constitucionales y la esplenomegalia, se observó independientemente del estado mutacional de JAK2 y, por otro lado, no se han visto diferencias en las respuestas entre los pacientes con MFP y MF post PV/TE.

Dos estudios multicéntricos en fase 3, COMFORT I y II, compararon ruxolitinib contra placebo y ruxolitinib contra la mejor terapia disponible respectivamente, demostrando que ruxolitinib disminuye en forma significativa la esplenomegalia, mejora los síntomas relacionados a mielofibrosis y mejora

la calidad de vida de los pacientes. Los datos que surgen del seguimiento a largo plazo en los estudios CONFORT sugerirían que los pacientes con MF tratados con ruxolitinib tienen una ventaja en la supervivencia comparado con los pacientes que reciben placebo o la mejor terapia disponible.

En cuanto a la toxicidad las citopenias, anemia y trombocitopenia, constituyen el efecto adverso más frecuente y pueden controlarse con ajustes en la dosis de ruxolitinib o interrupciones temporarias del tratamiento.

Actualmente existen otros inhibidores de JAK2 en desarrollo clínico, en estudios fase I-II, con grados variables de respuesta clínica y diferentes perfiles de toxicidad (TG101348, CEP701, CYT387, pacritinib, AZD1480)^(7,8).

Respecto a su utilidad en HTP, se ha evidenciado disminución de episodios de sangrado digestivo confirmando reducción del tamaño de várices esofágicas por endoscopia, a los 28 días de iniciado el tratamiento con ruxolitinib en un paciente con MF e HTP⁽⁹⁾.

Por otro lado, en un estudio multicéntrico retrospectivo se evaluaron las características clínicas de 51 pacientes con diagnóstico de NMP e HTP. Diez de estos pacientes recibieron tratamiento con ruxolitinib. Se realizó seguimiento endoscópico de los mismos y no se observaron cambios en el grado de las várices luego de una media de duración de tratamiento de 18 meses⁽¹⁾. Hay que remarcar que el estudio se limitaba a un número pequeño de pacientes y no discriminaba el origen trombotico o no de la HTP, lo cual no permitiría determinar si la reducción del tamaño esplénico tiene algún impacto sobre la disminución en el grado de las várices.

En el caso clínico expuesto se propuso iniciar tratamiento con ruxolitinib, teniendo en cuenta que la paciente no había mostrado respuesta con hidroxiurea ni había logrado mejorar los episodios de hemorragia digestiva tras la colocación de TIPS. El objetivo propuesto para la utilización de ruxolitinib fue la mejoría de los síntomas constitucionales, la reducción del tamaño esplénico y, eventualmente, la disminución de la hipertensión portal y, consecuentemente, de los episodios de HDA.

Actualmente la paciente se encuentra bajo tratamiento con ruxolitinib 15 mg c/12 h, ajustado al recuento de plaquetas. Luego de 8 meses de tratamiento ha mostrado mejoría de los síntomas cons-

titucionales y reducción de la esplenomegalia a 160 mm de diámetro longitudinal medido por ecografía (60% del tamaño inicial), sin evidenciar toxicidad asociada al tratamiento.

Conclusión

La HTP en pacientes con NMP es el resultado de mecanismos complejos que habitualmente comprenden trombosis, esplenomegalia y/o hematopoyesis extramedular intrahepática. En aquellos casos en que se descarta la oclusión trombotica como mecanismo desencadenante de la HTP, el principal objetivo del tratamiento sería la reducción del tamaño esplénico, con la posible disminución en la presión portal. Se podría postular la utilización de inhibidores de JAK2 en PV y MF, como estrategia terapéutica ya que han demostrado una reducción significativa del tamaño esplénico y sus manifestaciones clínicas asociadas pero, hasta el momento, no ha podido demostrarse si estos resultados tienen algún impacto en los pacientes con NMP e HTP.

En el caso reportado, el tratamiento con ruxolitinib demostró mejoría de los síntomas constitucionales, reducción significativa de la esplenomegalia y desaparición de los episodios de HDA, por lo cual se podría inferir que hubo disminución de la presión en el territorio portal y esplénico. A pesar de que el ruxolitinib ha mostrado algún grado de beneficio en la supervivencia global, no se ha comprobado que modifique la historia natural de la enfermedad y, en algunos pacientes, no se logra mantener una respuesta duradera en la reducción del tamaño esplénico. Por esta razón, en pacientes jóvenes con MF de riesgo intermedio 2/alto debe contemplarse, como único tratamiento con fines curativos disponible hasta el momento, el trasplante alogénico de médula ósea. De presentar un donante compatible, los inhibidores de JAK2 serían útiles como terapia puente hasta la realización del mismo.⁽¹⁰⁾

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Yan M, Geyer H, Mesa R et al. Clinical features of patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms complicated by portal hypertension. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015 Jan; 15(1): e1-e5.

2. Koichi T, Hiroyuki M, Yukio Y, Shigeki Y. Multiple esophageal variceal ruptures with massive ascities due to myelofibrosis-induced portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2012 Jul 28; 18(28): 3770-3774.
3. Abu-Hilal M, Tawaker J. Portal hypertension secondary to myelofibrosis with myeloid metaplasia: A study of 13 cases. *World J Gastroenterol*. 2009 Jul 7; 15(25): 3128-3133.
4. Vannucchi A, Guglielmelli P. JAK2 Mutation-Related Disease and Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39:496–506.
5. Mughal T, Vaddi Kris, Sarlis N, Verstovek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *International Journal of General Medicine*. 2014;7:89-101.
6. Glockenberg K, Weinberg E, Wan D. A sinister cause of hematemesis. *Gastroenterology*. 2015;148(3):e5-e6.
7. Cervantes F. How I Treat Splenomegaly in myelofibrosis. *Blood Cancer Journal*. 2011;1:e37.
8. Randhawa J et al. Splenomegaly in myelofibrosis- new options for therapy and the therapeutic potential of Janus Kinase 2 inhibitors. *Journal of Hematology & Oncology*. 2012;5:43.
9. Koschmieder S, Koppelle A, Seifert H. Ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:21.
10. Stübig T, Alchalby H, Ditschkowski M et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. *Leukemia*. 2014;28: 1736–1738.