

***Mora Garrone, María Victoria
Baiot, Fernanda Sofía***

Uso de ruxolitinib, en paciente con EICH agudo en piel: reporte de un caso

Departamento de Pediatría. Servicio de Clínica Pediátrica
Carrera de Especialización en Clínica Pediátrica

Reporte de caso 2023

Cita sugerida: Mora Garrone MV, Baiot FS. *Uso de ruxolitinib, en paciente con EICH agudo en piel: reporte de un caso. [reporte de caso] [internet]. [Buenos Aires]: IUHIBA; 2023 [citado AAAA MM DD] 6 p. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/libros/20230926114127/reportes-de-caso-garrone-baiot-2023.pdf>*

Este documento integra la colección Libros, capítulos de libro y documentos varios de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



USO DE RUXOLITINIB, EN PACIENTE CON EICH AGUDO EN PIEL, REPORTE DE UN CASO.

AUTORES: Maria Victoria Mora Garrone y Sofía Baiot

FECHA: 10 de agosto del 2023

ABSTRACT:

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) se basa en el reconocimiento de tejidos del receptor por parte de la inmunidad heredada del donante. Esta patología es una complicación que contribuye en gran manera a la morbimortalidad asociada al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico.

La incorporación del ruxolitinib como tratamiento recomendado para el tratamiento de la EICH es reciente, por lo que su experiencia en la práctica clínica resulta de especial interés. Se presenta a un paciente de 11 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda B común, que es derivado al Hospital Italiano de Buenos Aires para realizar trasplante alogénico de médula ósea.

Una semana posterior al trasplante, el paciente intercorre con enfermedad de injerto contra huésped agudo en piel, grado 2. Inicialmente recibió tratamiento con corticoides sistémicos y por mala evolución con progresión de la enfermedad al día 7, se asumió la misma como corticorresistente y se decidió continuar el tratamiento con ruxolitinib, con buena respuesta. De esta manera, el uso de ruxolitinib en pacientes pediátricos con EICH cutánea aguda, parece ser un tratamiento prometedor y seguro. Si bien, se necesitan más estudios para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento, los resultados y la evidencia clínica, por lo menos en esta oportunidad, resultan prometedores.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad aguda injerto contra huésped (EICH), Trasplante de células madre hematopoyéticas, Ruxolitinib

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) se basa en el reconocimiento de tejidos del receptor por parte de la inmunidad heredada del donante. Es el resultado de la interacción entre las células presentadoras de antígenos del receptor y las células T maduras del donante, con la consiguiente desregulación inmune, que da lugar a un proceso de inflamación y destrucción de las células del receptor. Se trata de un trastorno aloinmune y autoinmune. (1)

Esta patología es una complicación que contribuye en gran manera a la morbimortalidad asociada al TPH alogénico, siendo la principal causa de muerte, tras la recidiva de la neoplasia hematológica que motivó el TPH. (2)

El Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de JAK 1/2 que se dirige a una clase de quinasas intracelulares que tienen un papel importante en el desarrollo y la función de las células inmunitarias, incluidos los componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo. (3) La vía de señalización de JAK contribuye de manera importante al daño tisular provocado por las citoquinas en la EICH, por lo que actualmente se recomienda como tratamiento de segunda línea, ante pacientes cortico resistentes.

Todavía existen pocos estudios que evalúen la eficacia y seguridad de este tratamiento en pacientes pediátricos y varios ensayos clínicos se encuentran aún abiertos. Por lo que no existe aún suficiente evidencia, que establezca su uso en estos pacientes. La incorporación del ruxolitinib como tratamiento recomendado para el tratamiento de la EICH es reciente. Su aprobación en agencias regulatorias de medicamentos de distintos países sucedió en los últimos años. Durante el 2019 fue aprobado por la FDA para EICH aguda en pacientes mayores de 12 años resistentes a los corticosteroides y en 2021 para EICH crónica. Por otro lado, en Argentina fue aprobado por la ANMAT para el tratamiento de policitemia vera y mielofibrosis en 2015, y en los últimos años para la EICH. Por este motivo su experiencia en la práctica clínica resulta de especial interés.

CASO CLÍNICO:

Se trata de un paciente de 11 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda tipo B, con compromiso inicial del sistema nervioso central (SNC), que recibió tratamiento quimioterápico según protocolo GATLA ALLIC 2010. Se clasificó como alto riesgo por presentar enfermedad mínima residual al día 15 con 89,8% de blastos y citogenético complejo (iAmp21 + Ikaros plus).

Por presentar indicación de trasplante en primera remisión completa¹, se realizó búsqueda de donante no relacionado y se derivó al Hospital Italiano de Buenos Aires para la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

En Hospital Italiano de Buenos Aires se inició acondicionamiento con irradiación corporal total (T B I) por 4 días y Etopósido al 5to día, con buena tolerancia. Al 6to día de internación se realizó infusión de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) de donante no relacionado. El primer día, luego de recibir el TCPH, inició profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped con tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, ajustado según dosaje. A los once días del TCPH, realizó engraftment de neutrófilos y plaquetas.

A la semana de sucedido el engraftment, el paciente comenzó con un rash eritematoso micropapular en región malar y tórax que respetaba palmas y plantas, sin pápulas, vesículas, nódulos, xerosis, descamación u otras lesiones asociadas. No pruriginoso, que inicialmente se interpretó como farmacodermia secundario a vancomicina.

Evolucionó desfavorablemente, sin respuesta a la suspensión del antibiótico y al tratamiento sintomático con cetirizina, progresando hacia palmas y plantas con aparición de vesículas y prurito. Se procedió a realizar toma de biopsia, la cual constató presencia de EICH grado 2, por lo que se inició tratamiento sistémico con meprednisona a 2 mg/kg/día.

Por presentar evolución tórpida a los 7 días, con empeoramiento del eritema, edema en palmas y miembros inferiores, prurito y ardor intenso, se decidió incorporar tratamiento tópico con mometasona y emolientes. Sin embargo, esto solo mejoró levemente el brote en palmas, con franco empeoramiento de plantas que incluso llevó a la imposibilidad para deambulación. Se asumió entonces como EICH corticoresistente y se decidió incorporar tratamiento de segunda línea, seleccionando dentro de las posibilidades, comenzar con ruxolitinib a 10 mg/día.

A los 5 días de iniciada la terapia de segunda línea, el paciente mostró mejoría del eritema en palmas y tronco, persistiendo con leve edema y eritema de plantas y mejoría de la sintomatología. Por encontrarse clínicamente estable, se otorgó alta hospitalaria y continuo con seguimiento por ambulatorio, donde se inició un plan de tapering de corticoesteroides hasta la suspensión de los mismos y continuando hasta el día de la fecha con ruxolitinib a 10mg/día sin reaparición o indicios de EICH

DISCUSIÓN

La enfermedad injerto contra huésped, es una enfermedad multisistémica que aparece

¹ Según último protocolo GATLA, ALLIC-BFM 2022

como complicación del trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénicos. Se basa en el reconocimiento de tejidos del receptor por parte de la inmunidad heredada del donante. Siendo un trastorno tanto aloinmune como autoinmune, como resultado de la interacción de las células presentadoras de antígenos del receptor y las células T maduras del donante. Lo que conlleva a una desregulación inmune, que da lugar a un proceso inflamatorio y de destrucción de las células del receptor. (4)

A pesar, de las medidas profilácticas que se toman, sigue teniendo una elevada incidencia. Puede afectar a un único órgano o a múltiples, siendo el compromiso cutáneo la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad, con una presentación clínica muy heterogénea, que puede hacer difícil su reconocimiento.

Esta complicación, es actualmente la principal causa de morbimortalidad, no relacionada con recaídas, en pacientes sometidos a trasplante de médula. (1)

La enfermedad de injerto contra huésped clásicamente se ha clasificado, según el momento de aparición de las manifestaciones clínicas. Aguda, cuando aparece dentro de los 100 primeros días del trasplante y crónica si su aparición es posterior. (1) Actualmente, se distingue en función de sus distintos mecanismos fisiopatológicos y de su presentación clínica. En fases iniciales, predominan los cambios inflamatorios debido a fenómenos de alorreactividad y en etapas más avanzadas se desarrollan fenómenos de autoinmunidad e inmunodeficiencia que, con el paso del tiempo, van produciendo lesión tisular por reparación y fibrosis. (5)

Tradicionalmente, los agentes terapéuticos para la EICH han consistido en una inmunosupresión sistémica adicional al trasplante, que se ha asociado con tasas de respuesta poco satisfactorias y con mayor riesgo de infecciones oportunistas. Gracias a investigaciones preclínicas que dilucidaron aún más los mecanismos fisiopatológicos de la EICH aguda y crónica, el panorama terapéutico se ha desplazado del uso de inmunosupresores hacia el uso de agentes dirigidos con la esperanza de lograr mejores respuestas clínicas con menos efectos secundarios. Esto adquiere relevancia si tenemos en cuenta que la respuesta inmunológica de la enfermedad de injerto contra huésped y su consecuente trastorno del sistema inmune llevan a una inmunodeficiencia, que atentaría aún más contra el proceso de la vigilancia tumoral. De esta manera, lo ideal sería intentar lograr un equilibrio entre una mínima EICH, controlada pero no abolida completamente. En este sentido la terapia dirigida juega un rol importante. (1)

Como en el caso del paciente presentado, los esteroides tópicos son de elección en el tratamiento de la EICH cutánea leve (grado 1) acompañado de cremas humectantes y antihistamínicos para aliviar el prurito. Por otro lado, los glucocorticoides sistémicos son la terapia inicial estándar para pacientes con EICH grado 2 con metilprednisolona a 2 mg/kg/día y se considera EICH resistente a corticoides cuando la afección progresa en el día 5 de tratamiento o no presenta respuesta al día 7. Es aquí donde aparece la necesidad de un tratamiento de segunda línea, sobre el cual no existe un consenso establecido aún. Aunque los últimos estudios sugieren continuar el tratamiento con ruxolitinib.

El ruxolitinib es un inhibidor 1/2 selectivo de Janus quinasa (JAK). El mismo, fue aprobado para el tratamiento de la mielofibrosis, evidenciando que el éxito de los resultados se vinculaba con la acción supresora que tenía sobre citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF)- α y interferón (IFN)- γ . Las mismas citoquinas se han relacionado con la inflamación, daño tisular y fibrosis que se presenta en la EICH aguda. Además, actúa sobre la diferenciación, maduración y la producción de las citocinas a nivel de las células dendríticas, no solamente sobre las células T como la mayoría de los inmunosupresores convencionales, lo que aumenta aún más su eficacia en la EICH. Por lo tanto, el uso de ruxolitinib se basa en la supresión de las citocinas proinflamatorias. (6)

La aprobación para el uso del ruxolitinib en el tratamiento de la EICH, se basó en los resultados del estudio REACH 1, un ensayo multicéntrico abierto fase II que reunió pacientes en 26 centros de EEUU, e incluyó pacientes mayores de 12 años con EICH aguda corticorresistente. Este primer ensayo prospectivo, con una tasa de respuesta global (TGR) en el día 28, definida como: la proporción de pacientes con respuesta completa (RC), respuesta parcial muy buena o respuesta parcial; obtuvo resultados prometedores, en el cual las estimaciones de probabilidad sin eventos (IC del 95 %) para los respondedores del día 28 a los 3 y 6 meses fueron 79,0 % (62,3 %-88,9 %) y 67,0 % (47,3 %-80,7 %), respectivamente y la mejor TGR en cualquier momento fue 73,2 % (RC, 56,3%). (7)

Este ensayo clínico resultó en la aprobación del ruxolitinib como tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped agudo en pacientes cortico resistentes mayores de 12 años en EE.UU. y dio pie a continuar investigando al respecto y a la publicación de posteriores ensayos.

El REACH 2 fue un ensayo multicéntrico aleatorizado fase III abierto, que comparaba la eficacia y seguridad del ruxolitinib en paciente con EICH aguda grado II a IV, en comparación con el mejor tratamiento disponible (MTD). Dentro de las terapéuticas utilizadas como control, se incluían: globulina antitimocítica (GAT), fotoféresis extracorpórea (ECP), células mesenquimáticas estromales (CME), metotrexato (MTX), micofenolato mofetilo (MMF), inhibidores de mTOR (everolimus o sirolimus), etanercept o infliximab. La TRG al día 28 de tratamiento resultó de 62,3% respecto al grupo MTD 39,4%. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (valor de p unilateral en la prueba de Cochrane-Mantel-Haenszel estratificada <0,0001, OR: 2,64; IC del 95%: 1,65; 4,22). (8)

Por otro lado, el estudio REACH 3 evaluaba la seguridad y eficacia del ruxolitinib en pacientes con EICH crónica moderada o grave resistente a glucocorticoides en comparación con el MTD. Obteniendo como resultado que la TRG a la semana 24 era más alta en el grupo de ruxolitinib (49,7%) que en el del MTD (25,6%), con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (valor de p unilateral en la prueba de Cochrane-Mantel-Haenszel estratificada <0,0001, OR: 2,99; IC del 95%: 1,86;4,80) (9)

Si bien, posteriormente a estos ensayos, se realizaron estudios sobre población pediátrica, los cuales informaron que el ruxolitinib podría usarse en niños con EICH corticorresistente, son pocos los estudios que compararon los resultados clínicos del ruxolitinib entre niños y adultos con esta afección.

El último metaanálisis publicado en 2022 sobre pacientes con EICH refractario a corticoides, incluyó 37 estudios que comprendían tanto niños como adultos. En el mismo, se observó la tasa de respuesta completa (CRR) en cualquier momento, resultando de 0,48 en adultos (IC del 95 %: 0,42–0,54) frente a 0,41 en niños (IC del 95 %: 0,20–0,66), P = 0,60 y CRR en el día 28 fue de 0,32 (IC 95 %: 0,24–0,41) y 0,21, respectivamente, para adultos y niños.(10)

En este estudio se observa principalmente que la tasa de respuesta completa en niños y adultos es comparable, pero además se observa que los eventos de infección, mielosupresión y la tasa de respuesta general también fueron comparables entre ambas poblaciones, lo que sugirió que el tratamiento con ruxolitinib también sería efectivo y seguro para niños con EICH corticorresistente.

De todas maneras, en líneas generales los estudios que implican población pediátrica cuentan con muestras relativamente pequeñas y con un corto periodo de tiempo en el

seguimiento, por lo que la evidencia de su uso en la práctica clínica, resulta fundamental.

Con respecto a los efectos adversos descritos, se incluyen dentro de los más frecuentes: citopenias, disfunción hepática, reactivación de infecciones virales e infecciones bacterianas o fúngicas; dentro de estos nuestro paciente presentó reactivación de CMV a los 7 días de iniciado el tratamiento, pese a recibir tratamiento profilaxis con aciclovir. Por lo que realizó tratamiento con valganciclovir con descenso posterior de la carga viral.

Además, en el REACH 3 se menciona: aparición de edemas periféricos como efecto adverso, aunque con baja frecuencia. En este caso, se manifestaron de manera abrupta en miembros inferiores a los tres meses de haber iniciado el tratamiento con ruxolitinib; habiéndose descartado otras causantes posibles, como insuficiencia venosa u origen renal, se inició tratamiento con furosemida con buena respuesta.

En relación a las citopenias, si bien al inicio del tratamiento con ruxolitinib no se presentó disminución de ninguna serie hematopoyética; si se encontró pancitopenia, sin requerimientos transfusionales, en controles posteriores de laboratorio. Sin embargo, dada la terapia inmunosupresora del paciente no parece justo adjudicar este efecto exclusivamente al uso de ruxolitinib.

En conclusión, el uso de ruxolitinib en el paciente tuvo buenos resultados con escasos efectos adversos, los cuales pudieron ser tratados sin mayores complicaciones. Si bien, se necesitan más estudios para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento, los resultados hasta el momento, por lo menos en esta oportunidad, fueron prometedores.

La capacidad de tratar la EICH cutánea de manera efectiva puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes y prevenir complicaciones graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballester-Sánchez R, et al. Aproximación a la enfermedad injerto contra huésped cutánea. *Actas Dermosifiliogr*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.10.003>
2. Gordon-Smith EC. Graft versus host disease. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* [Internet]. 1989 [citado el 7 de mayo de 2023];116(3-4):413-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-clinica-english-edition--462-articulo-graft-versus-host-disease-S2387020618304832>
3. Martini DJ, Chen YB, DeFilipp Z. Recent FDA Approvals in the Treatment of Graft-Versus-Host Disease. *Oncologist*. 2022 Aug 5;27(8):685-693. doi: 10.1093/oncolo/oyac076. PMID: 35443042; PMCID: PMC9355804.
4. Silvia Spoerl, Nimitha R. Mathew, Michael Bscheider, Annette Schmitt-Graeff, Sophia Chen, Tony Mueller, Mareike Verbeek, Julius Fischer, Vera Otten, Martina Schmickl, Kristina Maas-Bauer, Jürgen Finke, Christian Peschel, Justus Duyster, Hendrik Poeck, Robert Zeiser, Nikolas von Bubnoff, Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease, *Blood*, Volume 123, Issue 24, 2014, Pages 3832-3842, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-543736>.
5. De Diego MC, Stringa M, Eimer L, Suar L, Marchese ML, Sosa P, et al. Enfermedad injerto contra huésped aguda y sus manifestaciones cutáneas: estudio retrospectivo en pacientes con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. *Dermatol Argent* [Internet]. 2013 [citado el 7 de mayo de 2023];19(1):26-33. Disponible en:

<https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/885>

6. Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, Schmitt-Graeff A, Chen S, Mueller T, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* [Internet]. 2014;123(24):3832–42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120401193>

7. Madan Jagasia, Miguel-Angel Perales, Mark A Schroeder, Haris Ali, Nirav N Shah, Yi-Bin Chen, Michael C. Arbushites, Fitzroy Dawkins, Chuan Tian, Hanna Jean Khoury; Results from REACH1, a Single-Arm Phase 2 Study of Ruxolitinib in Combination with Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Vs-Host Disease. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 601. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-116342>

8. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, Szer J, Wagner EM, Zuckerman T, Mahuzier B, Xu J, Wilke C, Gandhi KK, Socié G; REACH2 Trial Group. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1800-1810. doi: 10.1056/NEJMoa1917635. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32320566.

9. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;385(3):228–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2033122>

10. Fan S, Huo W-X, Yang Y, Shen M-Z, Mo X-D. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13:954268. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.954268>