

# Reaktivace EBV při léčbě ruxolitinibem

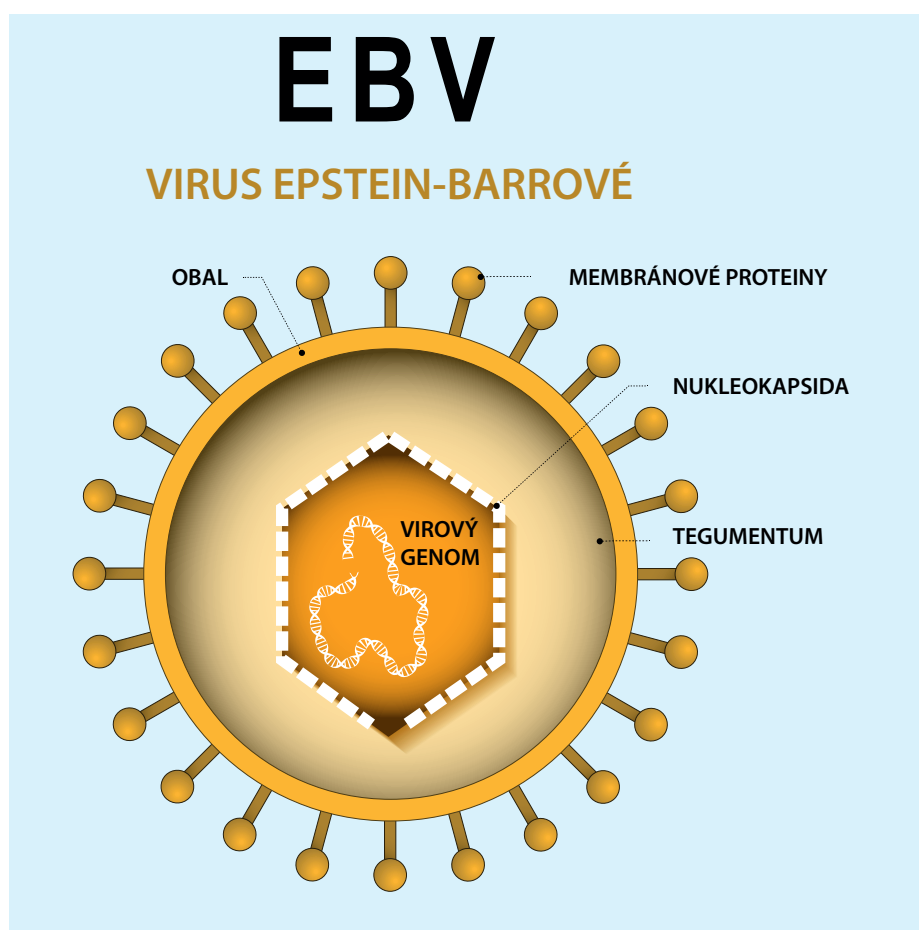
**Ruxolitinib (léčivo ze skupiny inhibitorů JAK-2) u pacientů s myelofibrózou (MF) snižuje příznaky onemocnění a zvyšuje celkové přežití. Aktuálně probíhají studie s ruxolitinibem jako imunitním modulátorem ke zmírnění odmítnutí štěpu při alogenní transplantaci krvetvorných buněk (allo-HCT). Nedávno se objevily zprávy o nárůstu oportunních infekcí u pacientů užívajících ruxolitinib. V časopise Blood Research byla publikována kazuistika pacienta užívajícího ruxolitinib k léčbě MF, u kterého byla diagnostikována reaktivace viru Epstein-Barrové (EBV).<sup>1</sup> Přinášíme souhrn této zajímavé kazuistiky.**

## Kazuistika

**K**azuistika popisuje případ pacienta s anamnézou esenciální trombocytémie, léčené anagrelidem a hydroxymočovinou, která během 20 let vygradovala k Jak-2 pozitivní MF. MF byla hodnocena jako vysoce riziková podle skóre MIPSS 70 kvůli vysokému počtu bílých krvinek (WBC), kolem  $25\text{--}30 \times 10^9/\mu\text{L}$ , závislosti na transfuzi erytrocytů a přítomnosti mutace ASXL.

Krátce po zahájení léčby ruxolitinibem v dávce 20 mg pacient podstoupil splenektomii pro zvýšenou závislost na transfuzi. Po 5 měsících léčby byly pozorovány mnohočetné infekce včetně diseminované infekce herpes zoster se sekundární pneumonií, komunitní pneumonií a orální a perianální infekcí herpes simplex po 8 měsících, pneumonií způsobenou respiračně-syncytiálním (RS) virem po 10 měsících, a rekurentní infekcí paranazálních dutin.

U pacienta během léčby se neobjevila neutropenie ani lymfopenie, a nadále jeho stav vyžadoval transfuze, přestože se jejich frekvence po splenektomii snížila. Kvůli vysoce rizikovým známkám byl naplánován na provedení allo-HCT. Při stávající léčbě (přibližně 14 měsíců po zahájení léčby) byly zjištěny patologické změny jaterních testů (LFT) a cervikální lymfadenopatie (ALP 644 IU/L, celkový bilirubin 4 mg/dL, SGOT 57 IU/L, a SGPT  $8^{\circ}$  IU/L). Krevní obraz ukázal tento nález: hemoglobin 8 g/dL, destičky  $136 \times 10^9/\mu\text{L}$ , WBC  $75,7 \times 10^9/\mu\text{L}$ , neutrofilů  $4,8 \times 10^9/\mu\text{L}$ ,



lymfocyty/monocyty  $65 \times 10^9/\mu\text{L}$ , bazofily  $1,4 \times 10^9/\mu\text{L}$ , metamyelocyty  $0,7 \times 10^9/\mu\text{L}$ , myelocyty  $0,7 \times 10^9/\mu\text{L}$  a promyelocyty  $0,7 \times 10^9/\mu\text{L}$ . Počet lymfocytů v periferní krvi se rychle zvýšil na  $65 \times 10^9/\text{L}$  (předchozí počet se pohyboval od  $1,5$  do  $15 \times 10^9/$

$\mu\text{L}$ ) a bylo zjištěno, že má reaktivaci EBV ( $824\,000/\text{mL}$ ).

Biopsie krční lymfatické uzliny ukázala extramedulární hematopoézu a imunohistochemie byla negativní pro antigeny EBV. Počítačová tomografie hrudníku a břicha

ukázala nárůst velikosti existujících para-aortálních a mezenterických lymfadenopatií a jaterních lézí. Průtokovou cytometrií byl zjištěn tento nále: T lymfocyty 41 %; B lymfocyty <1 %; monocyty 35 %; NK buňky <1%, a nízký poměr CD4/CD8 1,26, což svědčí o reaktivitě lymfocytové populace.

S ohledem na zvýšenou virovou zátěž EBV, změny LFT a uzlinové a jaterní léze byla u pacienta diagnostikována reaktivní sekundární lymfocytóza. Dávkování ruxolitinibu bylo v té době již snižováno, a vysazen byl 1 den před allo-SCT. Počet lymfocytů a hodnoty jaterních enzymů se vrátily na bazální úroveň během 2 týdnů. O další týden později byla opakovaná PCR EBV negativní a pacient znovu přešel na allo-HCT 2 týdny poté, co se hladiny jaterních enzymů vrátily na bazální hladiny.

## Diskuse

V dokumentaci přípravku s ruxolitinibem není zmínka o infekci EBV, i když se v části „Závažná varování a preventivní opat-

ření“ uvádí, že závažné bakteriální, mykobakteriální, mykotické a virové infekce (v některých případech fatální a vzácné jako progresivní multifokální leukoencefalopatie) byly hlášeny u pacientů užívajících ruxolitinib.

Ve studiích COMFORT-I a COMFORT-II s ruxolitinibem u MF byl u pacientů hlášen vyšší výskyt infekcí herpes zoster než u kontrol a incidence narůstala s trváním expozice (0–12 měsíců expozice: 2,1 %; ≥ 48 měsíců expozice: 10,3 %). Pneumonie byla nejčastější hlášeným nežádoucím účinkem 3. nebo 4. stupně po 48 měsících léčby.

V literatuře byly hlášeny 2 případy infekce EBV. První případ byl fatální s EBV způsobenou lymfoproliferativní poruchou centrálního nervového systému s post-polycytemickou MF 9 týdnů po užívání ruxolitinibu. Pacient měl normální nálezy na magnetické rezonanci mozku 3 týdny před zahájením ruxolitinibem, což naznačuje rozvoj až po zahájení léčby. Druhý případ byl pacient s MF, který byl léčen

ruxolitinibem, tento pacient měl závažný průjem související se žaludečním vředem, byl pozitivní na EBV. U pacienta došlo ke snížení počtu NK buněk a CD4+ lymfocytů v krvi během léčby. EBV infekce reagovala na ganciclovir a ruxolitinib byl vysazen, nicméně hladina T lymfocytů a NK buněk klesala další 3 měsíce po vysazení. Přestože nebyly dostupné patologické důkazy o EBV, akutní lymfoproliferativní odpověď byla pozorována ve spojení se vzestupem bilirubinu a alkalické fosfatázy v séru, což lze pozorovat při infekci EBV u imunokompromitovaných pacientů.

Mutace JAK jsou spojeny s primární imunodeficiencí a deficit STAT-1 může vést k rozvoji infekcí. Preklinické a klinické studie prokázaly pokles hladiny prozánětlivých cytokinů, sníženou funkci dendritických buněk, zhoršenou aktivaci T lymfocytů, a výrazné a dlouhodobé snížení počtu regulačních T lymfocytů a NK buněk u pacientů s ruxolitinibem.

Pokud jde o pacienta v uvedené kazuistice, asplenie mohla zesílit supresivní účinky ruxolitinibu, i když pozorované atypické infekce ukazují spíše na defektní imunitní odpověď. Je nepravděpodobné, že by infekci způsobila hydroxyimočovina, protože ji pacient užíval 20 let před ruxolitinibem bez nárůstu výskytu infekcí. Nejčastějšími popsányi infekcemi u ruxolitinibu jsou tuberkulóza, herpes zoster, hepatitida B, kryptokokové a pneumocystové infekce. Podle farmakovigilanční databáze mělo 22 pacientů během léčby střední dávky 30 mg/d ruxolitinibu infekce se střední dobou nástupu 424,5 dne.

## Závěr

Pacienti užívající ruxolitinib by měli být informováni o zvýšeném riziku infekcí a pečlivém sledování oportunních infekcí. Budoucí studie s ruxolitinibem mohou pomoci s prospektivním sledováním CD4, CD8, NK a B lymfocytů k lepšímu pochopení patofyziologie ruxolitinibem indukované imunodeficience. ■

## Literatura

1. Prem S, Loach D, Lipton J, et al. EBV reactivation mimicking a lymphoproliferative disorder associated with ruxolitinib therapy for myelofibrosis. *Blood Res* 2019;54:282-284.

PharmDr. Marek Lapka

