

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V09190483

Myeloproliferativ cancer og kronisk inflammatorisk tarmsygd

Heidi Hesselø¹, Marie Bak¹, Trine Boysen^{2,3}, Peter Bytzer³ & Hans Carl Hasselbalch¹

1) Hæmatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 2) Gastroenheden, Hvidovre Hospital, 3) Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge

Ugeskr Læger 2020;182:V09190483

HOVEDBUDSKABER

- Kronisk inflammation spiller en vigtig rolle i initieringen og progressionen af myeloproliferative neoplasier (MPN).
- MPN er muligvis associeret til forekomsten af inflammatoriske tarmsygdomme (IBD).
- MPN bør altid overvejes hos patienter med IBD og uforklaret leuko- eller trombocytose, så eventuel samtidig MPN kan opdages, før der opstår komplikationer i forbindelse med sygdommene.

De seneste år har epidemiologiske studier tydet på, at der kan være en sammenhæng mellem de philadelphianegative kroniske myeloproliferative neoplasier (MPN) og en lang række autoimmune/immundrevne sygdomme, herunder de kroniske inflammatoriske tarmsygdomme (IBD). Med denne artikel håber vi at skabe mere bevågenhed om forekomsten af MPN blandt patienter med IBD, da disse kroniske blodcancersygdomme ubehandlet er forbundet med alvorlige komplikationer, herunder især en øget risiko for blodpropper og blødninger. Vigtigheden af en øget opmærksomhed på MPN hos patienter, der har IBD og forhøjede blodcelletal, sættes yderligere i perspektiv ved et nyt dansk studie, som har vist, at MPN er massivt underdiagnosticeret i den danske befolkning [1].

HVAD ER DE PHILADELPHIANEGATIVE KRONISKE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIER?

Hvert år diagnosticeres ca. 550 patienter med MPN i Danmark [2]. MPN er en samlet betegnelse for essentiel trombocytose (ET), polycytaemia vera (PV), primær myelofibrose (PMF) og uklassificerbar MPN – en gruppe af kroniske hæmatologiske cancers, som er karakteriseret ved overproduktion af celler i én eller flere af blodets cellelinjer. Patienterne har derfor, afhængig af MPN-undertype varierende cytose – ved ET primært trombocytose, ved PV erythrocytose og som oftest også leukocytose samt trombocytose. I den tidlige fase af PMF ses der leukocytose og trombocytose, og i senstadiet opstår der pga. knoglemarvsfibrose knoglemarvssvigt og heraf varierende grader af anæmi, trombo- og leukopeni. Desuden ses forstørret milt, som også kan ses hos patienter med ET og PV.

MPN rammer primært personer i alderen 60-70 år, og symptomerne er bl.a. træthed, hovedpine, hudkløe og hypermetabole symptomer. Derudover forekommer der abdominalt ubehag hos 40-50% af patienterne [3]. De fleste patienter har symptomer på diagnosetidspunktet, men patienter med ET og PV kan initialt være

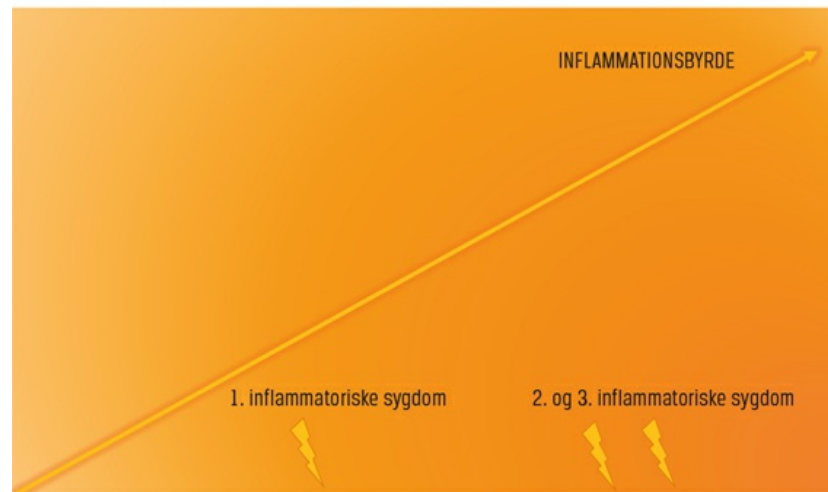
symptomfrie eller have få symptomer. MPN opdages derfor ikke sjældent tilfældigt, når der tages blodprøver i en anden sammenhæng. Desværre kan første tegn på MPN også være en vaskulær komplikation, da både blødning og ikke mindst tromboembolier, såsom myokardieinfarkt og apopleksi, forekommer hyppigt både flere år før diagnosetidspunktet, omkring dette og under sygdomsforløbet [4]. Dette understøttes af et svensk kohortestudie med 9.429 patienter og 35.820 matchede kontrolpersoner, hvor man fandt en højere rate af både arterielle og venøse tromboembolier hos patienter med MPN end hos kontrolpersonerne. Denne rate var højest tre måneder efter diagnosetidspunktet (hazardratio (HR): 3,0, 95% konfidens-interval (KI): 2,7-3,4 og HR: 9,7, 95% KI: 7,8-12,0 for hhv. arterielle og venøse tromboembolier) og faldt med varigheden af diagnosen [5].

PHILADELPHIANEGATIVE KRONISKE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIER – EN INFLAMMATORISK DREVET SYGDOM?

Ætiologien bag MPN er endnu ikke fuldt klarlagt, men over de seneste 10-15 år er der sket store fremskridt i forståelsen af de patofysiologiske mekanismer. Flere genetiske mutationer er bl.a. blevet identificeret, hvoraf den hyppigste er JAK2V617F-mutationen – en erhvervet mutation i Janus-kinase (*JAK2*). Denne mutation udgør, sammen med mutationer i calreticulingenet (*CALR*) og thrombopoietinreceptoren (MPL), de såkaldte MPN-driver mutationer, og en af disse mutationer er til stede hos langt hovedparten af patienterne [6]. Tilstedeværelsen af en af disse mutationer medfører dysregulering af Janus-kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) signaleringsvejen – en intracellulær signaleringsvej med betydning for bl.a. cellers vækst og overlevelse. Dysreguleringen medfører, at signaleringsvejen er konstant aktiveret, hvilket ultimativt resulterer i bl.a. en øget celleproliferation i én eller flere blodcellelinjer, som det ses ved MPN [6]. Mutationer i andre gener findes dog også hos nogle patienter med MPN, hvilket bidrager til den betydelige variation, som bl.a. ses i forhold til fænotypisk præsentation, sygdomsprogression og prognose – også blandt patienter med den samme MPN-undertype [7].

I løbet af de seneste år har flere studier vist, at kronisk inflammation spiller en vigtig rolle ved at være både »trigger« og »driver« af den maligne celleklons udvikling ved MPN. Konsekvensen af en kontinuerligt tilstedeværende inflammation er en konstant frigivelse af proinflammatoriske cytokiner, som stimulerer den maligne celleklon [8] (Figur 1). Derudover viser nye studier også, at inflammation er med til at forværre patienternes symptomer [9].

FIGUR 1 / Inflammation anses for at være en drivende kraft for udvikling og progres af de philadelphianegative kroniske myeloproliferative neoplasier. En kontinuerlig tilstedeværelse af inflammation og deraf øgning af inflammationsbyrden øger muligvis risikoen for udvikling af flere inflammatorisk medierede sygdomme – herunder kroniske inflammatoriske tarmsygdomme.



PHILADELPHIANEGATIVE KRONISKE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIER OG KRONISK INFLAMMATORISK TARMSYGDOM

Et studie, hvor man har undersøgt forekomsten af tidligere autoimmune lidelser hos 11.039 patienter med MPN, viste en odds ratio på 1,2 (95% KI: 1,0-1,3) for, at patienterne havde en anamnese med en autoimmun sygdom, herunder immunmedieret trombocytopenisk purpura, polymyalgia reumatica, kæmpecellearteritis, Reiters syndrom, aplastisk anæmi og mb. Crohn (CD) sammenlignet med kontrolpersoner [10]. En mulig højere forekomst af forudgående CD hos patienter med MPN understøttes af et nyt dansk nationalt registerstudie med mere end 8.000 patienter med MPN og 80.000 matchede kontrolpersoner, hvor man har fundet, at signifikant flere patienter med MPN end kontrolpersoner havde fået konstateret CD eller colitis ulcerosa (UC) forud for deres MPN-diagnose (odds ratio: 1,4 ,95% KI: 1,1-1,7) [11].

UC og CD udgør tilsammen de kroniske inflammatoriske tarmsygdomme (IBD), som er karakteriseret ved kronisk inflammation i forskellige afsnit af mave-tarm-kanalen. Ætiologien bag IBD er multifaktoriel (genetisk, miljømæssig, immunologisk og infektiøs), og de klassiske symptomer er mavesmerter og blodig diarré. Op mod hver anden patient med IBD vil på et tidspunkt opleve mindst én ekstraintestinal manifestation (EIM), der typisk rammer led, knogler, hud, øjne, galdeveje og det kardiovaskulære system og kan forekomme, før IBD-diagnosen stilles. EIM forekommer generelt hyppigst hos patienter med CD, og risikoen for at udvikle EIM stiger med sygdomsvarighed, sygdomsaktivitet og tidligere EIM [12]. Nogle af de EIM, som ses hos patienter med IBD – herunder bl.a. osteoporose og ikke mindst de kardiovaskulære sygdomme – ses også hyppigt blandt patienter med MPN.

Andre studier har desuden vist, at patienter med IBD også har en øget risiko for at få forskellige hæmatologiske sygdomme, men risikoen varierer afhængig af IBD-undertype. Ifølge European Crohn's and Colitis Organisation tyder flere studier på, at akut leukæmi (AML) forekommer hyppigere hos patienter med

UC, mens lymfom forekommer hyppigere hos patienter med CD [13]. Nyere data viser dog divergerende resultater hos både patienter med UC og patienter med CD [14, 15]. Hvad angår MPN, har man i et studie med 13.486 patienter, der var diagnosticeret med hhv. MPN, AML, kronisk myeloid leukæmi (CML) og myelodysplastisk syndrom (MDS) fundet, at forudgående CD var associeret med to gange øget risiko for at udvikle MPN sammenlignet med risikoen hos kontrolpersonerne (OR: 2,18; 95% KI: 1,01-4,71), mens sammenhængen mellem UC og MPN ikke var signifikant [16]. Et andet studie med 844 patienter med IBD (både CD og UC) har imidlertid vist en to gange højere forekomst af myeloproliferative sygdomme – herunder MPN, AML og CML – end forventet (standard incidensratio: 2,18; 95% KI: 1,09-4,35) [15]. Det førømtalte danske studie har omvendt også vist en mere end to gange højere risiko for udvikling af IBD hos patienter med MPN end hos de matchede kontrolpersoner (HR: 2,4; 95% KI: 2,1-2,9). Den absolutte tiårsrisiko for IBD hos danske patienter med MPN var dog lav (0,8%, 95% KI: 0,6-1,0) [11].

Samlet set tyder de foreliggende epidemiologiske studier på, at der ikke kun er en øget risiko for udvikling af MPN hos patienter med IBD, men at der er tale om en mere generel sammenhæng mellem de to sygdomme, hvor nogle patienter udvikler IBD først og andre MPN først. Dette giver anledning til at overveje underliggende årsagsmekanismer, som kan forklare den mulige sammenhæng.

ÅRSAGSSAMMENHÆNG – INFLAMMATION, MEDICIN, GENETIK

Selvom mekanismerne bag den mulige sammenhæng mellem IBD og MPN endnu ikke er undersøgt, har flere studier vist et overlap mellem bl.a. genetiske samt immun- og inflammationsmedierede faktorer ved de to sygdomsgrupper. Nogle af de samme immunmedierende signaleringsveje, som er opreguleret ved MPN, er også opreguleret ved IBD. Dette drejer sig blandt andre om signaleringsvejene JAK-STAT og NF- κ B [17-19]. Disse signaleringsveje kan aktiveres af forskellige stimuli, heriblandt inflammation og oxidativt stress, men fælles for dem er, at aktivering medfører produktion af proinflammatoriske cytokiner og vækstfaktorer, som yderligere stimulerer det inflammatoriske respons. En øget produktion af bestemte cytokiner og vækstfaktorer, såsom interleukin-6 og tumornekrosefaktor (TNF)- α , ses ved både MPN og IBD [20, 21]. Inflammation og oxidativt stress, men fælles for dem er, at aktivering medfører produktion af proinflammatoriske cytokiner og vækstfaktorer, som yderligere stimulerer det inflammatoriske respons. En øget produktion af bestemte cytokiner og vækstfaktorer, såsom interleukin-6 og tumornekrosefaktor (TNF)- α , ses ved både MPN og IBD [20, 21].

En anden hypotese om udvikling af hæmatologisk sygdom hos patienter med IBD er, at behandlingen med immunsupprimerende medicin, som f.eks. thiopuriner og anti-TNF, kan være den udløsende årsag hos enkelte patienter. Dog har dette været en del omdiskuteret, da studier viser divergerende resultater [13]. På baggrund af de førnævnte nye danske resultater virker det heller ikke sandsynligt, at medicinsk behandling alene kan forklare sammenhængen mellem IBD og MPN, idet man i studiet også fandt en øget risiko for IBD *efter* diagnosticering med MPN [11].

Fælles prædisponerende genetiske faktorer vil til gengæld kunne forklare, at få patienter får begge sygdomme – ligesom det kunne forklare, at nogle patienter får IBD først, mens andre får MPN først. En genetisk variant af kromosom 9 – den såkaldte 46/1-haplotype, som er en relativt hyppig genetisk variation i befolkningen [22] – er bl.a. blevet associeret med prædisposition til mutationer i *JAK2*, samt til MPN [23-25]. En specifik *JAK2*-enkeltnukleotidpolymorfi, som er en del af 46/1-haplotypen, er desuden blevet associeret med en øget risiko for udvikling af IBD [26-28]. Som følge af de mulige fælles genetiske prædispositioner, som ses ved MPN og IBD, undersøgte man i et amerikansk pilotstudie fra 2013 forekomsten af *JAK2V617F*-

mutationen hos patienter med IBD. De fandt mutationen hos fire ud af i alt 23 patienter, som havde IBD og enten trombocytose eller erythrocytose ved mindst to forskellige målinger med minimum otte ugers mellemrum [29]. Dette er opsigtsvækkende, da *JAK2V617F*-mutationen, som tidligere nævnt, findes hos en stor andel af patienterne med MPN. Forfatterne foreslog derfor, at patienter, der har IBD og trombocytose eller erythrocytose i højere grad bør udredes for underliggende hæmatologisk cancer – dog med forbehold for, at man i studiet inkluderede et lille antal patienter. Desuden foreslog de, at JAK2-inhibitorbehandling, der er en etableret behandling af patienter med PMF, muligvis også kunne bedre symptomerne hos patienter med behandlingsrefraktær IBD. Studier af forskellige JAK-inhibitorer til behandling af IBD pågår i øjeblikket, og i august 2019 offentliggjorde Medicinrådet en anbefaling af JAK-inhibitoren tofacitinib til behandling af patienter med moderat til svær CU, hvis den nuværende førstelinjebehandling med biologiske lægemidler først er afprøvet.

KONKLUSION OG PERSPEKTIVER

På baggrund af den gennemgåede litteratur om en mulig association mellem MPN og IBD kan det ikke udelukkes, at prævalensen af MPN er højere blandt patienter med IBD og vice versa end i resten af befolkningen. Når en patient med IBD gennem længere tid – måske endda i en årrække – har haft leuko- eller trombocytose, også i perioder med remission i tarmsygdommen, bør det derfor overvejes, om patienten kan have udiagnosticeret MPN. Hæmatologisk udredning vil i så fald være indiceret, så en eventuel underliggende MPN kan demaskeres og behandles. MPN har ofte en årelang subklinisk fase, hvor eneste tegn på sygdom er abnorme resultater af blodprøver, og pga. fravær af subjektive symptomer er der derfor risiko for, at nogle patienter forbliver udiagnosticerede i mange år. I denne fase er patienterne ikke desto mindre allerede i høj risiko for at få komplikationer – herunder i særdeleshed vaskulære events. Rettidig diagnostik og behandling forventes at kunne forebygge nogle af disse komplikationer.

Indtil videre er de underliggende årsagsmekanismer mellem en mulig øget risiko for IBD ved MPN og vice versa uafklarede, men der er sandsynligvis tale om et komplekst samspil mellem både miljømæssige og genetiske faktorer såvel som behandlingsrelaterede og immun-/inflammationsmedierede faktorer. Fremtidige studier må derfor afgøre, om denne mulige øgede risiko beror på f.eks. *JAK2*-mutationsstatus, eller om andre faktorer er i spil.

KORRESPONDANCE: Heidi Hesselø. E-mail: heidihesseloe@gmail.com

ANTAGET: 3. april 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 25. maj 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Myeloproliferative neoplasms and chronic inflammatory bowel disease

Heidi Hesselø, Marie Bak, Trine Boysen, Peter Bytzer & Hans Carl Hasselbalch:

Ugeskr Læger 2020;182:V09190483

Studies have suggested a possible association between inflammatory bowel disease (IBD) and the Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms (MPNs). The mechanisms behind this association have not been investigated yet, but in this review, we find it most likely to involve complex interactions between genetic, treatment-related and inflammation- and immune-mediated factors. When patients with IBD present with persistent leukocytosis and/or thrombocytosis, it may reflect concomitant MPN, and early detection and treatment of MPNs may prevent some of the complications related to these diseases.

LITTERATUR

1. Cordua S, Kjaer L, Skov V et al. Prevalence and phenotypes of JAK2V617F and calreticulin mutations in a Danish general population. *Blood* 2019;134:469-79.
2. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Dansk Database for Kroniske Myeloproliferative Neoplasier – National årsrapport 2017 [https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689_dmpn_årsrapport_2017_v_endelig-\(002\).pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689_dmpn_årsrapport_2017_v_endelig-(002).pdf) (30. aug 2019).
3. Geyer HL, Kosiosek H, Dueck AC et al. Associations between gender, disease features and symptom burden in patients with myeloproliferative neoplasms: an analysis by the MPN QOL international working group. *Haematologica* 2017;102:85-93.
4. Enblom A, Lindskog E, Hasselbalch H et al. High rate of abnormal blood values and vascular complications before diagnosis of myeloproliferative neoplasms. *Eur J Intern Med* 2015;26:344-7.
5. Hultcrantz M, Björkholm M, Dickman PW et al. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2018;168:317-25.
6. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017;129:667-79.
7. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, riskstratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017;129:680-92.
8. Hasselbalch HC, Bjørn ME. MPNs as inflammatory diseases: the evidence, consequences, and perspectives. *Mediators Inflamm* 2015;2015: 102476.
9. Geyer HL, Dueck AC, Scherber RM et al. Impact of inflammation on myeloproliferative neoplasm symptom development. *Mediators Inflamm* 2015;2015:284706.
10. Kristinsson SY, Landgren O, Samuelsson J et al. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2010;95:1216-20.
11. Bak M, Jess T, Flachs E et al. Increased risk of inflammatory bowel disease in patients with Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasms. 2017. <http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181123/marie.bak.increased.risk.of.inflammatory.bowel.disease.in.patients.with.html> (30. aug 2019).
12. Harbord M, Annese V, Vavricka SR et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239-54.
13. Annese V, Beaugerie L, Egan L et al. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis* 2015;9:945-65.
14. Wang LH, Yang YJ, Cheng WC et al. Higher risk for hematological malignancies in inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1313-9.
15. Cheddani H, Dauchet L, Fumery M et al. Cancer in elderly onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1428-36.
16. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O et al. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer* 2009;100:822-8.

17. Rampal R, Al-shahrour F, Abdel-wahab O et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood* 2014;123:123-33.
18. Bjørn ME, Hasselbalch HC. The role of reactive oxygen species in myelofibrosis and related neoplasms. *Mediators Inflamm* 2015;2015:648090.
19. Mayer L. Evolving paradigms in the pathogenesis of IBD. *J Gastroenterol* 2010;45:9-16.
20. Craver BM, El Alaoui K, Scherber RM et al. The critical role of inflammation in the pathogenesis and progression of myeloid malignancies. *Cancers (Basel)* 2018;10:E104.
21. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2014;14:329-42.
22. Barosi G. An immune dysregulation in MPN. *Curr Hematol Malig Rep* 2014;9:331-9.
23. Kilpivaara O, Mukherjee S, Schram AM et al. A germline JAK2 SNP is associated with predisposition to the development of JAK2V617F-positive myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 2009;41:455-9.
24. Jones AV, Chase A, Silver RT et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 2009;41:446-9.
25. Olcaydu D, Harutyunyan A, Jäger R et al. A common JAK2 haplotype confers susceptibility to myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 2009;41:450-4.
26. Ferguson LR, Han DY, Fraser AG et al. Genetic factors in chronic inflammation: single nucleotide polymorphisms in the STAT-JAK pathway, susceptibility to DNA damage and Crohn's disease in a New Zealand population. *Mutat Res* 2010;690:108-15.
27. Zhang JX, Song J, Wang J et al. JAK2 rs10758669 polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;37:793-800.
28. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40:955-62.
29. Kuriakose E, Lascu E, Wang YL et al. The JAK2V617F mutation seen in myeloproliferative neoplasms (MPNs) occurs in patients with inflammatory bowel disease: implications of a pilot study. *Int J Clin Med* 2013;4:10-5.