

Mutaciones en KIT en una serie de melanomas y repercusiones en el tratamiento con imatinib

KIT Mutations in a Series of Melanomas and Their Impact on Treatment With Imatinib

Los primeros estudios publicados en 2005 y 2006 hallaron una ausencia de efectividad de imatinib en pacientes con melanoma metastásico^{1,2}. Sin embargo, en un estudio publicado en 2006, en el que se analizaron 102 melanomas primarios, se encontraron mutaciones o aumento del número de copias de KIT en el 39% de los melanomas mucosos, en el 36% de los acrales, el 28% de los melanomas localizados en la piel con daño solar crónico y en el 0% de los melanomas localizados en la piel sin daño solar crónico³. Aparte de casos aislados de pacientes con melanomas metastásicos con KIT mutado en los que se lograron regresiones parciales o completas con imatinib^{4,5}, recientemente se han publicado los resultados de 2 series de pacientes con melanoma metastásico que recibieron imatinib tras comprobar que sus tumores tenían alteraciones genéticas en KIT (mutaciones o amplificaciones)^{6,7}. Carvajal et al. consiguieron una tasa de respuestas globales duraderas del 16% en un grupo de 25 pacientes⁶. Por otra parte, Guo et al., en un grupo de 43 pacientes de origen asiático, hallaron una tasa de control de enfermedad del 53,5% (respuesta parcial en 10 pacientes y enfermedad estable en 13)⁷. En una publicación reciente en *Lancet*, Romano et al. manifestaban que en su experiencia en el Memorial Sloan-Kettering, las mutaciones en los exones 11 y 13 en KIT predicen mejor la respuesta al tratamiento con imatinib que las amplificaciones en este gen⁸. Diversos estudios han aclarado que la mera expresión inmunohistoquímica de KIT no se correlaciona con la respuesta a imatinib.

Dada la reciente y limitada experiencia sobre imatinib en el tratamiento del melanoma metastásico consideramos relevante dar a conocer nuestros datos sobre la frecuencia de mutaciones en KIT (tabla 1), así como los resultados obtenidos con imatinib en un pequeño grupo de pacientes con mutación confirmada. Describimos el caso de un paciente tratado con imatinib en el que se consiguió una respuesta parcial temporal con reducción en el número y tamaño de sus metástasis viscerales. En la tabla 2 resumimos los datos fundamentales de otros 2 pacientes tratados con imatinib.

El caso clínico que comentamos corresponde al paciente número 1. Se trata de un varón de 49 años con melanoma en el pene (Breslow de 9 mm, ulceración y 6 mitosis/mm²) y múltiples metástasis inguino-iliacas bilaterales (estadio IIIc; pT4b, N3, M0). Tras realizar tratamiento quirúrgico se inició tratamiento adyuvante con interferón a dosis altas. En el séptimo mes de tratamiento con interferón se evidenciaron metástasis cutáneas en el escroto, pulmonares y ganglionares en la ingle izquierda. La enfermedad progresó tras 2 líneas de quimioterapia (dacarbazina y posteriormente carboplatino). En este momento se estudió mediante biología molecular KIT en el tumor del paciente identificando una mutación en el exón 11, por lo que se inició tratamiento con imatinib 400 mg, 2 veces al día. Durante la evolución del paciente se había evidenciado una elevación progresiva en

los niveles de S100 (hasta 2,49, VN: <0,4 µg/l) y LDH (hasta 434, VN: 100-250 U/l). Tras un mes de tratamiento con imatinib se apreció clínicamente una respuesta parcial de las lesiones cutáneas y ganglionares, así como normalización de las cifras de S100 (0,22) y disminución de LDH (303). Tres meses más tarde una TAC identificó también una respuesta parcial en las metástasis pulmonares (fig. 1). Sin embargo, transcurridos 3 meses se observó un nuevo aumento de S100 (0,71) y de LDH (378), confirmando a las 4 semanas progresión de la enfermedad pulmonar y metástasis nuevas en el mediastino. El paciente fue tratado en última instancia con ipilimumab. A las pocas semanas se evidenciaron metástasis múltiples en el SNC, por lo que se administró radioterapia paliativa y corticoides sistémicos, falleciendo el paciente a los 2 meses.

A la vista de nuestros resultados (una respuesta parcial temporal, una estabilización duradera de la enfermedad y una progresión) consideramos que los fármacos que actúan inhibiendo KIT deben ser valorados en aquellos pacientes con un melanoma que haya progresado con la quimioterapia convencional, y en los que se haya demostrado que existe una mutación de KIT. Nuestra tabla confirma los resultados obtenidos por otros grupos sobre los tipos de melanomas en los que podemos hallar esta mutación: acrales y mucosos. Aunque uno de los melanomas en los que encontramos una mutación de KIT correspondía a un tipo histológico de extensión superficial, el tumor estaba localizado en la frente de una paciente de 55 años, con un grado de elastosis solar moderado. Si bien los melanomas acrales y mucosos son relativamente infrecuentes, en ellos no suelen hallarse mutaciones en BRAF, y por tanto no son susceptibles a los nuevos tratamientos con inhibidores de esta tirosín-cinasa, como vemurafenib. La confirmación de una mutación en KIT ofrece por tanto una posibilidad adicional de tratamiento en este grupo de melanomas. Los nuevos inhibidores de KIT, así

Tabla 1 Resultados de la evaluación mediante biología molecular del estado de KIT en 56 pacientes con melanoma divididos por localización y tipo histológico

	KIT no mutado	KIT mutado (exón)
<i>Localización</i>	51	5
Cabeza y cuello	8	1 (11)
Extremidades superiores	4	
Tronco	14	
Extremidades inferiores	8	
Manos y pies	12	2 (1 en 11, 1 en 13)
Mucosas	4	2 (1 en 11, 1 en 13)
Primario desconocido	1	
<i>Tipo histológico</i>		
Lentigo maligno melanoma		
Extensión superficial	18	1 (11)
Nodular	18	
Acrolentiginoso	7	2 (1 en 11, 1 en 13)
Mucosas	4	2 (1 en 11, 1 en 13)
Otros	4	

El ADN fue extraído del tumor primario, o cuando este no estaba disponible de cualquier otro implante metastásico, y se realizó una secuenciación de los exones 9, 11, 13 y 17.

Tabla 2 Resumen de la historia clínica y respuesta al tratamiento con imatinib en los pacientes 2 y 3

	Melanoma primario	Estudio extensión	Evolución	KIT	Tratamiento imatinib
Paciente 2	MM acro-lentiginoso, Breslow 7 mm, ulcerado, planta del pie derecho, con satelitosis	Metástasis en 8 ganglios en la ingle derecha	Interferón dosis altas adyuvante. Recidiva cutánea a los 5 meses	Mutación exón 11	Imatinib 400 mg/12 h. Diarrea, ajuste a 400/0/200
Mujer de 72 años		Estadio IIIC (T4b, N3, M0)	Imiquimod + DTIC Progresión cutánea a los 8 meses		Enfermedad estable en pulmón e hígado y disminución en tamaño y número de metástasis cutáneas hasta la actualidad (11 meses)
Paciente 3	MM perianal ulcerado, Breslow 22 mm	Metástasis ganglionares regionales, pulmón e hígado (estadio IV)	DTIC Progresión tras 2 meses	Mutación exón 13	Imatinib 400 mg/12 h.
Mujer de 38 años			Temozolamida Diseminación visceral (pulmón, hígado) a los 6 meses		Progresión a los 3 meses. Radioterapia paliativa. Exitus a los 3 meses

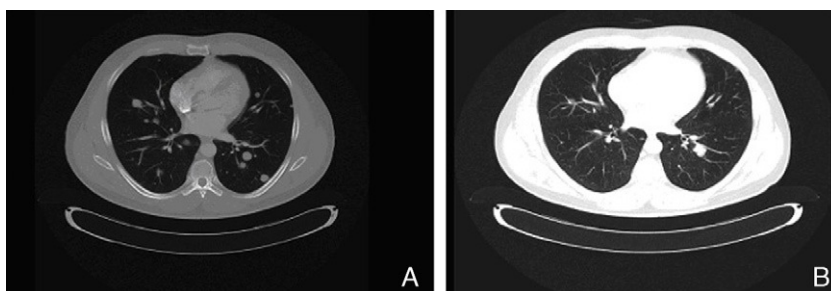


Figura 1 Desaparición de la mayoría de las metástasis pulmonares tras 3 meses de tratamiento con imatinib en el paciente n.º 1. A. TAC realizada el 23 de noviembre de 2009, previa al tratamiento. B. TAC efectuada el 02 de marzo de 2010, tras 3 meses de tratamiento con imatinib.

como la asociación de estos fármacos con los quimioterápicos tradicionales, mejorarán probablemente en un futuro próximo los resultados hasta ahora alcanzados.

Bibliografía

1. Ugurel S, Hildenbrand R, Zimpfer A, La Rosée P, Paschka P, Sucker A, et al. Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2005;92:1398–405.
2. Wyman K, Atkins MB, Prieto V, Eton O, McDermott DF, Hubbard F, et al. Multicenter phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy. *Cancer*. 2006;106:2005–11.
3. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:4340–6.
4. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, Heinrich MC, Mac Rae S, Kruse A, et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:2046–51.
5. Lutzky J, Bauer J, Bastian BC. Dose-dependent, complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2008;21:492–9.
6. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011;305:2327–34.
7. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011;29:2904–9.
8. Romano E, Schwartz GK, Chapman PB, Wolchok JD, Carvajal RD. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. *Lancet Oncol*. 2011;12:913–22.

R. Botella-Estrada^{a,*}, V. Soriano^b, L. Rubio^c y E. Nagore^a

^a Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Servicio de Oncología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^c Servicio de Biología Molecular, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbotellaes@gmail.com (R. Botella-Estrada).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.10.019>

Infección cutánea por *Mycobacterium chelonae* en un tatuaje. Presentación de 2 casos y revisión de la literatura

Cutaneous Infection in a Tattoo Due to *Mycobacterium Chelonae*: A Report of 2 Cases and a Review of the Literature

Las complicaciones cutáneas de los tatuajes incluyen dermatitis de contacto, fotodermatitis, reacciones liquenoides, granulomas (a cuerpo extraño, sarcoidosis) e infecciones^{1,2}. Últimamente se han publicado infecciones cutáneas por *Mycobacterium chelonae* (*M. chelonae*) en tatuajes en forma de pequeñas epidemias por contaminación de la tinta.

Caso clínico 1

Varón de 33 años que hace 4 años se realizó un tatuaje en la pierna derecha. Tres meses antes de la consulta le hicieron un resalte del escudo en negro y una llamarada de color gris. Al cabo de unas 2 semanas notó la aparición de unas lesiones asintomáticas, que trató con antibióticos y corticoides tópicos sin resultado, por lo que nos fue remitido.

A la exploración física, en la zona de la llamarada gris, observamos múltiples pápulo-pústulas de 1-4 mm (fig. 1 A). El repaso con tinta negra realizado el mismo día no estaba afectado. Se realizó una biopsia que mostró la presencia de granulomas abscesificantes (fig. 1 B), siendo la tinción de Kinyoun negativa. En el cultivo creció a los 15 días *M. chelonae*. La radiografía de tórax fue normal y la analítica con serologías para el VIH y hepatitis resultó negativa. El paciente fue tratado de forma empírica, con claritromicina 500 mg/12 h durante 3 meses, con desaparición de las lesiones.

Caso clínico 2

Mujer de 25 años que 5 meses antes de la consulta se había realizado un tatuaje, por el mismo tatuador, en el dorso del pie, de color negro y gris. En una de las sombras grises apareció al cabo de unos 5 días una lesión asintomática que fue tratada con corticoides y antibióticos tópicos sin mejoría. A la exploración observamos una placa de 1 cm, eritematosa, blanda al tacto con alguna pequeña pústula en la super-

ficie (fig. 2 A). Se realizó una biopsia cutánea en la que aparecieron granulomas abscesificantes, y en la tinción de Kinyoun se objetivó un pequeño cúmulo de bacilos ácido-alcohol resistentes (fig. 2 B). El cultivo resultó negativo. Se trató con claritromicina 500 mg/12 h, pero hubo que retirarlo antes de un mes por intolerancia digestiva. Como la lesión había desaparecido se decidió no realizar más tratamientos.

Discusión

M. chelonae es una micobacteria saprofitas de crecimiento rápido que se encuentra en el agua del grifo, de depósitos y que puede contaminar el material quirúrgico. Se han descrito infecciones cutáneas en actos quirúrgicos, acupuntura, mesoterapia y en la realización de tatuajes. En los casos de tatuajes se ha descrito en las zonas de color gris, debido al hecho de añadir agua no estéril a la tinta negra.

El primer caso de infección por micobacterias en un tatuaje se describió en el año 2003, cuyo diagnóstico se basó en la tinción Ziehl-Neelsen y PCR positiva³. Posteriormente, De Quatrebarbes presentó la primera epidemia de *M. chelonae* en tatuajes. Se trataba de 20 hombres que a los 7-10 días de realizarse un tatuaje, por el mismo tatuador, presentaron una erupción restringida a la zona gris. El cultivo resultó ser positivo para *M. chelonae* en 13 pacientes⁴. Posteriormente, Goldman, los incluyó en una carta que recogía 48 pacientes que fueron tatuados por 2 artistas distintos en La Havre, Francia. *M. chelonae* creció en 2 botes de tinta negra diluida⁵. Posteriormente se han publicado nuevos casos en Francia, Australia y los Estados Unidos⁶⁻⁹. Recientemente, Rodríguez-Blanco et al. han publicado 5 casos ocurridos en La Coruña, 3 con cultivo positivo y 2 PCR positiva¹⁰. En la tabla 1 se resumen los casos publicados.

Todos los casos descritos tienen en común la aparición de pápulo-pústulas en las zonas grises de los tatuajes al cabo de 1-2 semanas de su realización. Ninguno tiene afectación sistémica. Llama la atención la demora en el diagnóstico (entre uno y 5 meses), pues inicialmente suele diagnosticarse de reacción alérgica o infección bacteriana, y se trata con corticoides y/o antibióticos tópicos. El tratamiento no está bien estandarizado, pero el más usado es claritromicina, que según Drage⁸ debería usarse durante 6 meses o más, pero la intolerancia digestiva lo hace difícil¹⁰.