



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Bases inmunológicas de la hipopigmentación vitiligoide asociada a melanoma

R. González^{a,*} y E. Torres-López^b

^a Departamento de Introducción a la Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México

^b Departamento de Inmunología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, N.L. México, Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido el 16 de marzo de 2012; aceptado el 20 de junio de 2012

Disponible en Internet el 10 de noviembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Vitiligo;
Leucodermia;
Autoinmunidad

KEYWORDS

Melanoma;
Vitiligo;
Leukoderma;
Autoimmunity

Resumen El vitiligo es una patología cutánea que se manifiesta en forma de manchas hipocrómicas y acrómicas. Se caracteriza por la pérdida de melanocitos y se ha hipotetizado que un mecanismo autoinmune podría estar estrechamente relacionado con este fenómeno de despigmentación. El melanoma es una neoplasia maligna derivada de los melanocitos, que es letal si no se trata oportunamente. La leucodermia es un fenómeno de despigmentación cutánea, que ocasionalmente se puede asociar a melanoma. Tanto en los pacientes con vitiligo como con melanoma se ha observado una respuesta inmune contra antígenos de las células melanocíticas, ya sea para la destrucción de los melanocitos normales como de las células tumorales. A través de diversos estudios en humanos y modelos animales se ha observado que, tanto la inmunidad humoral como la celular tienen un papel inmunorregulador en la citotoxicidad contra el tumor o contra las células melanocíticas. El estudio de los factores asociados a los mecanismos de inmunopatogenicidad antitumoral, así como a la autoinmunidad es, en potencia, una vía alternativa para el diagnóstico y tratamiento de patologías como el vitiligo y el melanoma maligno.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Immunological Basis of Melanoma-Associated Vitiligo-Like Depigmentation

Abstract Vitiligo is a skin condition characterized by white, hypopigmented macules. Melanocyte loss is a feature of the disease, and it has been hypothesized that an autoimmune mechanism could be responsible for the depigmentation. Melanoma is a malignancy that develops in melanocytes; if not detected and treated early, it is often deadly. Leukoderma, a condition characterized by depigmentation of the skin, is sometimes associated with malignant melanoma. An immune response against melanocyte antigens leading to destruction of either melanoma cells or melanocytes has been observed in both vitiligo and melanoma. Studies

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roger.gonzalez@onderm.com.mx (R. González).

in animal models and humans have shown that humoral and cell-mediated immune responses are involved in modulating cytotoxic activity against tumor cells and normal melanocytes. The study of factors associated with anti-tumor immunopathogenic mechanisms —autoimmunity for example— may provide us with tools for the diagnosis and treatment of diseases such as vitiligo and malignant melanoma.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El vitiligo es un trastorno caracterizado por máculas hipocrómicas y acrómicas, bien delimitadas, que carecen de melanocitos identificables. Es una dermatosis habitualmente adquirida, aunque se han descrito casos congénitos y familiares¹. El impacto más importante de esta enfermedad es sobre el estatus psicológico del paciente. Se estima que la prevalencia a nivel mundial es del 0,5%². La incidencia es de aproximadamente el 1-2% en la población general. El cuadro clínico del vitiligo consiste en la presencia de máculas hipo y acrómicas, de forma redondeada u oval, con márgenes regulares. En ocasiones puede presentar un patrón de color tricrómico (coloración canela en forma de franja entre la mácula acrómica y la piel sana), o cuatricrómico (hiperpigmentación macular perifolicular o marginal en casos de vitiligo repigmentante). Otra forma clínica es el vitiligo inflamatorio, el cual posee un límite eritematoso sobrelevado semejante al de la pitiriasis versicolor. Los patrones de distribución de las lesiones de vitiligo van desde el vitiligo focal (lesión aislada), segmentario (lesiones maculares unilaterales, que generalmente abarcan un dermatoma), generalizado (forma más común, máculas diseminadas de tamaños variables, usualmente de distribución simétrica y con cierta predilección por superficies extensoras) y universal (forma severa que afecta más del 80% de la superficie corporal).

Para la síntesis de la melanina, pigmento que provee de color a los ojos, la piel y sus anexos, se requieren algunas proteínas localizadas en los melanosomas³. Tales moléculas se denominan proteínas melanosomales y se clasifican en 2 grupos:

1. Tirosinasa, proteína 1 relacionada con la tirosinasa (codificada por el gen TYRP-1) y proteína 2 relacionada con la tirosinasa (codificada por el gen TYRP-2), las cuales catalizan los pasos bioquímicos de la biosíntesis de la melanina.
2. MART-1, Pmel17, Rab7 y Rab27, proteínas que tienen el papel de retener las estructuras melanosomales y/o transportar las proteínas melanogénicas o los pigmentos de melanina.

Todas estas proteínas tienen importancia desde el punto de vista fisiopatogénico, diagnóstico y terapéutico en un gran porcentaje de trastornos pigmentarios (vitiligo, piebaldismo, nevos melanocíticos y melanomas, entre otros).

Hasta la fecha se han propuesto diferentes teorías que explican la posible fisiopatogénesis del vitiligo, siendo la más

frecuentemente aceptada la inmunológica. Por un lado se ha comprobado que el vitiligo puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes, especialmente a tiroiditis autoinmune. Por otro lado en estos pacientes se han encontrado anticuerpos dirigidos contra antígenos de los melanocitos, tales como tirosinasa, TYRP-1 y TYRP-2. Además, existen estudios que revelan que la inmunidad celular también influye en el desarrollo del vitiligo. Se han encontrado infiltrados de linfocitos T, de tipo CD8, reactivos contra antígenos propios de los melanocitos, como Melan-A/MART-1, tirosinasa y gp-100¹.

El tratamiento del vitiligo depende de la extensión y de la presencia de comorbilidades relacionadas; la terapia se basa en agentes inmunosupresores tópicos (corticosteroides e inhibidores de calcineurina), fototerapia para inducir repigmentación, y en casos de despigmentación extensa se indica la despigmentación de la piel normal mediante monobenciléter de hidroquinona¹.

El melanoma es una neoplasia mucocutánea u ocular fatal, que puede ser esporádico o familiar, asociado a diversas alteraciones genéticas. Otros factores predisponentes son la exposición solar intensa asociada a quemaduras solares y poseer un fototipo claro (Fitzpatrick I-II, principalmente); aunque los pacientes con fototipos oscuros también pueden presentar esta neoplasia. Representa aproximadamente el 5% de todos los cánceres en el sexo masculino y el 4% en el femenino⁴. Se ha reportado que, en caucásicos, el incremento en la incidencia del melanoma cutáneo es de 3-7% cada año⁵.

Las manifestaciones clínicas del melanoma cutáneo se han descrito ampliamente en textos de dermatología y oncología, por lo que no se tratarán profundamente en el presente escrito; sin embargo, es importante mencionar que son lesiones usualmente maculares o nodulares, de bordes irregulares, generalmente hiperpigmentadas con variedades de colores, que van desde el color café claro, azul, grisáceo e incluso con zonas de hipopigmentación (zonas de regresión). Entre 15 y 36% de los pacientes con melanoma en etapas tempranas (I y II) presentan alguna forma de recurrencia o metástasis (regionales y a distancia) durante su evolución clínica⁴. Entre los factores pronósticos aceptados en la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en 2009 se encuentran: el espesor tumoral, el nivel de invasión (solo para melanomas T1), la tasa mitótica por mm², la ulceración, la presencia de metástasis satélites, ganglionares y pulmonares, los niveles elevados de DHL⁶ y la respuesta linfoide antitumoral, específicamente hablando de los linfocitos que infiltran el tumor, cuya densidad del infiltrado es directamente proporcional a la mejoría en el pronóstico⁴, por lo cual la función de este infiltrado

es generar una respuesta inmune innata antimelanoma, aunque desafortunadamente en muchos casos insuficiente como para erradicar totalmente la neoplasia³. Otros factores pronósticos que también han sido considerados son: la edad, el sexo, la localización anatómica del tumor y la afectación de ganglios linfáticos regionales⁴.

El melanoma es una neoplasia altamente inmunogénica, en otras palabras, que estimula el sistema inmune para generar una respuesta humoral (mediada por anticuerpos) y fundamentalmente celular (mediada por linfocitos citotóxicos) frente a antígenos citoplásmicos, así como de membrana de las células de melanoma³. Los antígenos asociados a melanoma se pueden clasificar de manera general en 2 clases:

1. Antígenos de cáncer/testículo. Están altamente expresados en tejidos normales durante el desarrollo, pero en adultos la expresión se limita a los testículos y a la placenta. Se expresa en algunos tipos de cáncer. En este grupo se encuentran la familia de antígeno de melanoma (MAGE), la familia del antígeno B (BAGE), la familia del antígeno G (GAGE) y New York-esófago (NY-ESO-1).
2. Antígenos de diferenciación. Son antígenos que expresan tanto las células tumorales como sus contrapartes normales, pero no otros tipos celulares. A su vez este grupo de antígenos se subdivide en: a) proteínas de membrana del melanosoma, donde se incluyen tirosinasa, *tyrosinase related protein* (TYRP-1), TYRP-2, Pmel17 (también conocida como gp100) y *melanoma-antigen recognized by T cells* (MART-1); y b) gangliósidos (GD): se presentan ampliamente en las células de melanoma. Se piensa que el papel de los gangliósidos es el de adhesión célula-célula y célula-matriz y en fijación a factores de crecimiento, principalmente apuntando su papel hacia el proceso invasivo del tumor. En este grupo se incluyen GD3, GD2, GM2, GM3 y O-acetil GD3.

La terapia del melanoma depende del estadio clínico. En estadios precoces el tratamiento fundamental es quirúrgico. El interferón alfa (IFN α) se ha utilizado principalmente como tratamiento adyuvante en los pacientes con melanoma, libres de enfermedad tras un tratamiento quirúrgico adecuado, pero con riesgo intermedio o alto de recaída. Para estadios avanzados (melanoma diseminado o con enfermedad locoregional irreseccable) se ha utilizado la quimioterapia, la radioterapia y la quimioinmunoterapia con agentes como la interleucina 2 (IL-2), que potencia la citotoxicidad de células T y NK específicas de antígeno *in vitro*⁷, en combinación con agentes quimioterapéuticos, con índices de respuesta que, aunque son menores al 20% de pacientes⁸, son alentadores. En la actualidad existen además nuevos tratamientos contra dianas terapéuticas, dirigidas contra moléculas como KIT⁹ o BRAF¹⁰. Otro agente que forma parte de esta generación —la llamada *target therapy*— es el anticuerpo monoclonal denominado ipilimumab (anti-CTLA4)¹¹. Por otra parte, se han hecho esfuerzos para el desarrollo de esquemas de inmunoterapia con células dendríticas, ya sea solas o potenciadas con moléculas como la glucoproteína gp100¹², o métodos como la transferencia de linfocitos¹³, lo cual muestra el gran interés en este campo de la investigación.



Figura 1 Leucodermia asociada a melanoma. Se observan múltiples máculas rosadas, además de placas hipocrómicas, algunas de aspecto cicatrizal, adyacentes a tumores de aspecto angiomatico (metástasis de melanoma) en la cara anterior del muslo izquierdo. Este paciente ha sido previamente reportado por Salas-Alanís et al.¹⁷.

Leucodermia asociada a melanoma

En ciertas circunstancias se puede desarrollar vitiligo (leucodermia) en pacientes con melanoma maligno, principalmente en etapas avanzadas¹⁴. La relación entre el melanoma y la leucodermia es un tópico controvertido y fascinante. Cerca del 3% de los pacientes con melanoma pueden presentar este fenómeno de despigmentación vitiligoide asociada a melanoma¹⁵. La hipopigmentación (leucodermia) en asociación con lesiones melanocíticas benignas y malignas se ha comunicado frecuentemente con diferentes formas clínicas que incluyen: lesiones de regresión adyacentes a melanomas primarios o sus metástasis (fig. 1)¹⁵⁻¹⁷, el nevo con halo (Sutton) alrededor de nevos melanocíticos preexistentes, o lesiones vitiligoideas en sitios distantes del melanoma, ya sean aisladas o asociadas a hallazgos oculares del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada².

Durante el curso del melanoma, y usualmente en el contexto de etapas avanzadas (metástasis) y sus terapias (principalmente a base de inmunoterapia con IL-2 o INF α_{2b}), puede aparecer leucodermia a distancia^{18,19}. Se ha observado mayor supervivencia en pacientes que desarrollan leucodermia en asociación a melanoma en etapas avanzadas que en pacientes con melanoma que no la desarrollan¹⁴, sugiriendo que es un reflejo de la presencia de una actividad antitumoral en el paciente. Este fenómeno asociado a melanoma se puede presentar con una frecuencia de entre 1,4 y 20%². Desafortunadamente, como se mencionó previamente, la eficacia de esta respuesta antitumoral no es lo suficientemente alta como para aumentar la posibilidad de la erradicación completa del melanoma.

Clínicamente la leucodermia asociada a melanoma tiene similitudes con el vitiligo. Se estima que en la población con melanoma la prevalencia de vitiligo es del 3-6%¹⁴. En una serie de 15 pacientes con melanoma e hipopigmentación se encontró que la leucodermia estaba directamente asociada al melanoma en 12 casos (80%). Se observó que la hipopigmentación apareció en promedio 4,8 años después del diagnóstico inicial de melanoma, y que la edad de aparición fue a los $56,4 \pm 10,8$ años, en comparación con la edad de

un grupo de pacientes con vitiligo no asociado a melanoma (promedio de $27,6 \pm 16,5$ años)²⁰. No existe una diferencia de frecuencia de tal asociación entre sexos. En esta serie de casos se encontró que el 75% de los pacientes con leucodermia asociada a melanoma tenía una distribución bilateral y simétrica semejante a la del vitiligo diseminado, mientras que solo el 25% de la población estudiada tenía una distribución focal o unilateral asimétrica de la hipopigmentación; ningún paciente con la asociación presentó distribución acrofacial de la despigmentación²⁰. La evolución de la leucodermia asociada a melanoma no es tan rápida y progresiva como lo es usualmente la despigmentación en el vitiligo. No existe diferencia histológica ni inmunohistoquímica entre ambas formas de despigmentación. Entre los datos que diferencian la leucodermia asociada a melanoma y el vitiligo se encuentran: ausencia de historia familiar de vitiligo, decoloración parcial y distribución «parcheada» extensa. No existe una evidencia lo suficientemente sólida como para concluir que los pacientes con melanoma tienen más riesgo de desarrollar vitiligo o viceversa²¹. Por tanto, debido a la baja frecuencia del fenómeno, una vez que se haya hecho el diagnóstico de melanoma cutáneo, mucoso u ocular, no se requiere un seguimiento o vigilancia muy intensa respecto al desarrollo de leucodermia. Es suficiente una exploración física adecuada para valorar la presencia o ausencia de lesiones hipopigmentadas.

La asociación entre leucodermia y melanoma es probablemente consecuencia de una respuesta inmune dual contra antígenos presentes tanto en melanocitos como en células de melanoma^{2,14}, donde el efecto inmunológico primario buscado sería el rechazo tumoral, sin embargo con un efecto secundario simultáneo de autoinmunidad caracterizado en forma de máculas hipopigmentadas (leucodermia)⁸.

Papel de la inmunidad humoral en la leucodermia asociada a melanoma

Los anticuerpos mayoritariamente involucrados en estos efectos autoinmunitarios (e incluso antitumorales) van dirigidos a los antígenos de diferenciación melanocítica (tirosinasa, TYRP1, TYRP2 y Pmel17). Por ejemplo, Merimsky et al. encontraron niveles significativamente altos de anticuerpos antitirosinasa en el suero de pacientes con vitiligo, comparado con pacientes con melanoma metastásico, leucodermia asociada a melanoma y controles normales; además observaron una inhibición *in vitro* de la proliferación de células de melanoma y una disminución en la incidencia y el número de metástasis en modelos animales tratados con IgG de pacientes con vitiligo²². Los anticuerpos IgG anti-TYRP2 se han encontrado a títulos elevados en una población de pacientes con vitiligo, fenómeno semejante a lo observado en pacientes con melanoma y despigmentación inducida por inmunoterapia³. En una población de pacientes con vitiligo también se pudieron detectar anticuerpos dirigidos contra el antígeno Pmel17 por medio de radioinmunoensayo²³. Por el contrario, no se han encontrado autoanticuerpos en pacientes con vitiligo³. Una evidencia más de que existe un papel importante de la inmunidad humoral y de la leucodermia asociadas a melanoma es el hallazgo de que el anticuerpo monoclonal de ratón TA99 (IgG2a), dirigido contra la proteína TYRP1/gp75, está

relacionado con una hipopigmentación en modelos de ratón con melanoma (línea B16)⁸.

A pesar de que la despigmentación se puede considerar como un inconveniente de tipo cosmético, es interesante destacar que el umbral inmunológico de la despigmentación ha mostrado ser significativamente mayor que el requerido para el rechazo tumoral. Esto quiere decir que es mucho más fácil el acceso de anticuerpos a tumores sólidos debido a su vascularización que el acceso a los melanocitos, los cuales se localizan en la membrana basal de la epidermis y epitelios foliculares³.

En el estudio realizado por Boasberg et al. sobre un grupo de 49 pacientes con melanoma metastásico que fueron tratados inicialmente con bioquimioterapia concurrente (dacarbazina, cisplatino, vinblastina, IL-2 e IFN α_{2b}) y posteriormente con bioterapia de mantenimiento a base de IL-2 y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), los investigadores observaron que 21 pacientes (43%) desarrollaron lesiones vitiligoideas. Este subgrupo de pacientes tuvo una supervivencia de cerca de 18,2 meses comparada con 8,5 meses que tuvieron los pacientes que no desarrollaron leucodermia²⁴. Se encontraron títulos elevados de IgG anti-TYRP2 en el grupo de pacientes con leucodermia (6 de 21 pacientes; 29%) comparado con los pacientes sin despigmentación (4 de 28 pacientes; 14%). No hubo diferencia estadísticamente significativa en los títulos de anticuerpos anti-gp100 entre ambos subgrupos de pacientes.

Papel de la inmunidad celular en la leucodermia asociada a melanoma

Como se mencionó previamente, las lesiones de vitiligo presentan un infiltrado inflamatorio compuesto por macrófagos, células dendríticas y linfocitos T, principalmente de la subpoblación CD8⁺²⁵, aunque también se observan células CD4⁺. En sangre periférica de pacientes con vitiligo progresivo, así como de pacientes con melanoma (después del desarrollo de despigmentación concurrente) se han detectado células T CD8⁺ reactivas contra MART-1. En una población similar se encontró que más del 15% de las células T en sangre periférica eran reactivas contra el epítipo 209-217 del antígeno gp100. Estos 2 antígenos son considerados los más inmunogénicos del melanocito. Por otro lado, las células T que infiltran tumores de melanoma son muy reactivas contra estas 2 proteínas³.

Ramírez-Montagut et al. encontraron que en el 50% de una población de pacientes con melanoma se detectan células T específicas contra la proteína Melan-A/MART-1 sin que exista una correlación con un mejor pronóstico⁸. En otro estudio²⁶ se demostró la presencia de células CD8⁺ específicas de melanocitos en sangre periférica en pacientes con melanoma, así como en pacientes con vitiligo. Específicamente eran reactivas contra tirosinasa y Melan-A/MART1 en estos grupos de pacientes, la mayoría de los cuales expresaban el HLA-A*0201²⁶. La especificidad de epítopos contra los que se dirigen las células CD8⁺ hacen suponer que las células responsables de la reducción tumoral lo son también de la despigmentación.

En un modelo de ratón transgénico que desarrolla melanomas se observó que casi la mitad de estos animales

(45 de 88) tuvieron leucodermia permanente. En el seguimiento a 6 meses de edad de estos modelos, se observó que los animales con leucodermia asociada a melanoma presentaron significativamente menos tumores faciales y dorsales que los animales de la misma edad que no habían desarrollado leucodermia. En este estudio se demostró además que la proporción de linfocitos en sangre periférica específicos para melanoma era significativamente mayor en el subgrupo de ratones con leucodermia asociada a melanoma (1 de cada 680 linfocitos), que el de ratones sin leucodermia (1 de cada 1.000 linfocitos); estos linfocitos fueron principalmente CD8+, que inducen además la secreción de IL-12 e IFN- γ , citocinas que poseen propiedades antitumorales²⁷. La infiltración de células inmunes le confiere un cierto grado de protección a este modelo, ya que 140 días después de la introducción de células singénicas *Melan-ret* se observó que el 25% de los ratones transgénicos con vitiligo estaba aún protegido contra melanoma, mientras que ningún ratón libre de leucodermia estaba protegido. La reactividad antitumoral está mediada por células T CD8+ específicas para TYRP2 y gp100. Estos mismos autores han demostrado la inducción natural de inmunidad celular mediada por células T CD8+ en humanos durante el curso de progresión de melanoma y desarrollo de leucodermia²⁷.

Entra en controversia si la presencia de células T CD8+ son causa o consecuencia de la leucodermia, como lo muestra el estudio de Byrne et al., en el cual se demuestra que la destrucción autoinmune de los melanocitos es necesaria para una adecuada y duradera respuesta inmunológica antitumoral en un modelo en ratones²⁸.

El papel de la IL-2 es crucial en el desarrollo de respuestas inmunes celulares antitumorales, ya que se ha observado que induce, además del reclutamiento de células T citotóxicas y NK, la supresión de células T reguladoras CD4+CD25^{hi}FoxP3+ (Tregs, que son las primeras células supresoras de linfocitos T específicos de antígeno) en pacientes con melanoma metastásico que responden favorablemente a la citocina. Por lo tanto, IL-2 incrementa la función citotóxica de las células CD8+ responsables tanto de regresión tumoral como de autoinmunidad⁷.

Perspectivas

Los modelos animales como el cerdo Sinclair son muy valiosos para el entendimiento de la patogenia de estas entidades asociadas, ya que esta especie nace con melanomas congénitos que presentan regresión espontánea a las semanas de edad, y de forma concomitante presentan la aparición de máculas hipopigmentadas generalizadas. Se ha observado un incremento en los títulos de anticuerpos dirigidos a las células pigmentarias cuando se presenta el fenómeno de leucodermia².

La línea celular de melanoma B16 se ha usado en modelos de ratón para continuar con el desarrollo de investigaciones de la respuesta humoral contra antígenos de diferenciación de melanocito, e incluso se ha observado que la inmunización pasiva con anticuerpos contra TYRP-1/gp75 resulta en el rechazo de melanoma singénico y disminución de las metástasis pulmonares en modelos animales de melanoma metastásico⁸.

Lengagne et al.²⁷ establecieron un modelo experimental en ratones transgénicos, *MT/ret* con la línea B6. Este modelo desarrolla lesiones de melanoma a temprana edad (el 65% de los ratones en un período de 10 meses) y, posteriormente, lesiones de aspecto vitiligoide. Estos autores suponen haber promovido el desarrollo de melanoma al agregar cinc al agua de los ratones.

El antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) se encarga de la regulación negativa de los linfocitos T citotóxicos activados. El bloqueo de esta molécula por medio de un anticuerpo específico contra CTLA-4 ha sido probado tanto en modelos animales como en humanos con respuestas favorables. Cabe mencionar que la respuesta clínica a dicho tratamiento se asocia a manifestaciones de autoinmunidad —entre las que se encuentra la leucodermia— sugiriendo que CTLA-4 es importante en el mantenimiento de la tolerancia periférica a autoantígenos²⁹. Esta y otras moléculas seguirán siendo estudiadas con el fin de obtener una terapia antitumoral efectiva y con toxicidad limitada, para la mejoría en la calidad de vida de pacientes afectados por esta neoplasia maligna tan agresiva.

Debido a las características inmunogénicas del melanoma, sigue siendo un reto el desarrollo de vacunas antitumorales. De hecho, se ha desarrollado una vacuna que contiene 6 péptidos asociados a melanoma, los cuales derivan de las proteínas MAGE, MART-1/Melan A, gp100 y tirosinasa. Cabe mencionar que entre las toxicidades asociadas a la inmunización se incluyen fatiga, cefalea, mialgias, artralgias y náuseas, entre otras. Otro tipo de toxicidades que se presentaron eran de tipo autoinmune, entre las que se encontraban elevaciones en el factor reumatoide (10%), leucodermia asociada a la terapia (10%) y elevaciones en anticuerpos antinucleares³⁰.

Las características de la respuesta inmune inductora y efectora presente en lesiones de leucodermia asociada a melanoma, así como la destrucción selectiva de células pigmentarias que ocurre en el vitiligo son los puntos en los que se enfoca la investigación de melanoma. En teoría, no sería sorprendente diseñar una transferencia de inmunoglobulinas de pacientes con vitiligo y administrarlo a pacientes con melanoma. Inclusive, una autotransferencia podría despertar una respuesta inmune antitumoral, debido a la inducción de una reactividad cruzada³. Incluso es posible hipotetizar que el suero de pacientes con vitiligo generalizado o universal podría tener un efecto antimelanoma más potente que el de pacientes con vitiligo focal o segmentario, por lo que es un área de oportunidad en el campo de la investigación de la inmunooncología.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se ha realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los

pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB, Mosher DB, Hori Y. Cap. 90 Hipomelanosis e hiper melanosis. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editores. Fitzpatrick: Dermatología en medicina general. 6.^a ed. México: Tomo II. Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 938–51.
- Arpaia N, Cassano N, Vena GA. Regressing cutaneous malignant melanoma and vitiligo-like depigmentation. *Int J Dermatol*. 2006;45:952–6.
- Ram M, Shoenfeld Y. Harnessing autoimmunity (vitiligo) to treat melanoma: A myth or reality? *Ann NY Acad Sci*. 2007;1110:410–25.
- Langley RGB, Barnhill RL, Mihm MC, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Cap. 93. Neoplasias: melanoma cutáneo. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editores. Fitzpatrick: Dermatología en medicina general. 6.^a ed. México: Tomo II. Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 1029–65.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94:153–6.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199–206.
- Moschos SJ, Mandic M, Kirkwood JM, Storkus WJ, Lotze MT. Focus on FOCIS: Interleukin 2 treatment associated autoimmunity. *Clin Immunol*. 2008;127:123–9.
- Ramírez-Montagut T, Turk MJ, Wolchok JD, Guevara-Patino JA, Houghton AN. Immunity to melanoma: unraveling the relation of tumor immunity and autoimmunity. *Oncogene*. 2003;22:3180–7.
- Garrido MC, Bastian BC. KIT as a therapeutic target in melanoma. *J Invest Dermatol*. 2010;130:20–7.
- Bollag G, Hirth P, Tsai J, Zhang J, Ibrahim PN, Cho H, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature*. 2010;467:596–9.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Eng J Med*. 2010;363:711–23.
- Lesterhuis WJ, Schreibelt G, Scharenborg NM, Brouwer HM, Gerritsen MJ, Croockewit S, et al. Wild-type and modified gp-100 peptide-pulsed dendritic cell vaccination of advanced melanoma patients can lead to long-term clinical responses independent of the peptide used. *Cancer Immunol Immunother*. 2011;60:249–60.
- Quezada SA, Simpson TR, Peggs KS, Merghoub T, Vider J, Fan X, et al. Tumor-reactive CD4⁺ T cells develop cytotoxic activity and eradicate large established melanoma after transfer into lymphopenic hosts. *J Exp Med*. 2009;207:637–50.
- Gül Ü, Kiliç A, Tulunay Ö, Kaygusuz G. Vitiligo associated with malignant melanoma and lupus erythematosus. *J Dermatol*. 2007;34:142–5.
- Quaglino P, Marengo F, Osella-Abate S, Capello N, Ortoncelli M, Salomone B, et al. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol*. 2010;21:409–14.
- Wang JR, Yu KJ, Juan WH, Yang CH. Metastatic malignant melanoma associated with vitiligo-like depigmentation. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:209–11.
- Salas-Alanis JC, González R, Fortuna G. Vitiligo-like hypopigmentation and metastatic melanoma of unknown primary site: friends or foes? *Med Oncol*. 2012;29:2963–5.
- Kiecker F, Hofmann M, Sterry W, Trefzer U. Vitiligo-like depigmentation as a presenting sign of metastatic melanoma. *J Eur Acad Dermatol*. 2006;20:1133–67.
- García-F-Vilalta MJ, Ruiz-Genao D, Ríos L, Fraga J, García-Diez A, Fernández-Herrera J. Leucoderma en pacientes con melanoma tratados con interferón. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94:173–5.
- Hartmann A, Bedenk C, Keikavoussi P, Becker JC, Hamm H, Bröcker EB. Vitiligo and melanoma-associated hypopigmentation (MAH): shared and discriminative features. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6:1053–9.
- Lindelof B, Hedbland MA, Sigurgeirsson B. On the association between vitiligo and malignant melanoma. *Acta Derm Venereol*. 1998;78:483–4.
- Merimsky O, Shoenfeld Y, Fishman P. The clinical significance of antityrosinase antibodies in melanoma and related hypopigmentary lesions. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1998;16:227–36.
- Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Autoantibodies to human melanocyte-specific protein pmel17 in the sera of vitiligo patients: a sensitive and quantitative radiobinding assay. *Clin Exp Immunol*. 1998;139:798–805.
- Boasberg PD, Hoon DSB, Piro LD, Martin MA, Fujimoto A, Kristedja TS, et al. Enhanced survival associated with vitiligo expression during maintenance biotherapy for metastatic melanoma. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2658–63.
- Mashia J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of vitiligo-like hypopigmentation by topical imiquimod. *Clin Exp Dermatol*. 2007;33:74–6.
- Garbelli S, Mantovani S, Palermo B, Giachino C. Melanocyte-specific, cytotoxic T cells responses in vitiligo: the effective variant of melanoma immunity? *Pigment Cell Res*. 2005;18:234–42.
- Lengagne R, Le Gal FA, Garcette M, Fiette L, Ave P, Kato M, et al. Spontaneous vitiligo in an animal model for human melanoma: role of tumor-specific CD8⁺ T cells. *Cancer Res*. 2004;64:1496–501.
- Byrne KT, Cote AL, Zhang P, Steinberg SM, Guo Y, Allie R. Auto-immune melanocyte destruction is required for robust CD8⁺ memory T cell responses to mouse melanoma. *J Clin Invest*. 2011;121:1797–809.
- Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocytes-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100:8372–7.
- Slingluff CL, Petroni GR, Olson W, Czarkowski A, Grosh WW, Smolkin M, et al. Helper T-cell responses and clinical activity of a melanoma vaccine with multiple peptides from MAGE and melanocytic differentiation antigens. *J Clin Oncol*. 2008;26:4973–80.