

Un caso de urticaria pigmentosa identificado por mutación concordante; revisión de la bibliografía

Alberto Palacios-Boix,¹ Javier Garcés-Eisele²

RESUMEN

Se reporta un caso de mastocitosis sistémica indolente, documentado oportunamente mediante PCR alelo-específica para identificar la mutación KITD816V como indicador del riesgo de proliferación que subyace a este padecimiento. Además de comentar los signos clínicos y paraclínicos de su evolución natural, se discuten con pertinencia las implicaciones para el tratamiento y pronóstico de este hallazgo citogenético, en contraste con otros marcadores de riesgo de transformación neoplásica. El caso ilustra la relevancia de identificar marcadores moleculares en enfermedades hematológicas con potencial de mutar a formas agresivas o malignas.

Palabras clave: mastocitosis, mutación D816V, urticaria pigmentosa.

La mastocitosis es un trastorno hematológico heterogéneo caracterizado por la proliferación de células cebadas inmunofenotípicamente anormales, que infiltran la piel y otros órganos. Su presentación clínica es variada, si bien predomina la urticaria pigmentosa, a la que pueden suceder las alteraciones digestivas, dolor osteomuscular y hepatoesplenomegalia.^{1,2} A diferencia de lo que se describe en la población pediátrica,³ la mayoría de los adultos que inician con mastocitosis tiene enfermedad generalizada (mastocitosis sistémica) que puede o no confirmarse con infiltración en la médula ósea.⁴

ABSTRACT

We present a case of indolent Systemic Mastocytosis (ISM) that was readily documented by mutation analysis of allele-specific PCR disclosing KITD816V in his peripheral blood. Clinical and laboratory characteristics are discussed, along with the prognostic implications of this cytogenetic finding. This patient illustrates the relevance of disclosing molecular markers in patients with hematologic diseases that harbor the inherent potential to undergo malignant transformation.

Key words: Mastocytosis, D816V Mutation, Urticaria pigmentosa

Los mastocitos derivan de las células hematopoyéticas pluripotenciales CD34+/Kit+, cuyas contrapartes neoplásicas son morfológicamente atípicas y expresan marcadores de activación (CD25 o CD2) y células hematopoyéticas con alta expresión de c-kit (que expresan a su vez CD 117 en la superficie). La mayoría de los enfermos con mastocitosis sistémica tiene mutaciones del receptor Kit (originalmente conocido como protooncogén c-kit) que favorecen su función de proliferación, con predominio de la variante génica D816V de la tirosin-cinasa, que se ha sugerido tiene implicaciones pronósticas.^{5,6}

En este reporte se informa un caso de mastocitosis sistémica identificado con la mutación referida, como epítome de la relevancia de reconocer tempranamente a estos pacientes antes de que la infiltración mastocítica afecte a otras estirpes celulares o progrese de manera clonal hasta favorecer una franca transformación maligna.

INFORME DEL CASO

Se trata de un paciente masculino que inició su padecimiento con lesiones papulares, pigmentadas y rojizas en el tronco y ambos brazos a la edad de 23 años. Fue visto por dos dermatólogos que le diagnosticaron urticaria simple

¹ Departamento de Inmunología, Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

² Laboratorio de Biología Molecular, Clínica Ruiz, Puebla, Puebla. Escuela de Ciencias Biológicas, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, Puebla.

Correspondencia: Dr. Alberto Palacios Boix. Camino a Santa Teresa 1055-574, colonia Héroes de Padierna. México 10700 DF. Correo electrónico: albertpboix@gmail.com

Recibido: noviembre 2012. Aceptado: febrero 2013.

Este artículo debe citarse como: Palacios-Boix A, Garcés-Eisele J. Un caso de urticaria pigmentosa identificado por mutación concordante; revisión de la bibliografía. *Hematología Rev Mex* 2013;14:43-46.

como diagnóstico inicial y, quienes después de prescribir antihistamínicos y esteroides, decidieron tomarle una biopsia cutánea ante la falta de respuesta al tratamiento. El enfermo negó historia familiar de enfermedades autoinmunes, alergia o neoplasias hematolinfáticas, y se encontraba sano, sin otros datos de afectación generalizada al momento del diagnóstico.

La muestra de piel demostró infiltración con mastocitos en la dermis superficial y profunda y, de forma sucesiva, la biopsia de médula ósea mostró celularidad normal sin infiltración de células fenotípicamente alteradas (Figura 1). Puesto que no se documentaron células infiltrantes en la biopsia de hueso ni células CD117+ por citometría de flujo, se sugirió el diagnóstico de urticaria pigmentosa (mastocitosis cutánea) y el paciente fue referido con uno de nosotros para seguimiento y tratamiento sintomático.

Durante 14 meses, el enfermo ha sido tratado con dosis crecientes de cromoglicato de sodio (hasta 4 g/día) y dosis variables de ketotifeno (1-2 mg/día) y montelukast con respuesta parcial a la aparición de nuevas lesiones y sin evidencia de esplenomegalia, dolor abdominal o molestias óseas. Continúa haciendo su vida normal y aqueja prurito ocasional, que no ha resultado incapacitante ni ha desembocado en reacciones anafilácticas. En la Figura 2 se muestran los valores de triptasa sérica y de β_2 -microglobulina que atestiguan su evolución y el comportamiento de su potencial proliferativo. El aumento progresivo de la triptasa sérica indica que el exón 17 puede acarrear otras mutaciones multilineales de c-kit que, en principio, modifican la sensibilidad de la respuesta terapéutica a inhibidores de tirosina-cinasa.

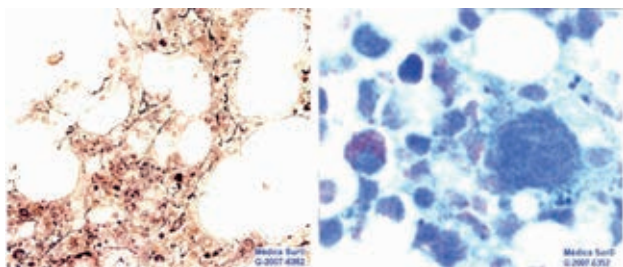


Figura 1. Biopsia de hueso del paciente al momento del diagnóstico (Septiembre 2007). La celularidad es de 30%, con relación mieloide:eritroide de 4:2 y maduración completa (Giemsa). No se identifican mastocitos, aunque se observan ocasionales eosinófilos. No hay mielofibrosis ni mieloesclerosis (Masson). La serie megacariocítica es normal.

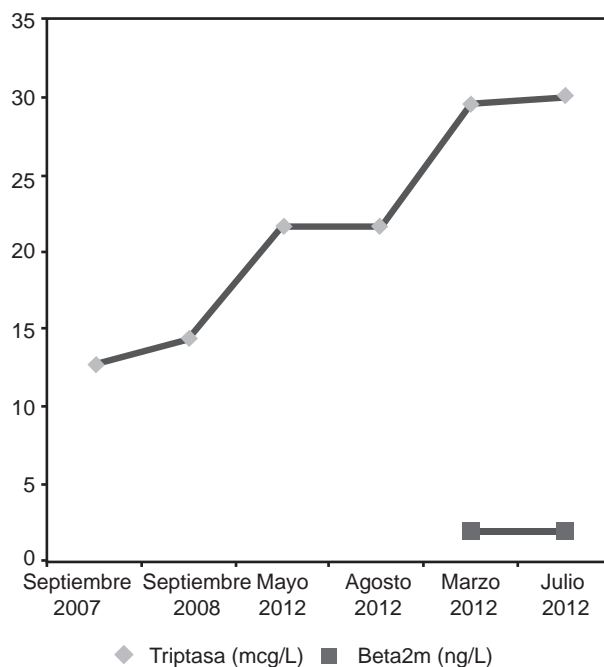


Figura 2. Concentraciones secuenciales de triptasa sérica y β_2 microglobulina del paciente. El incremento paulatino sugiere desviación clonal del infiltrado mastocítico.

De manera que, considerando la falta de respuesta al tratamiento sintomático y la persistencia de lesiones de urticaria pigmentosa, decidimos montar la técnica de detección de mutaciones del receptor KIT mediante la metodología que se señala en la Figura 3 a fin de demostrar la afectación sistémica.

La mutación KITD816V resultó positiva lo que permite sugerir la posibilidad de estudiar a este paciente desde la perspectiva de las variaciones citogenéticas que acompañan su evolución, y considerar que la multilinealidad de las modificaciones génicas de c-kit puede determinar su pronóstico clínico y morfológico.

En el momento de escribir este reporte, el paciente estaba estable, sin datos sincopales o de afectación abdominal, y no se han detectado otras anomalías hematológicas sugerentes de progresión a la variante agresiva o la asociada con trastornos hematológicos concomitantes.

El enfermo ha sido informado de las implicaciones pronósticas de este hallazgo, como se discute enseguida. Por ahora permanece en vigilancia periódica, sin modificar el tratamiento con cromoglicato disódico, tendiente a mitigar los síntomas urticarianos.

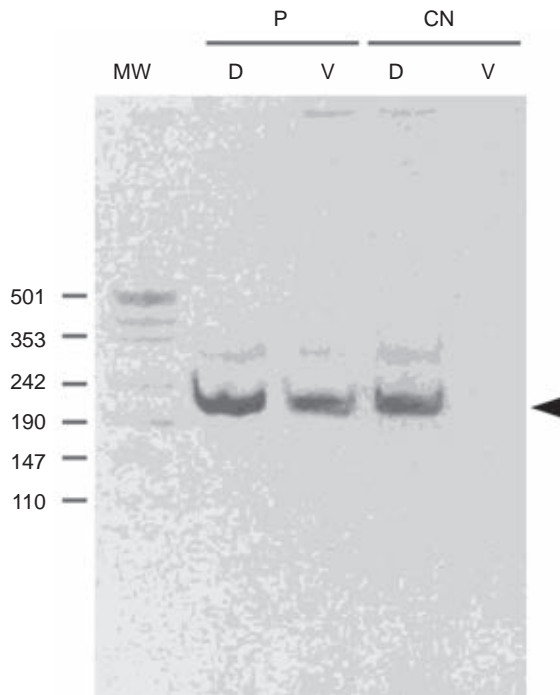


Figura 3. Detección de la mutación D816V del gen KIT. ADN extraído de sangre periférica del paciente (P) y de un control negativo (CN) a quien se le hizo amplificación con iniciadores específicos para el alelo normal (D) y mutado (V) en reacciones separadas, esencialmente como lo describieron Lim y su grupo⁶ pero en presencia de 2.0 mM MgCl₂. Los productos obtenidos se analizaron por electroforesis en gel de 4.5% de poliacrilamida. La punta de la flecha identifica al fragmento amplificado de 200 pb. MW: Marcador de peso molecular con tamaños selectos indicados en pb.

DISCUSIÓN

La historia natural de la mastocitosis sistémica, que varía desde las formas indolentes hasta la leucemia, hace que las decisiones terapéuticas y la oportunidad de intervenir sean aspectos complejos de su tratamiento. Para facilitar este propósito, la Clínica Mayo propuso una clasificación en 1988 basada en criterios clínico-patológicos⁷ que permite separar la mastocitosis sistémica en cuatro formas distintivas, a saber: 1) mastocitosis sistémica indolente (Indolent Systemic Mastocytosis, ISM); 2) mastocitosis sistémica asociada con trastornos hematológicos (Systemic mastocytosis associated with hematologic disorders, SM-AHD); 3) mastocitosis sistémica agresiva (Aggressive Systemic mastocytosis, ASM); y 4) leucemia de células cebadas (Mast cell leukemia, MCL). En 2001, la Organización

Mundial de la Salud refinó esta clasificación para incluir la identificación de mutaciones (en principio KITD816V y otras derivadas del mismo protooncogén), y la expresión aberrante de marcadores de superficie y concentraciones elevadas de triptasa en suero.⁸

Las alteraciones citogenéticas abundan en las formas adultas de mastocitosis sistémicas e incluyen anomalías como la trisomía 8,9,19 y X, monosomía 7, y pérdidas en el brazo corto de los cromosomas 13, 15 y 20. Como se espera en el sesgo mutagénico de un proceso proliferativo, los cariotipos anormales se detectan en SM-AHD (31%) y ASM (20%), mientras que son escasos en la forma indolente (5%). Más de la mitad de los pacientes muestra marcada eosinofilia y dos terceras partes acarrean la mutación KITD816V. Por PCR alelo-específica, esta alteración puede demostrarse en 78% de los pacientes con ISM y hasta en 82% de los pacientes con ASM, mientras que su frecuencia en MCL no parece ser tan elocuente.^{5,9}

La supervivencia depende de las manifestaciones esgrimidas como “B” y “C”, como puede deducirse de la progresión a ciertas neoplasias mieloproliferativas o de otro linaje, si bien la consideración pronóstica debe tomar en cuenta ciertas variables menos obvias que la esplenomegalia o la hipoalbuminemia, a las que se les daba cierto peso específico hace una década.⁸ Las series más recientes bajo análisis multivariado hacen hincapié en la correlación significativa que existe entre el subtipo de la OMS y supervivencia, así como en la edad avanzada, pérdida ponderal, citopenias (todos con valor de $p < .001$) y exceso de blastos en el aspirado de médula ósea ($>5\%$, $p = .004$). De interés es destacar que la supervivencia en pacientes con ISM no es diferente de los sujetos sin enfermedad pareados por edad y sexo.⁶

Estos datos permiten establecer una base para el tratamiento de las diferentes formas clínico-patológicas de mastocitosis sistémica. En general, la terapia de las formas indolentes se dirige a mitigar los síntomas en tanto que los tratamientos inmunosupresores y leucemogénicos deben reservarse a pacientes con formas más agresivas o anomalías citogenéticas en expansión clonal.^{10,11,12}

En pacientes con mastocitosis sistémica indolente que muestran síncope vagales o tendencia a la anafilaxia, así como en pacientes con las formas agresiva o sospecha de neoplasia maligna, la meta del tratamiento es disminuir la carga de mastocitos. El interferón alfa y la 2-clorodeoxiadenosina (2-CdA) confieren actividad

inhibitoria contra las clonas mutadas de células cebadas, pero la poca tolerancia, la longitud del tratamiento y la mielosupresión, son factores que limitan su empleo en muchos pacientes. El imatinib ha resultado poco efectivo en pacientes con predominio de la mutación KITD618V, aunque se han reportado éxitos terapéuticos en los casos raros de MCG con otras mutaciones de KIT.¹³

Los hallazgos “B” (hipercelularidad en médula ósea, aumento de triptasa sérica y linfadenopatía) han demostrado ser indicativos de la carga clonal, pero no tienen la especificidad de otros marcadores de riesgo como: anemia, trombocitopenia o la edad avanzada, que sugieren menor resistencia al potencial mutagénico de estos padecimientos.

Las diferentes series de pacientes con mastocitosis sistémica demuestran que la detección de la mutación KITD816V no tiene significación en el análisis de supervivencia, pero se encuentra estrechamente asociada con los marcadores “C”, es decir, hepatomegalia, esplenomegalia, osteólisis y fracturas patológicas, malabsorción y transformación leucémica (mieloide aguda o de células cebadas) y por ello, su identificación debe tomarse como un marcador de riesgo proliferativo, pese a la indolencia clínica de casos como el nuestro.

En resumen, hemos reportado aquí un paciente prototípico con la forma indolente de mastocitosis sistémica, a quien se le había catalogado clínicamente como urticaria pigmentosa. Gracias a la identificación molecular de una variante en la expresión génica del protooncogén c-kit en la sangre periférica, pudimos situarlo frente al potencial proliferativo de su padecimiento para ofrecerle mejores alternativas terapéuticas. Las implicaciones en cuanto al pronóstico y, ante todo, la prevención secundaria de este hallazgo molecular, constituyen la esencia de este reporte y la pertinencia de revisar la bibliografía en este padecimiento de suyo tan heterogéneo.

REFERENCIAS

1. Lawrence JB, Friedman BS, Travis WD, et al. Hematologic manifestations of mast cell disease: a prospective study of laboratory and morphologic features and their relation to prognosis. *Am J Med* 1991;91:612-624.
2. Escribano L, Akin C, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2012;81:677-690.
3. Pardanani A, Akin C, Valent P. Pathogenesis, clinical features, and treatment advances in mastocytosis. *Best Prac Res Clin Haematol* 2006;19:595-615.
4. Czarnetzki BM, Kolde G, Schoemann A, et al. Bone marrow findings in adult patients with urticaria pigmentosa. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:45-51.
5. Nagata H, Worobec AS, Oh CK, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10560-10564.
6. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113:5727-5736.
7. Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, Yam LT, Swee RG. Systemic mast cell disease: analysis of 58 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:345-368.
8. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603-625.
9. García-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow haematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006;108:2366-2372.
10. Ustun C, Corless CL, Savage N, et al. Chemotherapy and dasatinib induce long-term hematologic and molecular remission in systemic mastocytosis with acute myeloid leukemia with KIT D816V. *Leuk Res* 2009;33:735-741.
11. Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions due to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2008;63:376-378.
12. Valent P, Sperr WA, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2010;116:5812-5817.
13. Pardanani A, Elliot M, Reeder T, et al. Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet* 2003;362:535-536.
14. Patniak MM, Rindos M, Kouides PA, et al. Systemic mastocytosis: a concise clinical and laboratory review. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:784-791.