

# REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS

## BIBLIOGRAPHIC REVIEWS

Claudia Bejar<sup>1</sup>

### *Asociación entre penfigoide buloso, enfermedad cerebrovascular y demencia: estudio de casos y controles*

TAGHIPOUR K, CHIC C, VINCENT A, GROVES RW, VENNING V, WOJNAROWSKA F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. *Arch Dermatol.* 2010;146 (11):1251-4.

Existen ya varios reportes de penfigoide buloso asociado a diversos padecimientos neurológicos como esclerosis en placas, demencia y enfermedad cerebrovascular, entre otros. El estudio tuvo como objetivo investigar la relación entre penfigoide buloso y enfermedad neurológica. Se trata de un estudio de 90 casos y 141 controles desarrollado en un hospital universitario de Oxford, Inglaterra; un centro de referencia para enfermedades ampollares. Al revisar el historial clínico de la población estudiada, al menos un diagnóstico neurológico estuvo presente en 46% de los pacientes con penfigoide buloso, en comparación a 11% de los controles. Los pacientes con penfigoide buloso presentaron un riesgo considerablemente mayor de desarrollar enfermedad neurológica independientemente de la edad y sexo (OR: 6.8; intervalo de confianza al 95%: 3.5-13.3). Las principales enfermedades fueron cuatro: enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad de Parkinson y epilepsia, con una relevante significancia estadística para enfermedad cerebrovascular y demencia. El cuadro de penfigoide buloso fue posterior a la enfermedad neurológica en la mayoría de pacientes, 26 (72%), con un intervalo promedio de 5.5 años. El estudio demostró asociación significativa entre penfigoide buloso y la presencia de enfermedad cerebrovascular, así como demencia. La teoría propuesta es la de la liberación de autoantígenos enmascarados secundaria al daño tisular cerebral.

### *Fototoxicidad crónica y carcinomas espino-celulares agresivos de piel en niños y adultos durante tratamiento con voriconazol.*

COWEN EW, NGUYEN JC, MILLER DD, MCSHANE D, ARRON ST, PROSE NS, et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(1):31-7.

El voriconazol es un antifúngico utilizado en el tratamiento de aspergilosis sistémica, candidiasis diseminada e infecciones

por *Scedosporium apspersum* y *Fusarium*; así como en el tratamiento profiláctico a largo plazo después del trasplante de médula ósea alogénica. El presente fue un estudio retrospectivo en el que se observaron 51 carcinomas espino-celulares en ocho pacientes, cuya edad promedio fue de 34 años (con un rango de 9-54 años); todos recibieron voriconazol durante más de tres meses (mediana 46 meses) por diversas causas: enfermedad injerto versus huésped, granulomatosis de Wegener e infección por VIH. Se excluyeron los pacientes transplantados que recibieron azatioprina, debido a su efecto favorecedor de carcinomas epidermoides. En un caso se observó la asociación de signos cutáneos de envejecimiento acelerado y fotosensibilidad severa, dicho caso fue el de un niño de nueve años de edad quien posteriormente desarrolló dos carcinomas espino-celulares de alto riesgo. Uno de los pacientes falleció como complicación de un carcinoma espino-celular.

El estudio pone en consideración el riesgo de desarrollar fotosensibilidad y carcinomas epidermoides invasivos en pacientes inmunosuprimidos que reciben voriconazol por tiempo prolongado. Enfatiza la importancia de la fotoprotección estricta en estos pacientes y finalmente recomienda evaluar el riesgo-beneficio del tratamiento profiláctico posterior a trasplante de médula ósea, evitando su indicación en aquellos pacientes que presenten signos de fotoenvejecimiento o antecedente de carcinoma epidermoide.

### *Enfermedad pulmonar intersticial en dermatomiositis clásica y dermatomiositis predominantemente cutánea: estudio retrospectivo con recomendaciones para el tamiz.*

MORGANROTH PA, KREIDER ME, OKAWA J, TAYLOR L, WERTH VP. Interstitial lung disease in classic and skin-predominant dermatomyositis: a retrospective study with screening recommendations. *Arch Dermatol.* 2010; 146 (7):729-38.

Estudio retrospectivo que determinó la frecuencia de neumopatía intersticial y la alteración en la capacidad de difusión de CO (DLCO) en una cohorte de pacientes con dermatomiositis, comparando además las anomalías pulmonares en pacientes con dermatomiositis clásica y dermatomiositis predominantemente cutánea. Las técnicas usadas para el diagnóstico de compromiso pulmonar fueron la

<sup>1</sup> Residente de Asistencia Pública de Hospitales de Paris. Servicio de Dermatología del Hospital Bichat-Claude Bernard. Paris-Francia.

tomografía computarizada de cortes finos y la alteración de la difusión de CO. Los resultados mostraron que de 71 pacientes con diagnóstico de dermatomiositis, en los que se disponía de resultados tomográficos y pruebas de función respiratoria, 16 (23%; intervalo de confianza al 95%: 13%-33%) tenían compromiso intersticial; además todos presentaban una reducción de la difusión de CO. No hubo diferencia de la frecuencia de enfermedad pulmonar entre los pacientes con dermatomiositis clásica y aquellos con dermatomiositis predominantemente cutánea. La frecuencia de neoplasia asociada fue más alta en los casos de dermatomiositis clásica.

Los hallazgos radiológicos y la alteración de la DLCO son comunes en pacientes con dermatomiositis clásica y predominantemente cutánea. Debido a que la prueba de DLCO es un examen menos costoso y sensible para detectar enfermedad pulmonar, podría ser adecuado en la evaluación inicial de los pacientes con dermatomiositis.

### *Síndrome de Sezary y micosis fungoides provienen de células T de distinto origen: una explicación biológica para su diferente comportamiento clínico*

CAMPBELL JJ, CLARK RA, WATANABE R, KUPPER TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood*. 2010;116(5):767-71.

Los linfomas cutáneos de células T incluyen variables leucémicas como el síndrome de Sezary (SS) y variantes primariamente cutáneas como la micosis fungoides (MF). Para explicar la gran disparidad en su presentación clínica y evolución, este equipo de investigadores estudio el fenotipo de las células T de SS y MF.

Los resultados mostraron que las células T circulantes del síndrome de Sezary expresaron las moléculas de los linfocitos T de memoria central (CCR7, Selectina-L y CD27); al contrario de las células T aisladas de lesiones de MF que expresaron fuertemente CCR4 y CLA, marcadores que traducen un fenotipo de células T maduras de memoria residentes de la piel. En conclusión los autores proponen que el síndrome de Sezary es una neoplasia de células T de memoria central, de naturaleza muy proliferativa y tendencia a circular en sangre, mientras que la MF es una neoplasia de linfocitos T efectores con tropismo por la piel, y por lo tanto residentes en ella, por lo tanto se trata de dos diferentes tipos de linfocitos.

### *Expresión del receptor para la hormona foliculo estimulante (FSH) en vasos sanguíneos tumorales*

RADU A, PICHON C, CAMPARO P, ANTOINE M, ALLORY Y, COUVELARD A, et al. Expression of follicle-stimulating hormone receptor in tumor blood vessels. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1621-30.

El receptor de la hormona foliculo estimulante

(FSH) es expresado, en humanos adultos, solamente en células de la granulosa del ovario y en las células de Sertoli testiculares. Su expresión en las células endoteliales de los vasos sanguíneos gonadales es mínima. Utilizando técnicas de inmunohistoquímica e inmunoblotting para identificar diferentes epítopes del receptor de FSH, en muestras de pacientes con un amplio rango de tumores de diversos órganos, se encontró que de 1 336 pacientes examinados, el receptor de FSH fue expresado por las células endoteliales en tumores de todos los grados, incluyendo tumores en estadios iniciales. Se estudiaron también las muestras de tumores obtenidas durante la cirugía de exéresis del tumor, encontrándose que las células del tejido normal localizadas a más de 10mm del tumor no expresaban el receptor para FSH. Los vasos linfáticos tumorales tampoco expresaban receptores para FSH.

La conclusión de este trabajo es que el receptor para FSH es expresado de manera selectiva en la superficie de las células endoteliales de los vasos sanguíneos de diversos tumores.

### *Mejoría de la sobrevida con Ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico.*

HODI FS, O'DAY SJ, MCDERMONTT DF, WEBER RW, SOSMAN JA, HAANEN JA, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal específico de la proteína CTLA-4, la cual se encuentra involucrada en la regulación de la respuesta linfocitaria. Se trata del primer estudio que muestra un aumento de la sobrevida global de pacientes con un melanoma metastásico previamente tratado. La investigación fue un ensayo clínico multicéntrico, controlado y aleatorizado de fase III. Se conformaron tres brazos de tratamiento (3:1:1): ipilimumab asociado a vacunación con la proteína gp100, ipilimumab solo y vacunación sola.

Se incluyeron 677 pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico no operable, que habían recibido tratamiento previamente y portadores de HLA-A2. La dosis de ipilimumab fue de 3mg/kg en perfusión endovenosa, cada tres semanas. La sobrevida global en el grupo de pacientes que recibieron ipilimumab en asociación a vacunación fue de diez meses en comparación a 6.4 meses en los que recibieron sólo vacunación.

El 60% de los pacientes presentaron efectos adversos, de los cuales 10 a 15% fueron de grado II o IV. La diarrea fue el más frecuente, sin embargo ésta respondió favorablemente a la corticoterapia. En cuatro pacientes se requirió infliximab en asociación a la corticoterapia general para controlar la diarrea. Casi 40 % de los pacientes presentaron un cuadro de fatiga muy importante que motivó la búsqueda de una insuficiencia endocrina. En 94 pacientes que sobrevivieron por dos años, se observaron algunos efectos residuales como reacciones en el sitio de inyección, vitiligo, proctocolitis e inflamación de la pituitaria. Siete pacientes fallecieron por efectos adversos relacionados al tratamiento, todos ellos de orden inmunológico.

## La eficacia clínica de un inhibidor RAF necesita un alto grado de selectividad en melanomas con mutación B-RAF

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(7315):596-9.*

La mutación B-RAF es la proteína quinasa más frecuente en neoplasias humanas. Está presente en 50-60% de melanomas, debido a que estos tumores son dependientes de la vía RAF/MEK/ERK; bajo esta característica, la inhibición de la actividad de B-RAF quinasa podría aportar algún beneficio en el manejo de los pacientes con melanoma. En esta investigación se describe al PLX4032 (RG7204), un potente inhibidor de la actividad oncogénica B-RAF quinasa. Experimentos preclínicos demostraron que PLX4032 bloquea selectivamente la vía RAF/MEK/ERK en células que presentan la mutación B-RAF y por lo tanto ocasiona una regresión tumoral. Estudios de toxicología confirman un amplio margen de seguridad que obedece a su alto grado de selectividad. En otro estudio se monitorizó la inhibición de la vía en muestras recolectadas de un grupo de pacientes previo al tratamiento y después de dos semanas del inicio; el análisis reveló una sustancial inhibición de la fosforilación de ERK, aunque la evaluación clínica no mostró regresión tumoral. De igual modo los resultados de un estudio en fase I revelan una tasa de respuesta de 81% en melanomas metastásicos, tratados a una dosis oral de 960mg dos veces al día.

Estos datos demuestran que los melanomas que presentan la mutación B-RAF son altamente dependientes de la actividad B-RAF quinasa. En todo caso la respuesta al tratamiento estaría ligada significativamente a la inhibición de la actividad de ERK, por lo que valorar esta inhibición, previo al tratamiento, permitiría predecir la respuesta clínica.

## Resultados finales de un estudio multicéntrico, internacional y esencial sobre romidepsin en linfomas cutáneos de células T refractarios

WHITTAKER SJ, DEMIERRE MF, KIM EJ, ROOK AH, LERNER A, DUVIC M, et al. *Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2010;28(29):4485-9.*

El romidepsin es un nuevo agente antineoplásico que pertenece al grupo de inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC). Este estudio multicéntrico de fase II confirma la eficacia de romidepsin en pacientes con linfoma cutáneo de células T refractario, en estadios IB a IVA, que habían recibido una o más terapias sistémicas previas.

Los pacientes recibieron romidepsin en infusión intravenosa a dosis de 14mg/m<sup>2</sup> en los días 1°, 8° y 15° en ciclos de 28 días. La respuesta fue determinada por la evaluación de la carga tumoral total, incluyendo la afectación cutánea, compromiso de ganglios linfáticos y la presencia de células de Sézary circulantes.

Noventa y seis pacientes fueron incluidos y recibieron una o más dosis de romidepsin. La mayoría de los pacientes (71%) tuvieron enfermedad en estadios avanzados (mayor a IIB); la tasa de respuesta objetiva fue de 34%, seis pacientes tuvieron una respuesta completa (RC). Veintiséis de 68 pacientes (38%) con enfermedad avanzada lograron una respuesta, cinco de ellos alcanzaron una RC. El tiempo medio de la respuesta fue dos meses y la duración media de la respuesta fue de 15 meses. Respecto al prurito (síntoma mayor en estas entidades), el romidepsin logró control en 28 (43%) pacientes. Los efectos adversos relacionados fueron por lo general leves y consistieron principalmente de alteraciones gastrointestinales y astenia. Cambios en el EKG, especialmente prolongación del intervalo QT, se reportaron en tres pacientes, sin embargo estos fueron atribuidos parcialmente a los fármacos antieméticos asociados.

Los investigadores presentan al romidepsin como una importante opción terapéutica para el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T refractarios, debido a su efecto significativo y sostenido como agente único, además de un perfil aceptable de seguridad.

## Anticuerpos anti antígeno T del poliomavirus del carcinoma de células de Merkel

PAULSON KG, CARTER JJ, JOHNSON LG, CAHILL KW, IYER JG, SCHRAMA D, et al. *Antibodies to merkel cell polyomavirus T antigen oncoproteins reflect tumor burden in merkel cell carcinoma patients. Cancer Res. 2010;70(21):8388-97.*

Un poliomavirus ha sido recientemente descubierto (MCPyV) como agente causal de la mayoría de los carcinomas de células de Merkel (MCC). Los anticuerpos séricos que reconocen la proteína VP-1 (proteína de la cápside viral) son detectables a títulos elevados en casi todos los pacientes con MCC, permaneciendo estables en el tiempo. Estos anticuerpos indican infección viral previa y han sido encontrados en más de la mitad de la población general. Los investigadores averiguaron si los anticuerpos dirigidos contra una oncoproteína codificada por el virus (antígeno asociado a tumores (T-Ag)) son más específicos en pacientes con MCC. Los resultados mostraron que en 530 sujetos control los anticuerpos estuvieron presentes sólo en 0.9% y a títulos bajos; por el contrario en 205 pacientes portadores de un carcinoma de células de Merkel, dichos anticuerpos estuvieron presentes en el 40.5%. Además se reportó que los títulos descendían rápidamente en pacientes tratados, mientras que ascendían en caso de progresión tumoral. En varios pacientes se vio que los títulos de los anticuerpos anti T-Ag subieron antes de la detección de la progresión de la enfermedad.

Los resultados de este trabajo proponen la utilidad de los anticuerpos anti T-Ag como un indicador clínico de progresión tumoral, gracias a su mayor especificidad. Cabe notar que estos anticuerpos no protegen contra la progresión de la enfermedad.