

CARTAS CIENTÍFICAS

Mastocitosis cutánea difusa en una niña con polimorfismo M541L en el gen *KIT*: respuesta al tratamiento con imatinib



Diffuse cutaneous mastocytosis in a girl with M541L polymorphism in *KIT* gene: response to treatment with imatinib

Sra. Editora,

En los últimos años, el conocimiento creciente de la patogénesis de la mastocitosis ha permitido avances en el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de esta enfermedad¹. Los pacientes con mastocitosis y mutaciones D816V en el gen *KIT* pueden beneficiarse del tratamiento con midostaurina, un inhibidor de tirosina cinasa (ITC) oral multidiaria². En niños con mastocitosis son más frecuentes otras mutaciones, y estos pacientes han respondido a otros ITC como el imatinib, el nilotinib o el masitinib¹. El imatinib se ha utilizado con éxito en pacientes pediátricos con mastocitosis grave refractaria a la terapia convencional¹⁻⁵.

Presentamos el caso de una niña con mastocitosis cutánea difusa de inicio en el primer mes de vida, con placas extensas y lesiones ampollas por la cara y el cuerpo (fig. 1), asociadas a eritema, dolor abdominal y diarrea. El diagnóstico se confirmó mediante biopsia cutánea. En los primeros meses de vida hubo elevación de los niveles de triptasa. La paciente mostró una respuesta limitada al tratamiento con esteroides, antihistamínicos, cromoglicato y ketotifeno. A los 4 años de edad, el estado de la paciente empeoró, con desarrollo de jaquecas frecuentes y episodios de hipotensión. Fue tratada con fototerapia con psoraleno y rayos uva



Figura 1 A) Niña de un mes con mastocitosis cutánea difusa. B) Placas infiltrativas con aspecto de piel de naranja con ampollas locales y costra.

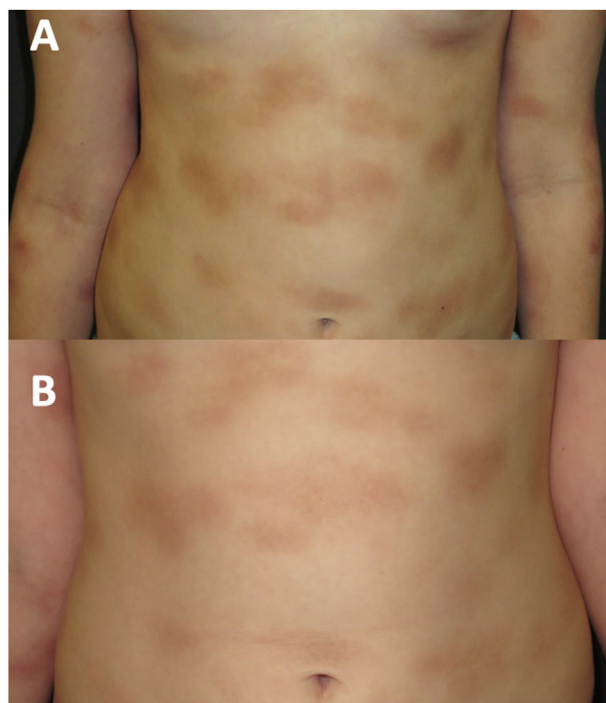


Figura 2 A) La misma niña con múltiples placas infiltrativas en la piel antes del tratamiento con imatinib. B) La paciente en tratamiento con imatinib a los 20 meses de seguimiento.

(PUVA) dos veces por semana, consiguiéndose con ello una mejoría inicial de los síntomas y las lesiones cutáneas, con pérdida progresiva de la efectividad a lo largo de 10 meses de tratamiento.

A los 8 años de edad (fig. 2A), los síntomas asociados al calor, el ejercicio y los desencadenantes emocionales empeoraron. El nivel de triptasa se mantuvo normal. Una nueva biopsia cutánea reveló un infiltrado de mastocitos con citoplasma granular c-KIT⁺, triptasa⁺, CD30⁺ y CD25⁻. Se realizó estudio de médula ósea, con recuentos y morfología celular normales. El ensayo ASOqPCR (TaqMan) no detectó la variante D816V en el gen *KIT* con. No obstante, se aisló un 0,0012% de mastocitos mediante la técnica de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) con inmunofenotipo c-KIT⁺, triptasa⁺, CD25⁻ y CD30⁻. La secuenciación Sanger de los mastocitos de médula ósea purificados mediante FACS no evidenció la presencia de la variante D816V, detectándose en cambio el polimorfismo M541L en el gen *KIT*. En base a este hallazgo, se inició tratamiento con imatinib a una dosis de 100 mg al día, manteniendo el tratamiento con cromoglicato a una dosis de

200 mg dos veces al día y ketotifeno a una dosis de 1 mg dos veces al día y con adición de esteroides y antihistamínicos orales durante las crisis.

Durante los cuatro años de seguimiento, la respuesta al imatinib ha sido satisfactoria, con buena tolerancia, atenuación de la infiltración en las lesiones cutáneas (fig. 2B) y mejoría de los síntomas sistémicos. Los episodios ocasionales de mareo se han resuelto con dexclorfeniramina maleato oral. El crecimiento de la paciente ha sido normal, no se han detectado efectos adversos y las analíticas y los niveles de triptasa se han mantenido en la normalidad.

Se han descrito mutaciones activantes del receptor con actividad tirosina cinasa KIT en contexto de distintas neoplasias y en la mastocitosis cutánea difusa. El imatinib es un ITC oral autorizado para el tratamiento de la mastocitosis sistémica en pacientes con mutaciones en el gen *KIT* fuera del exón 17, pero no suele ser efectivo en enfermedades asociadas al polimorfismo D816V². El polimorfismo M541L encontrado en nuestra paciente se ha asociado a la mastocitosis infantil y a una sensibilidad mayor al tratamiento con imatinib³.

Entre los efectos adversos asociados al uso de imatinib se encuentran las náuseas, los vómitos, la diarrea, la elevación de transaminasas hepáticas, la cardiomiopatía, la anemia, la trombocitopenia, la granulocitopenia, el edema, el exantema y una velocidad de crecimiento disminuida en niños^{4,5}.

Si bien la experiencia con el uso de imatinib en niños con mastocitosis es limitada, este fármaco podría ser una alternativa en pacientes con mastocitosis cutánea difusa y síntomas graves refractarios a las terapias convencionales.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Agradecimientos

A la familia y a la paciente, que colaboraron en la publicación de este caso y, por lo tanto, contribuyeron a avanzar en el conocimiento sobre esta enfermedad.

A los doctores Victor J. Asensio y María Carmen Vidal, del Servicio de Genética, por sus comentarios acerca del manuscrito. A la doctora Ana Bauzá por contribuir con las fotografías de la paciente en los primeros meses de vida.

Bibliografía

1. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129:1420–7.
2. Schaffer JV. Pediatric mastocytosis: Recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:205–20.
3. Foster R, Byrnes E, Meldrum C, Griffith R, Ross G, Upjohn E, et al. Association of paediatric mastocytosis with a polymorphism resulting in an amino acid substitution (M541L) in the transmembrane domain of c-KIT. *Br J Dermatol*. 2008;159:1160–9.
4. Morren MA, Hoppe A, Renard M, Rychter MD, Uyttebroeck A, Dubreuil P, et al. Imatinib mesylate in the treatment of diffuse cutaneous mastocytosis. *J Pediatr*. 2013;162:205–7.
5. Azana JM, Torrelo A, Matito A. Update on mastocytosis (Part 2): Categories, prognosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:15–22.

Aniza Giacaman^{a,*}, José Antonio Salinas Sanz^b, Mercedes Guibelalde^b, Iván Álvarez-Twose^c y Ana Martín-Santiago^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Hemato-Oncología Infantil, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

^c Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha, Hospital Virgen del Valle, Toledo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anizagiacaman@gmail.com (A. Giacaman).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.07.009>
1695-4033/ © 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Prácticas transfusionales de hemoderivados en recién nacidos prematuros: encuesta nacional



Transfusion practices of blood products in preterm infants: National survey

Sra. Editora,

Se estima que el 90% de los recién nacidos prematuros (RNPT) < 1000 g recibirá al menos una transfusión de concentrado de hematíes y en menor medida, infusión de plaquetas y/o plasma fresco congelado (PFC). Sin embargo, existe una clara falta de evidencia científica en cuanto a las indicaciones y los beneficios de las prácticas transfusionales en este grupo de pacientes.

Los recientes ensayos clínicos ETTNO¹ y TOP² han demostrado que la aplicación de estrategias restrictivas de transfusión de concentrado de hematíes no es inferior en términos de neurodesarrollo y mortalidad a las prácticas liberales con umbrales más altos de hemoglobina. En relación a las plaquetas, el ensayo clínico PlaNeT-2/MATISSE³, comparó un umbral liberal (50.000/dL) para la indicación de una transfusión con uno restrictivo (25.000/dL), observando una mayor incidencia de muerte y hemorragia grave en el primero. Estos estudios ponen de manifiesto la falta de conocimiento de los procesos fisiopatológicos que subyacen en la patología hematológica del RNPT.

Bajo esta premisa, se realizó una encuesta europea liderada por la «Neonatal Transfusion Network», en la que participaron 343 centros de 18 países⁴. En su seno, se llevó a cabo un subestudio entre diciembre de 2020 y abril de 2021 en las unidades neonatales de tercer nivel en España para valorar la práctica clínica habitual referente al uso