

Síndrome Sarcoidosis-like en una mujer de 44 años con melanoma estadio avanzado tratada con inhibidores de BRAF y MEK - Reporte de un caso

Sarcoidosis-like Syndrome in a 44-year-old woman with advanced stage melanoma treated with adjuvant BRAF plus MEK inhibitors - A case report

Juan Gabriel Sánchez-Cano¹, Celia Jiménez Revilla², Helena Martín-Álvarez¹, Manuel Ruíz-Muñoz¹

¹ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

² Unidad de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

ABSTRACT

Among the adverse effects related to treatment with BRAF/MEK inhibitors, granulomatous reactions have been described that have differential characteristics with respect to classic sarcoidosis. We review the case of a woman being treated with these drugs for advanced stage melanoma who presented a granulomatous reaction at cutaneous and pulmonary level, with excellent response to treatment with systemic steroids.

Keywords: Melanoma, dabrafenib and trametinib, BRAF and MEK targeted therapy, immune-related adverse event, sarcoidosis.

RESUMEN

Entre los efectos adversos relacionados con el tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK se han descrito reacciones granulomatosas que cuentan con características diferenciales respecto a la sarcoidosis clásica. Revisamos el caso de una mujer en tratamiento con estos fármacos por melanoma estadio avanzado que presentó una reacción granulomatosa a nivel cutáneo y pulmonar, con excelente respuesta al tratamiento con esteroides sistémicos.

Palabras clave: Melanoma, dabrafenib y trametinib, inhibidores de la vía BRAF/MEK, efectos adversos relacionados con el sistema inmune, sarcoidosis.

CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años diagnosticada de melanoma avanzado con BRAF mutado, que debutó con depósito metastásico en mamas, implantes subcutáneos y un nódulo pulmonar en 2020, realizó tratamiento inicial con pembrolizumab con respuesta metabólica inicial completa. Por progresión mesentérica en la evolución se inicia nueva línea con doble bloqueo de la vía BRAF/MEK con dabrafenib-trametinib. La paciente comienza con artralgias y lesiones nodulares en región pretibial de ambos miembros inferiores que histológicamente correspondían con paniculitis lobulillar con granulomas no necrotizantes (Figura 1).

La radiografía de tórax y la analítica fueron normales salvo la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que resultó elevada (84,3 U/L, 13.3-63.9); la autoinmunidad y la prueba de la tuberculina fueron negativas. Las pruebas respiratorias funcionales resultaron normales. El PET-TC objetivó afectación parenquimatosa pulmonar hipermetabólica. El TC de tórax objetivó ganglios mediastínicos hiliares, axilares y en tronco celiaco llamativos por número y de tamaño normal, así como un patrón de afectación pulmonar difusa predominantemente inferior de aspecto mínimamente nodular compatible con patrón de sarcoidosis. La biopsia ganglionar resultó no concluyente.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Bajo el diagnóstico de reacción sarcoidea secundaria a tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK, y ante el deterioro marcado de la paciente, se iniciaron esteroides sistémicos intentando hacer un uso ra-

cional de los mismos (bolus inicial de metilprednisolona 60 mg seguido de prednisona 20 mg durante 3 días, 10 mg durante 3 días y finalmente 5 mg de mantenimiento).

Como resultado, la paciente experimentó una mejoría espectacular de la clínica articular y de la capacidad funcional, sin objetivarse en la evolución efectos secundarios derivados de los mismos. En la actualidad continúa recibiendo dabrafenib/trametinib con respuesta oncológica sostenida.

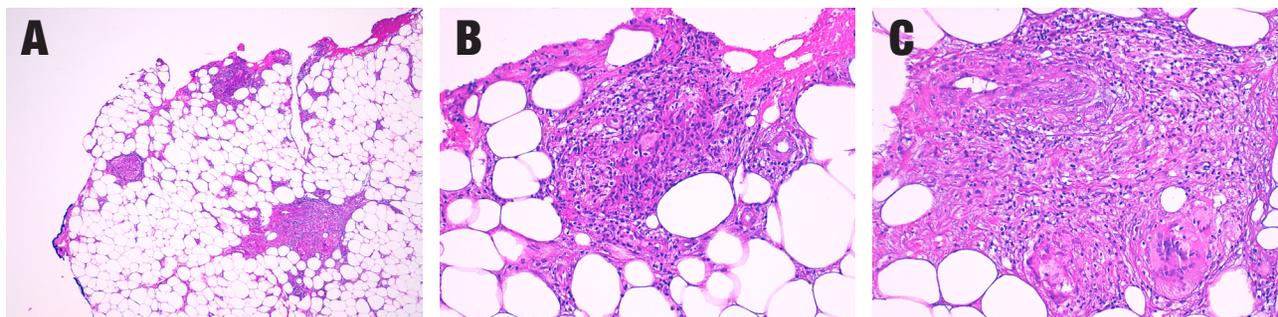
DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica que afecta a pacientes de todas las edades y razas. La etiopatogénica no está claramente establecida; un aumento de la actividad de los linfocitos Th1 y Th17 produce una respuesta exagerada que culmina con la formación de granulomas no necrotizantes, característicos de esta enfermedad.¹

En los últimos años, fármacos como los inhibidores de BRAF/MEK han sido utilizados en el tratamiento del melanoma en estadio avanzado con resultados prometedores en cuanto a supervivencia. Sin embargo, se han descrito reacciones granulomatosas asociadas a estos fármacos cuyo mecanismo etiopatogénico no se conoce con exactitud.

La inhibición de la vía BRAF/MEK podría aumentar la actividad inmune contra antígenos tumorales, dando lugar a una respuesta anticancerígena granulomatosa causante de cuadros sarcoidosis-like.²

Figura 1. Microscopía óptica. Tinción Hematoxilina/Eosina. A) 4x; B) 20x; C) 20x.
Presencia en el tejido celular subcutáneo, y a nivel lobulillar, de granulomas desnudos de tipo sarcoideo, no necrotizantes, con histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas de tipo Langhans y de tipo cuerpo extraño.



El tiempo de latencia no suele ser superior al año, y el diagnóstico es histológico, demostrando la presencia de granulomas no caseificantes. La ECA está elevada en más de 2/3 de estos pacientes.³

Estas reacciones parecen tener una clara predilección por la afectación cutánea (que en algunas series supera el 80%)^{3,4}. La afectación sistémica, al contrario de lo que sucede en la sarcoidosis clásica, es menos frecuente y a menudo implica la necesidad de instaurar tratamiento con esteroides sistémicos con muy buena respuesta.^{3,5}

El caso de nuestra paciente, de especial interés por ser la afectación pulmonar e hilar la predominante, es un ejemplo infrecuente de este tipo de reacciones. De acuerdo con la literatura, el tratamiento con esteroides mejora espectacularmente la clínica. La evidencia disponible sugiere que, de forma análoga a lo que sucede con pembrolizumab, los esteroides no parecen comprometer la eficacia de la inmunoterapia.³

CONCLUSIONES

En conclusión, se han descrito reacciones granulomatosas relacionadas con el tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK, en su mayoría con afectación exclusivamente cutánea pero también con afectación sistémica. Esta última responde espectacularmente al tratamiento con esteroides sistémicos y a menudo permite mantener estos fármacos, con resultados cada vez más prometedores.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown F, Modi P, Tanner LS. Lofgren Syndrome. StatPearls [Internet]. 2023; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493940/>
2. Rozeman EA, Dekker TJA, Haanen JBAG, Blank CU. Advanced Melanoma: Current Treatment Options, Biomarkers, and Future Perspectives. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):303–17.
3. Pham JP, Star P, Phan K, Loh Y, Joshua AM, Smith A. BRAF inhibition and the spectrum of granulomatous reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2022; 87(3):605–13.
4. Bala VM, Mitsogianni M, Laschos K, Pliakou E, Lazaridi E, Lampropoulou DI, et al. Mediastinal and hilar sarcoid-like reaction in a patient treated with dabrafenib and trametinib for metastatic melanoma: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2022; 16(5).
5. Tronconi MC, Marinello A, Solferino A, Grimaudo S, Ciccirelli M, Manara S, et al. A Case of Pulmonary Sarcoidosis during First-Line Targeted Therapy with Dabrafenib Plus Trametinib in BRAF V600E-Mutated Metastatic Melanoma. *Case Rep Oncol*. 2022;15(2):560–5.